

FIBRILLAZIONE ATRIALE, UNA PIAGA TANTO INDAGATA E TEMUTA QUANTO ORAMAI CONFINATA TRA LE DELUSIONI TERAPEUTICHE: FORME MORBOSE PROFONDAMENTE DIVERSE O CURE LIMITATAMENTE EFFICACI?

E. Piccolo, G. Gasparini**, A. Raviele***

* Università degli Studi di Padova.

** Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Umberto I°, Venezia-Mestre.

La *fibrillazione atriale (FA)* oggi, escludendo le extrasistoli, è l'aritmia prevalente sia nella popolazione apparentemente sana sia nei cardiopatici. La sua prevalenza è valutata intorno allo 0.5% fra 20 e 35 anni, all'1.5% fino ai 60 anni, al 9% dopo i 75 anni ¹ ed è significativamente aumentata dal 1980 al 2000 ². Negli USA si è calcolato che gli attuali 2.3 milioni di casi raggiungeranno i 5.6 milioni nel 2050 ¹. Le ragioni di questo progressivo aumento sono molte. In primo luogo l'invecchiamento della popolazione, ma anche l'incremento di cardiopatie che favoriscono la FA stessa (ipertensione, diabete, cardiopatie valvolari, insufficienza cardiaca, infarto miocardico acuto, interventi cardiocirurgici, pacemaker VVI, ecc). Si sono segnalati anche fattori costituzionali o ereditari predisponenti, come l'alta statura e peso ³ o la tendenza a valori bassi di QT ⁴ e una certa tendenza familiare ⁵.

Il *modo di presentarsi della FA* è sempre improvviso come tutte le tachicardie o aritmie parossistiche, spesso precedute da sensazioni extrasistoliche, facilitate da pasto e/o bevuta abbondante di alcolici, da sostanze eccitanti, da sforzo fisico, da rigurgito gastrico, di notte o senza alcun apparente motivo. Spesso viene avvertita dal paziente per una sensazione di palpitazione irregolare, ma può passare inosservata ed essere riscontrata casualmente dal medico, specie se compaiono sintomi di insufficienza cardiaca, anche di lieve entità.

Il ripristino del ritmo sinusale avviene spesso spontaneamente dopo un periodo variabile da minuti a ore o giorni. La terapia farmacologica antiaritmica o elettrica (DC shock) per la riconversione al ritmo sinusale è quasi sempre efficace, anche per le forme di lunga durata, specie se preceduta da terapia medica preparatoria.

La FA, se non è secondaria a una causa passeggera (infarto acuto, intervento cardio-chirurgico, pericardite, farmaci eccitanti), tende a recidivare e in tal caso, se non viene attuata una terapia antiaritmica profilattica o l'ablazione

elettrica, tende a diventare persistente o permanente (cronica). Questo comportamento ha generato una sua *classificazione*, proposta da John Camm di Londra e oramai accettata da tutti:

- *FA parossistica*: è quella che, indipendentemente dal tempo di durata e dalla recidivanza regredisce spontaneamente;
- *FA persistente*: è la forma che, indipendentemente dalla durata e dalla recidivanza, regredisce dopo intervento medico (farmacologico e/o elettrico);
- *FA permanente*: è la forma non più riconvertibile o che si decide di lasciarla cronica.

L'*eziopatogenesi della FA* presenta numerosi fattori che si sono via via modificati nel tempo a misura che aumentavano le conoscenze elettrofisiologiche, anatomiche, cliniche e di risposta alle terapie. La FA è un'aritmia sostenuta da rientri multipli dell'attività elettrica nella muscolatura atriale, favoriti da substrati anatomici ed elettrofisiologici, in parte conosciuti e in parte ancora in studio, nonché da foci extrasistolici in vari punti degli atri, soprattutto nelle vene polmonari nel loro imbocco nell'atrio sinistro, che costituiscono il fattore scatenante in molti casi, specie se vi sono condizioni predisponenti.

Le *forme cliniche della FA* sono moltissime e hanno cambiato completamente lo scenario rispetto a 50 anni fa, quando si pensava che la stenosi mitralica, l'ipertiroidismo e la cardiopatia sclerotica fossero le sole patologie associate a questa aritmia. Oggi si possono distinguere la FA senza cardiopatia apparente e quella associata a cardiopatia. La prima è caratteristica delle forme isolate del giovane e anche dell'anziano, di quelle da stress sportivo, con possibile implicazione di doping, da eccesso alcolico, la forma vagotonica specialmente notturna, la forma parossistica che recidiva a intervalli lunghi di molti mesi o anni, la forma persistente che prevale soprattutto dopo i 60 anni. Quest'ultima è la forma più frequente ed è gestibile o con terapia medica antiaritmica continuata o con la tecnica del *pill-in-the-pocket* o con l'ablazione.

La FA associata a cardiopatia o a patologia condizionante si riscontra nella ipertensione arteriosa, nella malattia del nodo del seno (sindrome bradi-tachi), nell'infarto miocardico acuto, nelle tireotossicosi, nelle miocardiopericarditi, durante o dopo intervento cardiocirurgico, nelle valvulopatie, nelle cardiomiopatie, nell'insufficienza cardiaca e spesso nei portatori di pacemaker VVI.

La *terapia della FA* – a parte quella che si attua per ripristinare il ritmo sinusale, gestita in genere nei Pronto Soccorso o nei reparti di degenza mediante farmaci antiaritmici o cardioversione elettrica, preceduti o meno da un adeguato periodo di trattamento con anticoagulanti se l'aritmia dura da oltre 12 ore – può essere di semplice attesa se l'episodio è isolato, non dura oltre 6-12 ore e non si accompagna a cardiopatia strutturale o a fattori predisponenti (ipertensione, ipertiroidismo, diabete, sostanze dopanti), che vanno corretti, oppure viene realizzata con un trattamento preventivo mediante farmaci antiaritmici o coadiuvanti o con l'ablazione transcateretere soprattutto se si tratta di FA parossistica.

Il *trattamento preventivo farmacologico* si avvale di farmaci antiaritmici del gruppo I e III della classificazione di Vaughan Williams secondo i casi e le risposte ottenute. Essi sono fondamentalmente la procainamide (negli USA), la chinidina, la flecainide, il propafenone, la disopiramide, il sotalolo e l'a-

miodarone. L'efficacia è variabile nelle varie casistiche pubblicate, osservandosi percentuali di mantenimento del ritmo sinusale a un anno dal 33% al 56%, secondo i farmaci impiegati e le casistiche. I migliori risultati sono stati ottenuti con l'amiodarone ⁶.

Oltre alla limitata efficacia, il trattamento antiaritmico è gravato anche dagli effetti secondari o jatrogeni dei farmaci, dalla necessità di dover associare spesso gli anticoagulanti e rispetto ai pazienti con FA permanente in controllo della frequenza cardiaca da una mortalità lievemente più elevata ⁷. Inoltre, l'uso di questi farmaci non è adeguatamente diffuso se si considera che gli antiaritmici della classe IA (chinidina e disopiramide) sono usati dal 23% degli internisti, ma solo dal 15% dei cardiologi e dal 7% degli elettrofisiologi; mentre quelli della classe IC (flecainide e propafenone) sono utilizzati rispettivamente dal 27%, 37% e 22%; il sotalolo rispettivamente dal 22%, 24% e 23% e l'amiodarone dal 28% degli internisti, dal 24% dei cardiologi, ma dal 48% degli elettrofisiologi ⁸.

In aggiunta alla terapia farmacologica più specificamente antiaritmica si è proposta in questi anni quella con farmaci che sembrano agire soprattutto sulle condizioni favorevoli la FA. Si sono infatti dimostrati efficaci gli antiipertensivi del gruppo degli ACE inibitori o degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II ^{9,10}, ma anche i beta bloccanti, le statine, i PUFA ¹¹ e la paroxetina, che è un antidepressivo ¹².

L'*ablazione transcatetere* è la terapia che da circa 10 anni è sempre più all'attenzione dei cardiologi. Le sue basi elettrofisiopatologiche sono soprattutto due, quella di interrompere i rientri multipli dell'attivazione elettrica negli atri durante FA e quella di sopprimere o isolare i foci extrasistolici delle vene polmonari o di altre sedi, responsabili dell'innescare della FA. La prima modalità, mediante bruciature lineari, crea barriere alla possibilità di propagazione dei circuiti di rientro, secondo l'esperienza già attuata molti anni fa dai cardiocirurghi con le tecniche del *corridor* e del *maze*. Viene anche chiamata *compartimentalizzazione*, parola complessa ma che rende l'idea. La seconda tecnica cerca di eliminare il principale fattore innescante la FA, cioè le extrasistoli atriali, che hanno origine soprattutto nelle zone di passaggio dalle vene polmonari all'atrio sinistro, ma sono evidenziabili anche in altri siti atriali. Può essere realizzata o individuando con il mappaggio elettrofisiologico i siti extrasistolici e ablandoli direttamente oppure isolandoli mediante ablazione circolare dell'imbocco delle vene polmonari o con linee di ablazione semicircolari che comprendono più vene ^{13,14}. Un'altra componente che può intervenire nella genesi della FA è l'innervazione vagale delle vene polmonari, ablandando la quale, con tecnica epicardica o endocardica, si possono migliorare i risultati dell'ablazione degli altri siti atriali ¹⁵⁻¹⁶.

I risultati di questa procedura invasiva sono via via migliorati progredendo le conoscenze e le tecniche e affinando la curva di apprendimento e la manualità degli operatori. Da una survey delle principali casistiche fra il 1995 e il 2002 ¹⁷, comprendente oltre 9000 pazienti, selezionati fra coloro che erano refrattari ai farmaci, con FA parossistica o persistente o permanente e nel 50% con limite superiore del diametro trasverso dell'atrio sinistro all'ecocardiogramma fra 55 e 60 mm, la compartimentalizzazione atriale destra fu realizzata nel 10% dei casi, quella sinistra nel 12%, l'ablazione di focus trigger nel 17%, la disconnessione elettrica delle vene polmonari nel 70% e la combina-

zione di due o più approcci nel 5%. Il mappaggio elettroanatomico CARTO è stato utilizzato nel 43% dei centri, il catetere Lasso nel 77%, la mappa mediante En Site nel 12% e i cateteri basket nel 21% dei centri.

Questi dati, differenti da centro a centro e da epoca ad epoca, introducono già di per sé una serie di variabili che ostano nella valutazione complessiva dei risultati, cui devono essere aggiunte quelle relative al tipo clinico della FA, a eventuali cardiopatie associate e all'età dei pazienti, in genere fra 50 e 70 anni, con una media intorno ai 55-60. La risposta all'ablazione deducibile da questa survey è di asintomaticità a 12 mesi in assenza di terapia antiaritmica nel 14.5% - 76.5% secondo i centri, con media del 52%. Il successo era del 76% alla fine dell'ablazione, ma furono necessarie due procedure nel 24% dei casi e tre procedure nel 3%. Gli autori sottolineano che la percentuale di successo era correlata all'esperienza del centro (numero di procedure eseguite).

Le *complicanze* sono dovute per lo più a TIA o a ictus cerebrale da tromboembolia, a perforazioni varie, a tamponamenti pericardici, a stenosi delle vene polmonari, ma i casi di decesso sono rari. I centri con più ampia esperienza riportano statistiche di maggiore successo e di minori complicanze¹³. Durante il follow up il 19% dei pazienti ablati sviluppa flutter atriale, che era ancora presente nel 10% dopo 12 settimane¹⁸.

Verma e Natale, nel 2005¹⁹, dopo aver considerato i risultati dei sei migliori studi sull'ablazione, eseguiti con tecniche simili in pazienti di età intorno ai 55-60 anni, con FA prevalentemente parossistica e con scomparsa dell'aritmia a un anno nell'81% circa dei casi, si sono posti il problema se proporre questa terapia invasiva come *primo approccio*, almeno in determinati casi, considerando tra questi per ora i soggetti giovani con FA idiopatica ("lone atrial fibrillation"), spesso sintomatici e per i quali una terapia a lungo termine con antiaritmici e anticoagulanti aumenta il rischio e peggiora la qualità di vita. Essi tuttavia si sono resi conto che nei pazienti asintomatici o paucisintomatici non sensibili al problema è difficile giustificare una procedura invasiva, almeno fino a quando non si avranno ulteriori dati clinici¹⁹.

Considerando *tre studi recenti di ablazione* vs terapia antiaritmica, il primo²⁰ di FA parossistica/persistente sintomatica trattato con il solo isolamento delle vene polmonari, il secondo²¹ di FA persistente refrattaria ai farmaci e trattato con ablazione più antiaritmici, il terzo¹³ di FA permanente trattato con ablazione più amiodarone, i risultati di mantenimento del ritmo sinusale a un anno con l'ablazione furono rispettivamente dell'87%, 56% e 78%, percentuali significativamente più elevate di quelle ottenute con i farmaci antiaritmici.

La *recidiva* precoce della FA dopo ablazione, ma non presente dopo le prime settimane, è frequente: 35-46% dei pazienti con FA parossistica o persistente. È più frequente nelle forme persistenti o permanenti e con più lunga storia di FA. Data la tendenza ad essere un fenomeno transitorio, può essere utile un temporaneo trattamento antiaritmico. Va sottolineato che i sistemi di monitoraggio ECG hanno evidenziato che le recidive asintomatiche di FA sono molto frequenti (27.8-57.5%)²²⁻²⁴. La ripetizione della procedura di ablazione è tutt'altro che rara e va tenuta nel conto nell'organizzazione complessiva. Essa viene riportata dal 9% al 43% secondo le varie esperienze, con una media del 25%²⁵.

Le *meta-analisi più recenti riportano minori* complicazioni che in passato, che conservano comunque ancora un loro peso e comportano sempre un'at-

tenzione particolare. Si possono così riassumere: la stenosi delle vene polmonari nell'1.5% dei casi, gli accidenti vascolari cerebrali nello 0.7%, il TIA nello 0.5%, mentre il tamponamento pericardico, le varie perforazioni e la lesione del nervo frenico raggiungono complessivamente il 5.2%²⁵. Incidenze che vanno per fortuna diminuendo specie nei centri di maggiore prestigio¹⁹. Va anche segnalato infine che i tempi delle procedure e quindi l'esposizione alle radiazioni ionizzanti sono ancora molto lunghi, in media 212 minuti²⁵.

Un aspetto molto controverso è la *qualità di vita* dei pazienti sottoposti alle varie terapie, farmacologica o ablativa. Spesso i test impiegati per valutare la superiorità del ritmo sinusale rispetto alla FA più o meno ben controllata hanno dato risultati poco convincenti. Spesso la componente soggettiva psicologica del paziente, che in ultima analisi è legata all'aritmia di per sé, gioca un ruolo che è superiore a quello dell'effettivo miglioramento emodinamico. Più di ogni altro aspetto, la qualità di vita dipende dal singolo caso, meno dal singolo trial, e quindi essa impegna ancora di più il lavoro del medico nella valutazione clinica complessiva²⁶.

Si è anche valutato il *costo/efficacia* in termini di spesa sanitaria comparando l'ablazione transcateretere alla terapia profilattica con amiodarone (il farmaco che ha dimostrato la maggiore efficacia) e alla terapia per il mantenimento di un'adeguata frequenza ventricolare nei pazienti con FA permanente. Concludendo che l'ablazione comporta un migliore rapporto costo/efficacia nei casi di FA a rischio moderato o alto di stroke, mentre non è favorevole il rapporto costo/efficacia nei casi a basso rischio²⁷.

Ablate and pace è oramai la dizione internazionale per indicare una terapia ibrida della FA, che prevede l'interruzione della conduzione elettrica della giunzione atrio-ventricolare mediante la sua distruzione con la radiofrequenza associata all'impianto di un pacemaker cardiaco definitivo, monocamerale rate-responsive in caso di FA permanente o bicamerale in caso di FA parossistica. È indicata nei pazienti con FA ad alta risposta ventricolare qualora i vari farmaci cronotropi negativi siano risultati inefficaci e/o qualora non ci siano indicazioni all'ablazione dell'aritmia stessa. Tale terapia è palliativa in quanto non modifica la sopravvivenza del paziente né il suo rischio tromboembolico; migliora però la qualità di vita, riducendo i sintomi legati al cardiopalmo, regolarizza l'attività elettrica ventricolare con conseguente aumento della capacità funzionale, della tolleranza allo sforzo e, nei pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra dovuta allo sviluppo di una tachicardiomiopatia, della frazione di eiezione attraverso un rimodellamento inverso²⁸.

Si è osservato anche un aumentato rischio di morte improvvisa nel periodo immediatamente successivo alla procedura di ablazione, legato ad aritmie ventricolari tipo torsione di punta verosimilmente bradicardia-dipendenti in cuori abituati a frequenze ventricolari elevate²⁹. Per tale motivo è consigliabile programmare per un periodo frequenze più alte del pacemaker, uguali o superiori a 90 bpm. Circa l'opportunità di impiantare un pacemaker biventricolare (CRT), considerando che la stimolazione ventricolare convenzionale apicale destra potrebbe provocare nel tempo, a causa della dissincronia inter e intraventricolare, un peggioramento della funzione ventricolare sinistra, i dati in letteratura non sono ancora del tutto convincenti³⁰. Si è dimostrata invece efficace la stimolazione CRT nei pazienti con FA permanente e insufficienza cardiaca³¹.

Controllo del ritmo o controllo della frequenza

Considerando che la FA spesso si associa a sintomi invalidanti (cardiopalmò, dispnea, astenia, angor) ed è causa di aumento di mortalità e di morbilità (aumentato rischio embolico, possibile sviluppo di cardiomiopatia ed insufficienza cardiaca) si è ritenuto che il ripristino del ritmo sinusale ed il suo mantenimento fossero fondamentali per migliorare la qualità di vita, ridurre il rischio embolico, ridurre la morbilità e la mortalità. Ma, mentre il ripristino del ritmo sinusale, come s'è detto, si è dimostrato relativamente semplice da raggiungere (con i farmaci o con la cardioversione elettrica), il suo mantenimento nel tempo invece si è rivelato del tutto frustrante. In effetti, i farmaci antiaritmici non solo sono risultati scarsamente efficaci nel prevenire le recidive aritmiche^{32,33} ma spesso sono responsabili di effetti proaritmici³⁴ e di deterioramento emodinamico (soprattutto nei pazienti con importante cardiopatia)³⁵. Per tale motivo negli ultimi anni si è pensato che il solo controllo della frequenza cardiaca, associato alla terapia anticoagulante, potesse essere una reale alternativa al controllo del ritmo. Tale ipotesi è stata presa in considerazione in alcuni studi randomizzati e controllati che hanno quindi messo a confronto la strategia "controllo del ritmo" verso la strategia "controllo della frequenza".

Lo *studio PIAF* (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation)³⁶ ha voluto considerare gli effetti sulla qualità di vita, valutata con il questionario SF36, delle due strategie: ebbene, ad 1 anno di follow-up, nei 252 pazienti randomizzati ai due gruppi, non si sono evidenziate differenze significative.

Nello *studio STAF* (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation)³⁷ si è cercato di valutare l'impatto delle due strategie sull'end point combinato morte, ictus o TIA, embolia sistemica e resuscitazione cardiopolmonare in 200 pazienti con FA persistente. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata tra i due gruppi durante un periodo di 20 mesi di follow-up (solo un lieve aumento 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").

Lo *studio RACE* (Rate Control vs Electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation)³⁸ ha coinvolto 522 pazienti con FA persistente, randomizzati al braccio "controllo della frequenza" con farmaci depressori del nodo AV o con "ablate and pace" e al braccio "controllo del ritmo" con sotalolo, flecainide, propafenone o amiodarone, seguiti per 2.3 anni. L'end point primario combinato era costituito da morte cardiovascolare, insufficienza cardiaca, eventi tromboembolici, sanguinamento, impianto di pacemaker, gravi effetti collaterali dei farmaci antiaritmici. Lo studio non ha mostrato alcuna superiorità di una strategia rispetto all'altra.

Lo *studio AFFIRM* (Atrial Fibrillation follow-up Investigation of Rhythm Management)³⁹ ha reclutato 4060 pazienti di età >65 anni, per lo più con fibrillazione atriale sintomatica, seguiti per 3.5 anni. Il braccio "controllo del ritmo" prevedeva cardioversioni ripetute e variazioni dei farmaci antiaritmici in caso di recidiva (per lo più si sono utilizzati sotalolo e amiodarone). Il braccio "controllo della frequenza" prevedeva l'uso di farmaci cronotropi negativi con l'obiettivo di ridurre la frequenza <80 bpm a riposo e <100 bpm durante sforzo. Tutti i pazienti assumevano anticoagulante orale, che veniva sospeso dopo 4 settimane dalla cardioversione. L'end point primario era la

mortalità totale. Al termine del follow-up la mortalità nei due gruppi è risultata sovrapponibile (con un trend leggermente a favore del “controllo della frequenza”). La terapia anticoagulante ha condizionato la mortalità nel senso che le complicanze tromboemboliche sono risultate più frequenti nel gruppo “controllo del ritmo”, verosimilmente per la sospensione della terapia anticoagulante (44% vs 25%).

Infine, lo *studio HOT CAFE* (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation study) ⁴⁰ ha coinvolto 205 pazienti con FA persistente randomizzati alle due strategie. L'end point primario combinato (mortalità per qualsiasi causa, complicanze tromboemboliche gravi, emorragie maggiori) non ha mostrato differenze statisticamente significative tra le due strategie.

La conclusione comune di tutti questi studi è che la strategia di mantenimento del ritmo sinusale non è superiore alla strategia controllo della frequenza per quanto riguarda la mortalità, la morbilità e la qualità di vita. Inoltre, appare come fondamentale l'uso della terapia anticoagulante anche nei pazienti in ritmo sinusale. Ovviamente questi sono risultati che non possono essere generalizzati in quanto ci sono categorie di pazienti, non considerate in questi studi, nei quali il mantenimento del ritmo è, comunque, un obiettivo da perseguire come nei soggetti giovani con FA isolata di recente insorgenza (che teoricamente potrebbero avere un grande beneficio prevenendo il rimodellamento elettrico degli atri) o nei pazienti cardiopatici con insufficienza cardiaca (che di fatto sono quelli con maggior necessità del contributo atriale).

Conclusioni

Il sottotitolo del nostro tema ci invita a precisare se nella grande diatriba che da oltre 30 anni si sta sviluppando tra i cardiologi sulle varie forme di terapie proposte per il controllo della FA, terapie spesso rivalutate, talvolta accolte da grandi entusiasmi, ma spesso anche da delusioni, giochino un ruolo importante la diversità delle forme morbose che stanno alla base della FA e i limiti delle stesse terapie proposte. La risposta è purtroppo positiva, pur con varie considerazioni, sia per l'una che per gli altri.

Oggi la terapia della FA non può certo essere univoca. Essa impegna la preparazione e la capacità clinica del medico, il quale deve tener conto delle molte forme di FA che si presentano nella pratica clinica, della risposta ai farmaci antiaritmici e non antiaritmici, dei risultati dell'ablazione, di eventuali patologie strutturali sottostanti, dell'età del paziente, dell'opportunità di un trattamento anticoagulante, dell'insorgenza della FA secondariamente a una pericardite o a un intervento cardiocirurgico, dell'eventuale presenza o incombenza di insufficienza cardiaca, della tolleranza soggettiva di una FA persistente o permanente e dell'eventuale necessità di un *ablate and pace*.

Tutti questi aspetti danno luogo a un grande impegno di razionalità e di accertamenti, che è accompagnato da un entusiasmante interesse da parte del cardiologo. Poiché, essendo la FA un'aritmia relativamente benigna, le sue soluzioni terapeutiche non sono dettate quasi mai dalla necessità di decisioni urgenti, ma dai migliori risultati a distanza sia nei confronti della morbilità e mortalità che della qualità di vita.

Volendo sintetizzare le diverse soluzioni terapeutiche proposte e seguite

per anni, esse possono venire distinte nel modo seguente:

- a) FA secondaria a patologia transitoria (pericardite, da farmaci eccitanti o dopanti, da eccesso di alcol, post-intervento cardiocirurgico, post-infarto miocardico acuto). Deve essere riconvertita ed eventualmente profilassata con farmaci antiaritmici per un periodo adeguato.
- b) FA parossistica come primo episodio in soggetto senza cardiopatia strutturale o ipertensione arteriosa o ipertiroidismo. Non è indicata alcuna terapia preventiva, ma il paziente va seguito nel tempo.
- c) FA parossistica o persistente, ma recidivante in maniera sporadica, con non più di 3-4 episodi per anno, ben avvertita dal paziente, in assenza di cardiopatia strutturale, senza episodi asintomatici, riconvertibile con farmaci antiaritmici per os, circostanza confermata in osservazione ospedaliera. Nessun trattamento profilattico antiaritmico, tranne ASA, eventuali anticoagulanti e antiipertensivi, e gestione degli episodi aritmici dal paziente stesso con la tecnica del *pill-in-the-pocket* ⁴¹.
- d) FA parossistica o persistente, con recidive frequenti, in soggetti senza o con cardiopatia strutturale, riconvertibile con farmaci antiaritmici o con DC shock, ma non gestibile con il *pill-in-the-pocket*. Può essere trattata con la profilassi antiaritmica o con l'ablazione transcateretere; la decisione per l'una o per l'altra dipende ancora oggi da molti fattori: la buona risposta ai farmaci senza rischi o effetti secondari che ne obblighino la sospensione; l'età del paziente, poiché dopo i 65 anni la terapia ablativa non è stata sufficientemente valutata nei suoi risultati a distanza; l'esistenza di cardiopatia strutturale (valvolare, ischemica, ecc) che potrebbe aggravarsi in presenza di FA; l'opportunità di trattare chirurgicamente la cardiopatia contestualmente all'ablazione, nel qual caso può essere associata l'ablazione; la buona esperienza e manualità del centro cui viene affidato il paziente per l'ablazione; la tolleranza soggettiva della FA specie quando la frequenza ventricolare è elevata o vi si somma una forte componente ansiosa; l'accettazione del paziente di una delle due terapie dopo averlo adeguatamente informato dei rischi/benefici.
- e) FA permanente o cronica. Le vie terapeutiche possono essere diverse. Nella maggioranza dei pazienti oggi si accetta la FA cercando di ottenere la migliore frequenza ventricolare con farmaci e mantenendo indefinitamente gli anticoagulanti. Nei pazienti non molto anziani, con assente o lieve cardiopatia strutturale e con atrio sinistro inferiore a 50 mm si sono ottenuti buoni risultati anche con l'ablazione ³². In casi particolari, nei quali la terapia antiaritmica è stata inefficace, quella ablativa per varie ragioni improponibile e il controllo della frequenza ventricolare inadeguato, si rende necessaria onde evitare l'insufficienza cardiaca, l'attuazione dell'*ablate and pace*, che ha dato buoni risultati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. JAMA 2001; 285:2370-75

- 2) *Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al.* Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114:119-25
- 3) *Hanna IR, Heeke B, Bush H et al.* The relationship between stature and the prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1683-88
- 4) *Pogljajen G, Fister M, Radovancevic B and Vrtovec B.* Short QT interval and atrial fibrillation without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1905-7
- 5) *Fox CS, Parise H, D'Agostino RB et al.* Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291:2851-55
- 6) *Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longàs-Tejero MA et al.* Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2006; 166:719-28
- 7) *Prystowsky EN.* Assessment of rhythm and rate control in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:S7-S10, Suppl. 2
- 8) *Zimetbaum P, Ho KKL, Olshansky B et al.* Variation in the utilization of antiarrhythmic drugs in patients with new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 91:81-3
- 9) *Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG et al.* Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107:2926-31
- 10) *Maggioni AP, Latini R, Carson PE et al.* Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149:548-57
- 11) *Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB et al.* Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110:368-73
- 12) *Boggs W.* Paroxetine may be effective against atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006; 97:1749-51
- 13) *Oral H, Pappone C, Chugh A et al.* Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354:934-41
- 14) *Cappato R, Calkins H, Klein G et al.* Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111:1100-05
- 15) *Pappone C, Santinelli V, Manguso F et al.* Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109:327-34
- 16) *Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D et al.* Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114:876-85
- 17) *Van Gelder et al.* Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156:2585-92
- 18) *Oral H, Chugh A, Good E et al.* A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 113:1824-31
- 19) *Verma A e Natale A.* Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? *Circulation* 2005; 112:1214-31
- 20) *Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al.* Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293:2634-40
- 21) *Stabile G, Bertaglia E, Senatore G et al.* Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (catheter ablation for the cure of atrial fibrillation study). *Eur Heart J* 2006; 27:216-21
- 22) *Neumannn Th, Erdogan A, Dill Th et al.* Asymptomatic recurrences of atrial fibril-

- lation after pulmonary vein isolation. *Europace* 2006; 8:495-8
- 23) *Senatore G, Stabile G, Bertaglia E et al.* Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:873-6
 - 24) *Hindricks G, Piorkojwski Ch, Tanner H et al.* Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2005; 112:307-13
 - 25) *Fisher JD, Spinelli MA, Mookherjee D et al.* Atrial fibrillation ablation: reaching the mainstream *PACE* 2006; 29:523-37
 - 26) *Falk RH.* Atrial fibrillation or sinus rhythm? Controversy and contradiction in quality of life outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:731-3
 - 27) *Chan DP, Vijan S, Morady F.* Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2513-20
 - 28) *Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay N et al.* Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation. A meta analysis. *Circulation* 2000; 101:1138-44
 - 29) *Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P.* Ventricular fibrillation an sudden death after cardiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *PACE* 1997; 20:343-8
 - 30) *Simantirakis EN, Vardakis KE, Kochiadakis GE et al.* Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1013-18
 - 31) *Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al.* Four year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression. The importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:734-43
 - 32) *Oral H, Pappone C, Chugh A et al.* Circumferential coronary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354J34-41
 - 33) *Naccarelli GV, Wolbrette D, Khan M.* Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003; 91:15D-26D
 - 34) *Friedman PL et al.* Proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1998; 82:50N-58N
 - 35) *Flaker GC, Blackshear JL.* Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation: the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:327-332
 - 36) *Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH.* For the pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF) study investigators: Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from prospective randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24:1430-36
 - 37) *Carlsson J, Miketic S et al.* For the STAF investigators: Randomised trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. The strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1690-96
 - 38) *Hagens VE, Ranchar AV, Sonderen PhD et al.* For the RACE study group: Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:241-247
 - 39) *The AFFIRM investigators.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33
 - 40) *Opolski G et al.* Rate control vs rhythm control in patients with non valvular persistent atrial fibrillation: the results of the polish how to treat cronic atrial fibrillation (HOT CAFE') study. *Chest* 2004; 126:476-486
 - 41) *Alboni P, Botto GL, Baldi N et al.* Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351:2384-91