

FIBRILLAZIONE ATRIALE DOPO I 75 ANNI. SCELTE TERAPEUTICHE

F. Gaita, E. Toso, A. Blandino

**Ospedale San Giovanni Battista di Torino
Università degli Studi di Torino.**

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia sostenuta di più ampio riscontro nella pratica clinica.

Essa conferisce un aumentato rischio di mortalità e morbidità, secondarie non solo alle complicanze tromboemboliche (cerebrali e sistemiche) o alla possibilità di sviluppare episodi di scompenso cardiaco, ma anche legate al peggioramento della qualità di vita^{1,2}.

La sua prevalenza è legata all'aumentare dell'età e circa il 70% dei pazienti con FA ha un'età compresa tra i 65 e gli 85 anni^{3,4}. Nei prossimi decenni, inoltre, il numero di pazienti affetti da FA è destinato a raddoppiarsi, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale, in particolare nei paesi occidentali (fig. 1)⁴.

Perché i soggetti anziani sviluppano più facilmente fibrillazione atriale?

Com'è noto da precedenti lavori del gruppo di Coumel⁵, affinché si generi e si sostenga un'aritmia è necessario un substrato elettro-anatomico, un innesco e una modulazione nervosa da parte del sistema simpatico e parasimpatico. Nel caso specifico della fibrillazione atriale, il substrato è legato ai fenomeni di rimodellamento elettrico e anatomico a carico dell'atrio sinistro. Nei soggetti anziani questi fenomeni non solo sono legati alla presenza di comorbidità cardiologiche ed internistiche quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la cardiopatia ischemica, la cardiopatia valvolare, il cuore-polmonare cronico, ma a modificazioni "fisiologiche" del miocardio atriale dovute alla senescenza stessa. Infatti, dal punto di vista anatomico, nel paziente anziano si osserva una progressiva e costante deposizione di tessuto amiloide in atrio, con conseguente perdita di elasticità e contrattilità del miocardio e dilatazione della cavità cardiaca⁶; dal punto di vista elettrico, invece, si verifica un diffuso rallentamento nella conduzione del potenziale elettrico e un aumento dei periodi refrattari dell'atrio associato ad una riduzione della frequenza di scarica del nodo del seno⁷.

Anche dal punto di vista clinico i pazienti anziani sono differenti dai soggetti

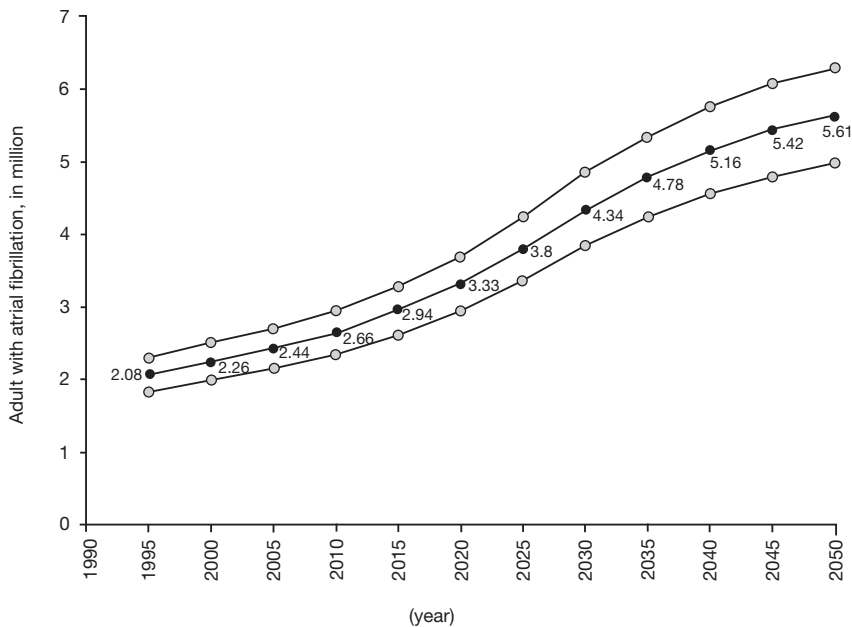


Fig. 1. Numero di soggetti adulti con fibrillazione atriale previsto tra il 1995 e il 2050 negli USA (dati provenienti dallo studio ATRIA) ⁴.

più giovani: spesso alla diagnosi presentano forme di fibrillazione atriale di carattere persistente o long-standing. Questo in parte è spiegabile col fatto che il paziente anziano presenta spesso una concomitante patologia del nodo atrio-ventricolare che comporta una riduzione della frequenza ventricolare media in corso di aritmia; i pazienti anziani presentano frequentemente concomitanti patologie o comorbilità quali la cardiopatia ischemica e l'ipertensione arteriosa, che richiedono l'uso di beta-bloccanti o calcio antagonisti non diidropiridinici che possono rallentare la frequenza cardiaca e rendere il paziente meno sintomatico in corso di aritmia; infine il paziente anziano, limitandosi funzionalmente, può non percepire sintomi quali la ridotta tolleranza allo sforzo fisico.

Questi elementi non invogliano il medico ad intervenire poiché il paziente è scarsamente sintomatico, riducendo quindi la probabilità e possibilità, con i nostri strumenti terapeutici, di riportare e mantenere il paziente in ritmo sinusale con successo.

Il trattamento della fibrillazione atriale nell'anziano

Il trattamento della FA, tanto nell'anziano quanto nella popolazione generale, prevede 3 punti cruciali:

1. la prevenzione del rischio tromboembolico;
2. il controllo dei sintomi;
3. il controllo della frequenza ventricolare media.

Questi obiettivi possono essere raggiunti sia col controllo del ritmo, associato alla terapia anticoagulante orale necessaria in caso di un punteggio

CHA₂DS₂VASC >2¹⁰, sia con il controllo della frequenza ventricolare media in corso di FA, sempre associato alla terapia anticoagulante orale in caso di un punteggio CHA₂DS₂VASC >2¹⁰.

Nella pratica clinica, mentre nel soggetto giovane la prima rappresenta la strategia più seguita dal medico, nel soggetto anziano viene in genere seguita la seconda opzione terapeutica.

Nel paziente anziano, sia la terapia anticoagulante orale, sia la scelta del controllo del ritmo sono di difficile esecuzione, pertanto viene indicata e utilizzata in misura differente rispetto ad una popolazione più giovane. Nei paragrafi seguenti cercheremo di analizzare le cause del sottoutilizzo di queste due terapie nel soggetto anziano.

Riduzione e prevenzione del rischio tromboembolico

Il rischio di ictus ischemico nella popolazione con FA è 5 volte maggiore rispetto alla popolazione generale; in particolare la fibrillazione atriale è responsabile di circa il 20% di tutti gli eventi ischemici cerebrali sintomatici. Nei pazienti anziani con età superiore a 80 anni questa percentuale sale al 25-30%^{8,9}. Punto cruciale quindi nel trattamento dei pazienti con fibrillazione atriale è la terapia antitrombotica. In accordo con il nuovo schema di stratificazione del rischio tromboembolico dei pazienti affetti da FA (CHA₂DS₂VASC)¹⁰ (tab. I), i pazienti di età superiore a 75 anni, in virtù dell'età stessa, hanno un punteggio di 2 se di sesso maschile, di 3 se di sesso femminile, pertanto, secondo le più recenti linee guida sul trattamento della FA, risulterebbero essere tutti candidati alla terapia anticoagulante orale. Infatti, il rischio annuo di questi soggetti di sviluppare un evento avverso di natura tromboembolica oscilla dal 4 al 15% circa, a seconda della concomitante presenza di ipertensione, diabete mellito, pregressi episodi di scompenso cardiaco, pregressi eventi tromboembolici etc. È stato provato che la terapia anticoagulante orale riduce del 70% tale rischio, con una contrazione della mortalità del 30% circa¹¹, ma, com'è noto, i farmaci attualmente disponibili (warfarin e dicumarolici) presentano caratteristiche tali per cui il loro corretto utilizzo nella pratica clinica è limitato¹². Nella gestione del paziente anziano si parla di paradosso dell'anticoagulazione¹³, secondo cui tanto più il paziente avrebbe bisogno di ricevere un'adeguata terapia anticoagulante orale e tanto meno viene trattato. I pazienti anziani

Tabella I - Valutazione del profilo di rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare: CHA₂DS₂-VASC score¹⁰.

<i>Risk factors</i>	<i>Score</i>
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 years	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease (prior MI, PAD, or aortic plaque)	1
Age 65-74 years	1
Sex category (i.e., female sex)	1
Maximum score	9

TIA=transient ischemic attack; TE=thromboembolic event.

presentano difficoltà diverse nella gestione della terapia anticoagulante orale: in primo luogo una scarsa compliance nell'assunzione e gestione del corretto range terapeutico dettata anche dalla concomitante assunzione di farmaci (quali FANS, antidolorifici) che interferiscono con warfarin e dicumarolici.

Nell'anziano, inoltre, sono aumentate le problematiche di natura epatica e renale che alterano l'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione del farmaco. Particolarmente importanti sono le difficoltà riscontrate dall'anziano nell'affrontare i "trasferimenti" fisici e terapeutici che la terapia anticoagulante comporta (prescrizione degli esami presso il curante per il controllo dell'INR (International Normalized Ratio), afferenza ad un centro deputato al prelievo di sangue e controllo della coagulazione, adeguamento dei dosaggi da parte del curante...). Infine, il medico spesso ha paura di somministrare la terapia anticoagulante orale per tutte quelle patologie che aumentano da un lato il rischio di stroke, ma allo stesso tempo aumentano il rischio emorragico¹⁴.

Alla luce di queste considerazioni, si osserva un sottoutilizzo della terapia anticoagulante orale nel paziente anziano e spesso i pazienti trattati non raggiungono un adeguato profilo di anticoagulazione, con valori di INR sub-terapeutici (< 2)¹⁵. L'uso alternativo degli antiaggreganti, in particolare l'aspirina, offre una riduzione del rischio di ictus ischemico cerebrale pari solo al 20%, con un effetto che si riduce gradualmente all'aumentare dell'età, in particolar modo dopo i 77 anni^{16,17}. Anche l'associazione aspirina e clopidogrel ha dimostrato una riduzione del rischio di stroke (inferiore rispetto al warfarin), ma con un aumento del rischio emorragico¹⁸.

Più recentemente sono state approvate nuove classi di farmaci anticoagulanti orali: gli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e gli inibitori del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban).

Il dabigatran si è dimostrato, in uno studio multicentrico randomizzato¹⁹, non inferiore al warfarin nella riduzione del rischio tromboembolico sia al dosaggio pieno di 150 mg bid sia al dosaggio di 110 mg bid, con una minor prevalenza di complicanze emorragiche soprattutto a livello cerebrale. Particolare attenzione deve essere fatta nei pazienti anziani con insufficienza renale e filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/min: in questi soggetti è consigliata una riduzione del dosaggio a 110 mg bid. L'Apixaban²⁰ e il Rivaroxaban²¹ si sono recentemente dimostrati efficaci nel ridurre il rischio tromboembolico di circa il 30% rispetto al warfarin, con una riduzione del 50% del rischio di emorragie cerebrali.

Terapia farmacologica: controllo della frequenza ventricolare media versus controllo del ritmo cardiaco

Studi randomizzati condotti su pazienti con fibrillazione atriale confrontando le strategie terapeutiche farmacologiche (controllo della frequenza ventricolare media versus controllo del ritmo) non hanno apparentemente evidenziato nessuna differenza in termini di outcomes clinici (ospedalizzazioni, stroke, mortalità..) nel ripristinare e mantenere il ritmo sinusale, nonostante sia stata evidenziata una chiara correlazione tra la fibrillazione atriale e gli eventi avversi di natura cardiovascolare (AFFIRM²², RACE²³, AF-CHF²⁴). Alla luce di questa considerazione, in generale, nel paziente anziano sintomatico la prima opzione terapeutica è rappresentata dalla strategia di controllo della frequenza ventricolare media, mediante l'uso di beta-bloccanti, calcio antagonisti non-diidropiridinici e digossina. Le precedenti linee guida sul trattamento della fibrillazione atriale raccomandavano il

mantenimento di una frequenza ventricolare media a riposo inferiore a 80 battiti/minuto. Più recentemente, invece, lo studio RACE II²⁵ ha dimostrato come non sussistano differenze in termini di benefici clinici tra uno stretto controllo della frequenza ventricolare media rispetto a un controllo più “moderato”, ritenendo accettabile un controllo della frequenza media a riposo intorno ai 100 bpm.

La scelta da parte del medico per il controllo del ritmo cardiaco nell’anziano è di solito legata ai sintomi. Anche i farmaci antiaritmici presentano una ristretta finestra di efficacia, richiedono una buona compliance nell’assunzione, presentano possibili effetti pro-aritmici rappresentati non solo dalla torsione di punta, ma anche e soprattutto dall’aggravamento di una sick sinus syndrome, situazione clinica che rappresenta la più frequente causa implicata nella genesi della fibrillazione atriale nell’anziano.

Proprio dagli studi precedentemente citati, si evince che il mantenimento del ritmo sinusale e la terapia anticoagulante orale riducono del 50% il rischio di morte nel paziente con FA, mentre l’uso di farmaci antiaritmici raddoppia tale rischio.

Tutti i farmaci antiaritmici possono peggiorare una sick sinus syndrome, quello a minor azione cronotropa negativa è l’amiodarone a bassi dosaggi, ma a causa della sua possibile tossicità extracardiaca, sono necessari controlli regolari della funzionalità tiroidea, epatica e polmonare.

Più recentemente, il Dronedarone si è dimostrato essere più sicuro del suo capostipite amiodarone, con iniziale dimostrazione (ATHENA)²⁶ di una buona tollerabilità e un buon profilo di sicurezza anche nel soggetto anziano; studi più recenti (DYONISOS)²⁷ e note delle agenzie nazionali e internazionali per la monitoraggio del farmaco hanno evidenziato che la percentuale di effetti avversi è circa del 10% (principalmente complicanze di natura gastroenterologica) e può essere causa, soprattutto nell’anziano, di complicanze epatiche severe. Richiede quindi almeno nei primi 6-12 mesi un’attenta monitoraggio non solo della funzionalità renale (via di escrezione elettiva) ma anche e soprattutto della funzionalità epatica²⁸.

Infine, dai dati dello studio PALLAS²⁹, la sua somministrazione negli ultra 65enni con FA permanente è sconsigliata per un significativo peggioramento di outcomes clinici come lo stroke, l’ospedalizzazione per cause cardiovascolari e la morte.

Considerato che le problematiche più importanti sono legate alla scarsa compliance e all’effetto pro-aritmico dei farmaci³⁰, analizziamo che ruolo ha l’ablazione nel paziente anziano.

L’ablazione transcateretere nel paziente anziano

Una delle strategie ablativo maggiormente utilizzate oggi nella pratica clinica è rappresentata dall’isolamento delle vene polmonari nelle forme di FA di carattere parossistico³¹, mentre nelle forme di carattere persistente o longstanding esso si associa all’esecuzione in atrio sinistro di linee³² e/o all’ablazione dei potenziali frammentati³³.

Le percentuali di successo variano dal 75% all’85% ad un anno dalla procedura in base al tipo di schema utilizzato e al tipo di fibrillazione trattata, con una probabilità del 30-35% a lungo termine di eseguire una seconda procedura. Le complicanze peri-procedurali variano da registro a registro, con dati riportati in-

torno al 4-5%. Di queste, lo 0.5-0.9% è rappresentato dagli eventi tromboembolici sintomatici e circa l'1% dal tamponamento cardiaco^{34,35}. La morte quale complicanza dell'ablazione è riportata nell'1‰ dei casi. Questi dati si riferiscono alle più ampie casistiche mondiali, in cui l'età media dei pazienti è compresa tra i 55 e i 60 anni.

In letteratura sono disponibili pochi studi condotti elettivamente su popolazioni di soggetti anziani (con età > 65 anni): si tratta perlopiù di studi di natura retrospettiva condotti su piccole popolazioni di pazienti, seguite per brevi periodi di tempo^{36,37,38,39,40,41}.

Analizzando gli studi disponibili in letteratura, come prima cosa si evince che solo il 10% circa della popolazione trattata con ablazione transcateretere ha più di 70 anni di età.

Anche nella nostra esperienza, su 2.049 procedure eseguite fino ad oggi, solo il 10% dei pazienti sottoposti ad ablazione di FA presentava più di 70 anni, il 6% più di 75 anni e circa l'1% ne presentava più di 80. In secondo luogo, il successo procedurale a breve termine (mediamente 18 mesi di follow-up), inteso come mantenimento del ritmo sinusale (con o senza farmaci, indipendentemente dallo schema ablativo utilizzato) risulta essere pari all'80%, con una percentuale di complicanze del 4.5% (fig. 2). Tali risultati sono stati riprodotti anche in uno studio di Zado et al.³⁸ ad un follow-up medio di 27 mesi. Sono tuttavia necessari studi prospettici randomizzati condotti selettivamente su pazienti anziani per confrontare l'approccio non invasivo per il mantenimento del ritmo sinusale (terapia farmacologica) versus la terapia ablativa per verificare esattamente quale sia la migliore opzione terapeutica, in termini di efficacia e sicurezza, in questa popolazione.

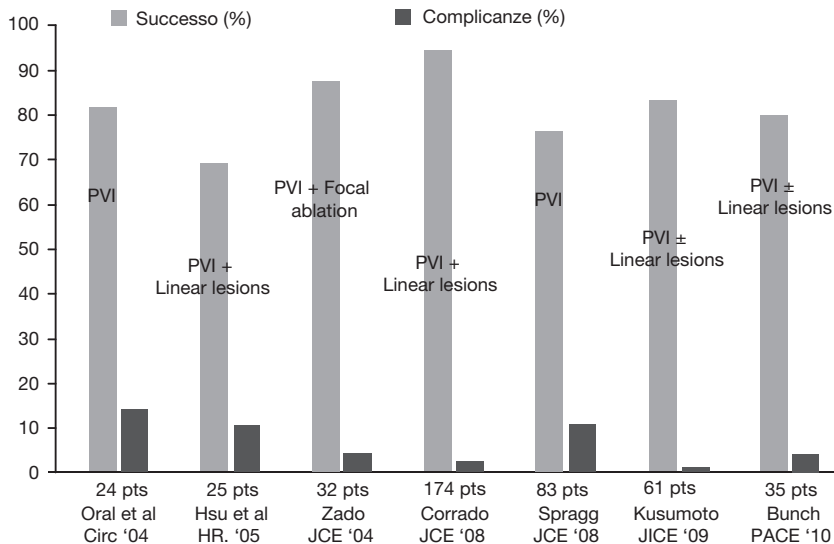


Fig. 2. Principali studi sull'efficacia e la sicurezza dell'ablazione transcateretere nei pazienti anziani. PVI: pulmonary veins isolation.

Conclusioni

La fibrillazione atriale è una patologia tipica dell'anziano, che ne determina non solo un aumentato rischio di stroke e morte ma anche un peggioramento della qualità di vita.

La terapia anticoagulante rappresenta un punto fondamentale nella gestione di questi pazienti, nonostante ciò, ad oggi, in meno del 50% dei soggetti che la assumono, viene correttamente effettuata. La terapia farmacologica per il mantenimento del ritmo sinusale nei soggetti anziani si accompagna più facilmente alla comparsa di effetti collaterali legati alla presenza di comorbidità cliniche e spesso risulta difficile ottenere una buona aderenza alla terapia da parte del paziente, pertanto la prima opzione terapeutica rimane in molti casi la scelta del controllo della frequenza ventricolare media.

I dati della letteratura, seppur di natura retrospettiva, indicano che l'ablazione transcatetere rappresenta un'opzione efficace e sicura, ma dai registri internazionali risulta che meno del 10% circa dei pazienti ablati ha un'età superiore a 70 anni. Questo probabilmente dipende in parte dalle limitate possibilità strumentali ed economiche nell'effettuare a tutti i pazienti con fibrillazione atriale una procedura di ablazione, per cui si preferisce impiegare le risorse sanitarie e tecniche per un soggetto più giovane; in parte dipende forse anche da una "convinzione" della classe medica secondo cui il soggetto anziano non sia un "giusto" candidato al ripristino del ritmo sinusale, ma che possa evolvere, vista l'età, in fibrillazione atriale permanentemente.

Sicuramente, in presenza di un soggetto anziano attivo e sintomatico, a parità di condizioni generali rispetto ad un soggetto giovane, l'ablazione transcatetere della FA non deve essere esclusa solo per l'età in quanto non ci sono differenze in termini di efficacia ed effetti collaterali rispetto ad una popolazione più giovane.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *PA Wolf, RD Abbott, WB Kannel*. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22(8):983-988
- 2) *Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al*. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam 6 Cardiology Research and Practice study. *European Heart Journal* 2006; 27(8):949-953
- 3) *WM Feinberg, JL Blackshear, A Laupacis, R Kronmal, RG Hart*. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Archives of Internal Medicine* 1995; 155(5):469-473
- 4) *AS Go, EM Hylek, KA Phillips et al*. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285(18):2370-75
- 5) *Leenhardt A, Maison-Blanche P, Denjoy I, Cauchemez B, Joubert JP, Coumel P*. Mechanism of spontaneous occurrence of tachycardia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92 1:17-22
- 6) *Rocken C, Peters B, Jeunemann G et al*. An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106:2091-97
- 7) *Kistler P, Sanders P, Fynn S et al*. Electrophysiologic and Electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *JACC* 2004; 44:109-16

- 8) *K Lakshminarayan, CA Solid, AJ Collins, DC Anderson, CA Herzog*. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006; 37(8):1969-74
- 9) *R Marinigh, GY Lip, N Fiotti, C Giansante, DA Lane*. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56(11):827-837
- 10) *GY Lip, R Nieuwlaat, R Pisters, DA Lane, HJ Crijns*. 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(2):263-272
- 11) *EM Hylek, AS Go, Y Chang et al*. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349(11):1019-26
- 12) *D McCormick, JH Gurwitz, RJ Goldberg et al*. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Archives of Internal Medicine* 2001; 161(20):2458-63
- 13) *Burton CD, Hamilton KE, Isles CG, Norrie J*. Warfarin for nonvalvular atrial fibrillation in primary care another example of the age paradox? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8(5):307-9
- 14) *A John Camm, P Kirchhof, GYH Lip et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation. *Europ Heart J* 2010; 31:2369-2429
- 15) *EM Hylek, SJ Skates, MA Sheehan, DE Singer*. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335(8):540-546
- 16) *M Hughes, GY Lip*. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thrombosis and Haemostasis* 2008; 99(2):295-304
- 17) *RG Hart, LA Pearce, GW Albers et al*. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69(6):546-554
- 18) *Connolly SJ, Pogue J, Hart RG*. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. ACTIVE Investigators. *N Engl J Med* 2009; 14;360(20):2066-78
- 19) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139-51
- 20) *Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al*. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364(9):806-817
- 21) *Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al*. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 8;365(10):883-91
- 22) *Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP et al*. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1825-33
- 23) *Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al*. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1834-40
- 24) *Roy D, Talajic M, Nattel S et al*. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(25):2667-77
- 25) *Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM et al*. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362(15):1363-73
- 26) *Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al*. ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Feb 12; 360(7):668-78
- 27) *Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D et al*. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 1; 21(6):597-60
- 28) FDA Drug Safety Communication: Severe liver injury associated with the use of dro-

- nedarone <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm240011.htm>
- 29) *Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al, the PALLAS Investigators.* Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Nov 14; [Epub ahead of print]
 - 30) *Corley SD, Epstein AE, Di Marco JP et al.* Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109(12):1509-13
 - 31) *Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al.* Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339(10):659-666
 - 32) *Gaita F, Riccardi R, Caponi D et al.* Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation* 2005 Jan 18;111(2):136-42. Epub 2004 Dec 27
 - 33) *Nademanee K, McKenzie J, Kosar E et al.* A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004 2; 43(11):2044-53
 - 34) *Cappato R, Calkins H, Chen SA et al.* Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111(9):1100-05
 - 35) *Cappato R, Calkins H, Chen SA et al.* Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 3(1):32-38
 - 36) *Spragg DD, Dalal D, Cheema A et al.* Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(6):627-631
 - 37) *Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG et al.* Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology* 2010; 33(2):146-152
 - 38) *Zado E, Callans DJ, Riley M et al.* Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(6):621-626
 - 39) *Corrado A, Patel D, Riedlbauchova L et al.* Efficacy, Safety, and Outcome of Atrial Fibrillation Ablation in Septuagenarians. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:807-811
 - 40) *Kusumoto F, Prussak K, Wiesinger M et al.* Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in older patients: outcomes and complications. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25:31-35
 - 41) *Yamada T, Nealkay G.* Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in the Elderly. *PACE* 2009; 32:1085-91