

# Fibrillazione atriale: cardiovertire sempre? Parere contro

Giuseppe Di Pasquale, Stefano Biancoli, Biagio Sassone, Leonardo G. Pancaldi

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale di Bentivoglio, Azienda USL Bologna Nord, Bentivoglio (BO)

*Key words:*

Antiarrhythmic drug prophylaxis;  
Atrial fibrillation;  
Electrical cardioversion;  
Oral anticoagulant therapy.

Two major treatment strategies have emerged in the management of patients with atrial fibrillation (AF): restoration of sinus rhythm and antiarrhythmic drug prophylaxis versus ventricular rate control and chronic anticoagulation. Besides the potential benefits of the restoration of sinus rhythm, several considerations support the choice of controlling the heart rate, mainly the poor efficacy of antiarrhythmic drug prophylaxis.

The decision of pursuing the AF cardioversion should be based mainly on the importance of sinus rhythm restoration and the probability of sinus rhythm maintenance. The factors conditioning the maintenance of sinus rhythm following cardioversion are the duration of AF, cardiac size and function, underlying heart disease, the NYHA functional class, and the timing and number of AF recurrences.

At least one attempt at cardioversion is warranted in the majority of patients with a first ever episode of AF; however, it seems advisable to give up even the first attempt at cardioversion in the mildly symptomatic patients who are very old, in patients with AF episodes dating back more than 24-36 months and in those with severe valvular heart disease or severe left ventricular dysfunction. A repeated attempt at cardioversion is usually indicated at the first recurrence of AF; repeated cardioversion seems unadvisable in patients with long-standing AF and early recurrence, in case of failure of amiodarone prophylaxis or of side effects of antiarrhythmic drugs, and when the patient is inclined not to undergo a new electrical cardioversion procedure. In patients with further recurrences of AF it is convenient to give up the cardioversion in case of mild symptoms, of failure of several antiarrhythmic drug regimens and when the withdrawal of oral anticoagulant therapy following sinus rhythm restoration is not safe.

With regard to mortality, morbidity, quality of life and cost-effectiveness, the strategy of choice has not yet been established. Several large prospective randomized clinical trials comparing cardioversion and antiarrhythmic prophylaxis versus ventricular rate control are ongoing. The results of these studies could, in the near future, provide useful indications for the choice of the therapeutic regimen to be employed.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (1): 81-90)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 25 settembre 2001; accettato il 3 ottobre 2001.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Giuseppe Di Pasquale

Unità Operativa  
di Cardiologia  
Ospedale di Bentivoglio  
Via Marconi, 35  
40010 Bentivoglio (BO)  
E-mail: g.dipa@libero.it

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia sostenuta di più frequente riscontro nella pratica clinica, essendo presente nello 0.4% della popolazione generale e nel 3-5% nei soggetti di età > 65 anni<sup>1-3</sup>. Uno studio epidemiologico recente che ha considerato un campione di popolazione di circa 2 milioni di abitanti del nord California ha dimostrato una prevalenza complessiva della FA di 0.95% (0.1% nei soggetti di età < 55 anni e 9.0% in quelli di età > 80 anni), con una significativa maggiore prevalenza nel sesso maschile (1.1% nei maschi vs 0.8% nelle femmine) e nella razza bianca (2.2% nei bianchi di età > 50 anni vs 1.5% nei neri di età > 50 anni)<sup>4</sup>.

Nello studio osservazionale FIRE<sup>5</sup> condotto dall'ANMCO all'inizio del 2000, con il coinvolgimento di 207 ospedali italiani dotati di Cardiologia, il 49% dei 4549 pazienti afferiti al Pronto Soccorso per

FA/flutter atriale riferiva una precedente ospedalizzazione (in circa la metà dei casi per il problema aritmico). La maggioranza dei pazienti riferiva inoltre una storia di pregressi episodi di FA. Questo studio conferma il rilevante impatto della FA in termini di accessi in ospedale, soprattutto condizionati dal problema delle recidive.

Nella gestione clinica quotidiana dei pazienti con FA risulta evidente che il problema principale non è quello di riuscire ad ottenere il ripristino del ritmo sinusale, ma quello di mantenerlo una volta ottenuto. Oggi la probabilità di successo del ripristino del ritmo sinusale (farmaci antiaritmici, cardioversione elettrica esterna tradizionale<sup>6,7</sup>, ad alta energia con doppio defibrillatore<sup>8,9</sup>, con eventuale "facilitazione" farmacologica<sup>10</sup>, cardioversione elettrica esterna con shock bifasico<sup>11</sup>, cardioversione elettrica endocavitaria<sup>12-15</sup>) è praticamente vicina

al 100%, anche nei pazienti nei quali la FA è di lunga durata. La probabilità che la FA non recidivi e che persista il ritmo sinusale è, al contrario, raramente superiore al 50-60% dopo 1 anno<sup>3</sup>.

I risultati brillanti delle nuove opportunità di cardioversione elettrica della FA potrebbero generare una frenesia di ripristino ad oltranza del ritmo sinusale. D'altra parte i risultati non brillanti della profilassi antiaritmica potrebbero indurre un atteggiamento rinunciatorio a cardiovertire la FA e a considerare spesso la FA una modalità di ritmo del paziente. Non esistono linee guida di comportamento e difficilmente ne potranno venire in futuro, né la dimostrazione che una strategia sia migliore dell'altra. La decisione di attuare o meno una cardioversione della FA dovrebbe essere basata su una serie di valutazioni comprendenti: l'importanza del ripristino del ritmo sinusale nel singolo paziente, la probabilità che il ritmo sinusale venga mantenuto per un periodo ragionevole di tempo, i rischi e i costi non solo monetari delle terapie e, non ultimo, la preferenza del paziente opportunamente informato.

### Vantaggi del ripristino del ritmo sinusale

Esistono numerosi vantaggi nel ripristino del ritmo sinusale: di tipo emodinamico, elettrofisiologico, di riduzione del rischio tromboembolico e di miglioramento dei sintomi e della qualità di vita (Tab. I).

Il beneficio più evidente e facilmente dimostrabile del ripristino del ritmo sinusale è quello legato al recupero di una normale emodinamica<sup>16</sup>. Le principali conseguenze emodinamiche della FA sono la perdita della contrazione atriale, l'eccessiva elevazione della frequenza ventricolare e la mancanza di coordinazione della contrazione ventricolare. Il risultato finale prodotto da queste alterazioni è una depressione della funzione di pompa di entità variabile a seconda dell'assenza o presenza di cardiopatia e del tipo di cardiopatia. Un altro aspetto sul quale solo più recentemente è stata richiamata l'attenzione è che la FA di per sé può indurre un deterioramento progressivo della funzione cardiaca<sup>17</sup>. È stato documentato che la FA tachiaritmica può essere causa di cardiomiopatia dilatativa ("tachicardiomiopatia"). In questi casi la disfunzione ven-

tricolare sinistra può essere completamente reversibile, nell'arco di alcuni mesi, dopo la conversione a ritmo sinusale.

Un secondo beneficio del ripristino del ritmo sinusale è quello elettrofisiologico. La FA induce alterazioni elettrofisiologiche delle proprietà degli atri<sup>16,18</sup>. Recenti esperimenti eseguiti sull'animale indicano che una ripetuta induzione di FA porta allo sviluppo di FA persistente<sup>19</sup>. Questa si associa ad un accorciamento dei periodi refrattari e dei potenziali d'azione atriali<sup>20</sup>. La persistenza della FA comporta anche modificazioni istologiche del tessuto atriale caratterizzate da fibrosi, perdita di miofibrille, accumulo di glicogeno ed aumento della dimensione dei miociti. Queste alterazioni strutturali diventano irreversibili dopo periodi più lunghi di FA, condizionando la cronicizzazione dell'aritmia. La persistenza di FA comporta infine una progressiva dilatazione degli atri<sup>21</sup>. Esiste pertanto anche per la FA il fenomeno del rimodellamento atriale (elettrico, istologico, anatomico) che a sua volta promuove la persistenza della FA rendendo più difficile il mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversione efficace<sup>18</sup>.

Un terzo beneficio del ripristino del ritmo sinusale è legato alla possibile riduzione del rischio tromboembolico. Il rischio di tromboembolia sistemica ed in particolare di stroke nei pazienti con FA è ormai ampiamente documentato<sup>22</sup>. In assenza di trattamento l'incidenza di stroke ischemico è di circa il 5% per anno (la metà degli stroke sono invalidanti); il rischio tromboembolico sale al 7% se si considerano anche gli attacchi ischemici transitori e a valori ancora superiori se si valutano anche gli infarti cerebrali silenti subclinici svelati attraverso la tomografia assiale computerizzata o la risonanza magnetica. Il rischio di stroke nella FA parossistica è solo lievemente inferiore a quello della FA permanente<sup>23,24</sup> ed è condizionato dagli stessi fattori di rischio tromboembolico importanti per la forma cronica (età avanzata, pregressa tromboembolia sistemica, ipertensione arteriosa, scompenso o disfunzione ventricolare sinistra). La terapia anticoagulante orale riduce il rischio tromboembolico di circa due terzi, ma si associa ad un discreto rischio di emorragie, soprattutto nel paziente anziano<sup>25,26</sup>.

Il ripristino del ritmo sinusale dovrebbe riportare il livello del rischio tromboembolico a quello basale della popolazione generale senza FA, anche se questa supposizione non è mai stata dimostrata prospetticamente.

Infine il beneficio probabilmente principale del ripristino del ritmo sinusale è legato al controllo della sintomatologia. Il grado di disturbo legato all'aritmia è estremamente variabile da paziente a paziente e così pure l'impatto della FA sulla qualità di vita<sup>27</sup>. Esistono pazienti che sono poco o nulla disturbati dall'aritmia, riferendo soltanto una riduzione lieve della tolleranza allo sforzo. Altri pazienti con FA lamentano invece dispnea, palpitazioni, sensazione di costante astenia, mancanza di energia; riferiscono di non sentirsi bene, insieme ad una costellazione di sintomi psicofisici che

**Tabella I.** Vantaggi del ripristino del ritmo sinusale nei pazienti con fibrillazione atriale.

Appropriato e fisiologico controllo della frequenza cardiaca
Regolarizzazione del ritmo cardiaco
Ripristino del contributo atriale alla portata cardiaca
Ripristino della normale emodinamica
Mantenimento della normale elettrofisiologia
Prevenzione della dilatazione atriale
Prevenzione della disfunzione ventricolare
Miglioramento dei sintomi e della qualità di vita
Possibile riduzione del rischio tromboembolico

comprendono irritabilità, scarsa concentrazione e disturbi del sonno.

Dal momento che nei pazienti più sintomatici il miglioramento ottenibile con la soppressione dell'aritmia è estremamente evidente, questo costituisce uno dei criteri più importanti per la decisione di perseguire il ripristino del ritmo sinusale.

### Vantaggi del controllo della frequenza ventricolare

Anche se appare ovvio che il ripristino del ritmo sinusale è un obiettivo terapeutico di primaria importanza, esistono valide considerazioni per decidere che la FA possa rappresentare il "ritmo di scelta" in alcuni pazienti (Tab. II).

Accanto al problema dell'efficacia tutt'altro che soddisfacente dei farmaci antiaritmici utilizzabili per la profilassi delle recidive di FA, esiste il problema della loro tossicità. Un aumento significativo della mortalità è stato evidenziato per la chinidina in una metanalisi eseguita su oltre 800 pazienti<sup>28</sup>. Questo effetto deleterio è verosimilmente legato al rischio proaritmico di *torsade de pointe*, che non è trascurabile neppure per un altro antiaritmico più moderno, il sotalolo, soprattutto all'inizio del trattamento e nelle donne. Un aumento di mortalità è stato inoltre dimostrato nei pazienti con FA e storia di scompenso cardiaco trattati con farmaci antiaritmici, prevalentemente delle classi IA e IC<sup>29</sup>. Infine l'amiodarone, che è sicuramente il farmaco oggi più efficace per la profilassi delle recidive e con minori effetti proaritmici, spesso deve essere interrotto per i noti effetti indesiderati extracardiaci tiroidei, oculari e polmonari<sup>30</sup>.

Inoltre i pazienti possono essere più sintomatici per le variazioni del ritmo (FA-ritmo sinusale-FA) che per la FA di per sé. Il controllo adeguato della frequenza cardiaca, ottenibile nella maggioranza dei casi con i farmaci appropriati e in casi particolari con l'ablazione/modulazione del nodo atrioventricolare, è in grado di conseguire un significativo miglioramento dei sintomi in molti pazienti. Un recente studio relativo ad un'ampia casistica di pazienti con FA sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare ed impianto di pacemaker ha inoltre fugato i timori relativi ad un pos-

sibile effetto sfavorevole di questa procedura sulla sopravvivenza<sup>31</sup>.

Infine non è mai stato dimostrato che il ripristino del ritmo sinusale si associ ad una riduzione della mortalità legata alla FA o ad una riduzione del rischio tromboembolico.

### Scelta tra cardioversione e controllo della frequenza ventricolare

In sintesi, fondamentalmente esistono due possibili strategie per la gestione del paziente con FA. Una strategia è quella di perseguire il mantenimento del ritmo sinusale e l'altra quella di attuare il controllo della risposta ventricolare in FA permanente. Al momento non è definito quale di queste due strategie sia preferibile in termini di mortalità, morbilità, qualità della vita e costo-efficacia<sup>16,17,32-34</sup>.

Per cercare di dare una risposta a questi quesiti sono stati pianificati diversi ampi trial prospettici randomizzati di confronto tra le due diverse strategie: AFFIRM, PIAF, Veterans Affairs, RACE, STAF ed AF-CHF condotto in pazienti con scompenso cardiaco (classe funzionale NYHA II-III) o disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione < 35%)<sup>35-38</sup>. Recentemente sono stati pubblicati i risultati del PIAF<sup>37</sup> e presentati quelli della fase pilota dello STAF<sup>38</sup>. Nel PIAF<sup>37</sup> 252 pazienti con FA sono stati randomizzati alla strategia del controllo della frequenza ventricolare mediante diltiazem (gruppo A) oppure a quella del controllo del ritmo mediante cardioversione farmacologica o elettrica, seguita da profilassi antiaritmica con amiodarone (gruppo B). Nel periodo di osservazione di 1 anno una percentuale simile di pazienti in entrambi i gruppi (61% nel gruppo A e 55% nel gruppo B) ha presentato un miglioramento dei sintomi, parametro che costituiva l'endpoint primario dello studio. La tolleranza allo sforzo valutata con il "walk test" dei 6 min è risultata migliore nei pazienti del gruppo B, senza tuttavia differenze significative dei punteggi nei questionari di valutazione della qualità di vita. L'incidenza di ospedalizzazione è risultata significativamente più elevata nel gruppo B (69%) rispetto al gruppo A (24%) (p = 0.001). Effetti indesiderati dei farmaci, di entità tale da richiedere una variazione della terapia, sono risultati significativamente più frequenti nel gruppo B (25%) rispetto al gruppo A (14%) (p = 0.036). Lo studio PIAF non prevedeva un'analisi dei costi, ma appare evidente che la strategia del controllo della frequenza ventricolare, risultata associata ad una minore incidenza di ospedalizzazioni, sia "cost-saving" rispetto alla strategia del controllo del ritmo.

All'American College of Cardiology del marzo 2001 sono stati inoltre presentati i risultati della fase pilota dello studio STAF<sup>38</sup>. In questo studio 200 pazienti con FA persistente sono stati randomizzati a strategia di cardioversione elettrica seguita da profilassi antiaritmici

**Tabella II.** Considerazioni a favore della scelta del controllo della frequenza ventricolare nei pazienti con fibrillazione atriale (FA).

Efficacia insoddisfacente della profilassi antiaritmica
Effetti indesiderati dei farmaci antiaritmici
Maggiori sintomi associati all'alternanza FA-ritmo sinusale che alla FA permanente
Significativo miglioramento dei sintomi con il controllo adeguato della frequenza ventricolare
Mancanza di dimostrazione di riduzione della mortalità e del rischio tromboembolico con il ripristino del ritmo sinusale

ca oppure a controllo della frequenza ventricolare con farmaci o ablazione, in associazione a terapia anticoagulante orale. Nel follow-up di 20 mesi non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda l'endpoint cumulativo primario (morte, evento cerebrovascolare, rianimazione cardiopolmonare ed embolia sistemica) tra i due bracci del controllo del ritmo (5.5%) e controllo della frequenza (6.1%). Anche in questo studio l'incidenza di ospedalizzazioni è risultata significativamente maggiore nel gruppo di pazienti assegnati alla strategia di controllo del ritmo ( $p < 0.001$ ). È scoraggiante rilevare che nel follow-up la persistenza di ritmo sinusale nel gruppo di pazienti randomizzati al controllo del ritmo è risultata estremamente bassa. Solo il 23% dei pazienti è rimasto infatti in ritmo sinusale, nonostante multipli schemi di profilassi antiaritmica e cardioversioni elettriche ripetute (fino a quattro procedure).

L'esiguità della casistica dei pazienti randomizzati nel PIAF e nello STAF pilota non consente di acquisire informazioni riguardo alla mortalità in relazione a ciascuna delle due possibili strategie. Questa importante informazione della quale attualmente non disponiamo potrà provenire soltanto dagli altri trial più ampi ancora in corso, in particolare l'AFFIRM. Non è altrettanto sicuro, a nostro parere, che dai risultati dei trial in corso possano essere generate linee guida automatiche da applicare nel singolo paziente. È importante inoltre sottolineare che in nessuno di questi trial randomizzati viene definito un comportamento standardizzato riguardo alla sospensione della terapia anticoagulante orale dopo il ripristino del ritmo sinusale. È pertanto improbabile che i trial potranno dare una risposta all'importante interrogativo riguardo al fatto che il ripristino del ritmo sinusale sia in grado di modificare l'incidenza degli eventi tromboembolici.

In mancanza di evidenze della superiorità di una strategia terapeutica rispetto all'altra la scelta di cardiovertire o meno la FA nel singolo paziente dovrebbe essere fondamentalmente condizionata dalla probabilità di mantenere il ritmo sinusale per un periodo di tempo ragionevolmente lungo. La possibilità di successo della cardioversione costituisce infatti un problema minore, dal momento che oggi il ripristino del ritmo sinusale potrebbe essere ottenuto pressoché in ogni paziente con FA.

### Fattori condizionanti il mantenimento del ritmo sinusale

È stato già sottolineato il fatto che la FA entro 1 anno recidiva in circa due terzi dei pazienti in assenza di profilassi farmacologica ed in circa la metà dei pazienti trattati con farmaci antiaritmici. Il rischio delle recidive non è tuttavia lo stesso per tutti i pazienti con FA. Numerosi sono i fattori correlati con la probabilità di recidiva della FA dopo una cardioversione efficace; di

seguito viene discusso il valore predittivo di ciascuno di essi (Tab. III)<sup>39-52</sup>. È pertanto importante cercare di identificare i pazienti nei quali, con o senza profilassi antiaritmica, è verosimile che vi siano buone probabilità di mantenere a lungo termine il ritmo sinusale ripristinato con la cardioversione.

**Tabella III.** Fattori condizionanti il mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversione della fibrillazione atriale (FA)<sup>39-52</sup>.

---

Durata della FA <sup>39-43,47,48</sup>
Dimensioni e funzione cardiaca
Atriale/auricolare sinistra <sup>44,45</sup>
Ventricolare sinistra <sup>43,46,47</sup>
Età del paziente <sup>45,47,48</sup>
Cardiopatía sottostante <sup>43,45,47,49</sup>
Classe funzionale NYHA <sup>47,50-52</sup>
Recidive della FA <sup>42,49</sup>
Precocità
Frequenza

---

**Durata della fibrillazione atriale.** La durata della FA prima della cardioversione correla in modo significativo con la probabilità di recidive, oltre che con la probabilità di successo della cardioversione. Una lunga durata della FA condiziona una bassa probabilità di mantenimento del ritmo sinusale a lungo termine. Il cut-off di durata che dovrebbe far rinunciare alla cardioversione è 1 anno secondo alcuni e 2 o 3 anni secondo altri autori.

Dittrich et al.<sup>39</sup>, in uno studio eseguito su 85 pazienti con FA sottoposti a cardioversione elettrica, hanno osservato che il mantenimento del ritmo sinusale ad 1 mese era correlato ad una breve durata della FA prima della cardioversione ( $< 3$  vs  $> 12$  mesi,  $p < 0.05$ ). Una correlazione tra durata della FA e probabilità di recidiva dopo cardioversione efficace è ampiamente dimostrata già da vecchi studi degli anni '70 che hanno riportato un'elevata incidenza di recidive in pazienti con FA presente da  $> 1$  anno<sup>40</sup> o da  $> 2$  anni<sup>41</sup>.

Analogamente in anni recenti Tse et al.<sup>42</sup> in pazienti sottoposti a cardioversione elettrica interna efficace ad 1 anno di follow-up hanno osservato un mantenimento del ritmo sinusale nel 53% dei pazienti con FA di durata 1-2 anni, del 38% nei pazienti con FA di durata compresa tra 2 e 3 anni e di appena l'11% nei pazienti con FA di durata  $> 3$  anni.

Van Gelder et al.<sup>43</sup> hanno dimostrato che un protocollo di cardioversioni elettriche seriate ha elevata probabilità di insuccesso sia per il ripristino che per il mantenimento del ritmo sinusale per i pazienti con FA di durata  $> 36$  mesi.

**Dimensioni e funzione cardiaca.** Gli studi più vecchi eseguiti in era pre-ecocardiografica avevano già dimostrato che un aumento dei diametri cardiaci alla radiografia del torace influenza negativamente il successo della cardioversione ed il mantenimento del ritmo sinusale.

Parametri ecocardiografici di dimensione e funzione atriale e ventricolare sinistra predicono il rischio delle recidive. Un diametro atriale sinistro aumentato è risultato associato ad un rischio elevato di recidive e la probabilità di queste aumenta con l'aumentare del grado di dilatazione dell'atrio sinistro. Gli studi più vecchi nei quali i farmaci utilizzati per la profilassi delle recidive erano gli antiaritmici di classe IA indicavano che una dimensione atriale sinistra > 45 mm impedisce il mantenimento a lungo termine del ritmo sinusale dopo cardioversione efficace. Studi più recenti indicano che il ritmo sinusale può essere mantenuto nei pazienti con moderata dilatazione dell'atrio sinistro (45-60 mm), mentre è improbabile il suo mantenimento, nonostante profilassi antiaritmica, nei pazienti con atrio sinistro marcatamente dilatato (> 60 mm)<sup>44,45</sup>. La dilatazione e la disfunzione ventricolare sinistra rappresentano altri importanti fattori predittivi del rischio di recidiva<sup>43,46,47</sup>.

Ulteriori informazioni predittive riguardo alla probabilità di mantenimento del ritmo sinusale provengono dall'ecocardiografia transesofagea. Verhorst et al.<sup>53</sup> hanno sottoposto ad eco transesofageo 62 pazienti candidati alla cardioversione elettrica. La cardioversione elettrica è risultata efficace in 50 dei 62 pazienti (81%). Ad 1 anno di follow-up il mantenimento del ritmo sinusale è stato osservato in 29 di 50 pazienti (58%). Le variabili ecocardiografiche transesofagee correlate in modo significativo con il mantenimento del ritmo sinusale sono risultate le dimensioni dell'atrio sinistro, la dimensione dell'anulus mitralico, la presenza di eco-contrasto spontaneo e il flusso auricolare sinistro. Pertanto le stesse variabili ecocardiografiche transesofagee comunemente utilizzate per predire il rischio tromboembolico hanno valore nel predire la probabilità di mantenimento del ritmo sinusale.

**Età del paziente.** L'età avanzata si associa ad una maggiore probabilità di recidive della FA. La correlazione positiva tra età e rischio di recidiva è stata riscontrata nella maggioranza degli studi che hanno analizzato i fattori predittivi di mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversione.

In uno studio la probabilità di recidiva della FA dopo cardioversione elettrica esterna o interna è risultata significativamente maggiore nei pazienti di età > 65 anni in confronto a quelli di età < 65 anni<sup>45</sup>. In un altro studio retrospettivo su 85 pazienti che ha analizzato i fattori influenzanti il mantenimento del ritmo sinusale a 100 giorni dopo cardioversione efficace l'età (> 75 anni) insieme alla durata della FA è risultato il principale fattore predittivo per le recidive<sup>48</sup>. Il cut-off di età predittivo di aumentato rischio di recidiva in un altro studio è risultato 56 anni<sup>43</sup>.

**Cardiopatía sottostante e classe funzionale NYHA.** L'eziologia della FA e la classe funzionale NYHA rappresentano addizionali fattori di rischio. La probabilità di mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversio-

ne è significativamente più bassa in presenza di FA associata a cardiopatía (ischemica, ipertensiva o reumatica) e classe funzionale avanzata (classe funzionale NYHA III o IV).

Alt et al.<sup>45</sup>, in una vasta casistica di pazienti sottoposti a cardioversione elettrica esterna o interna e successiva profilassi con sotalolo, hanno riscontrato il 26% di recidive nei pazienti con FA "lone" ed il 51% in quelli con cardiopatía sottostante ( $p < 0.05$ ). Van Gelder et al.<sup>47</sup> in uno studio prospettico eseguito in 302 pazienti consecutivi con FA cronica o flutter atriale sottoposti a cardioversione elettrica hanno valutato i fattori predittivi del successo della cardioversione elettrica e del mantenimento del ritmo sinusale a lungo termine (1-2 anni). I fattori in grado di influenzare la probabilità di successo sono risultati la durata dell'aritmia, il tipo di aritmia (FA vs flutter atriale) e l'età del paziente. I fattori risultati all'analisi multivariata predittivi di mantenimento del ritmo sinusale sono il tipo di aritmia (FA vs flutter atriale), una classe funzionale NYHA bassa e la presenza di valvulopatía mitralica non reumatica; al contrario, la presenza di cardiopatía reumatica riduceva significativamente la probabilità di mantenimento del ritmo sinusale. In altri studi è emerso il ruolo sfavorevole della malattia coronarica e dell'ipertensione arteriosa per il mantenimento a lungo termine del ritmo sinusale<sup>43,45,49</sup>.

La prevalenza della FA permanente è significativa nei pazienti con scompenso cardiaco ed aumenta in proporzione alla severità dello scompenso, arrivando fino al 50% nei pazienti in classe funzionale NYHA IV, ed è un marker di aumentato rischio di morte<sup>54,55</sup>. Gli studi di cardioversione elettrica eseguiti nei pazienti con scompenso cardiaco, prevalentemente di grado lieve, e FA permanente indicano un 70% di recidive ad 1 anno in assenza di profilassi antiaritmica. I farmaci antiaritmici di classe I portano la probabilità di mantenimento del ritmo sinusale dal 30 al 50% ma possono comportare un aumento della mortalità e pertanto andrebbero utilizzati con cautela o meglio evitati. L'amiodarone aumenta la probabilità di mantenimento del ritmo sinusale a circa il 70% ad 1 anno con un effetto neutrale o benefico sulla sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco<sup>56</sup>.

Dall'analisi dei quattro studi più ampi che hanno considerato i fattori predittivi di recidiva dopo cardioversione in pazienti con FA e scompenso cardiaco emergono i sottogruppi di pazienti nei quali sarebbe opportuno rinunciare alla cardioversione<sup>47,50-52</sup>. Sono i pazienti con FA di lunga durata, valvulopatía mitralica reumatica, scompenso cardiaco di grado severo e quelli che non tollerano l'amiodarone. In questi pazienti con FA e scompenso cardiaco la strategia del controllo della frequenza cardiaca è sicuramente preferibile a quella delle cardioversioni seriate. È stato inoltre dimostrato che una strategia aggressiva di cardioversioni elettriche seriate in associazione alla profilassi antiaritmica nei pazienti con FA persistente non previene lo

sviluppo e la progressione dello scompenso che risulta piuttosto correlato alla cardiopatia sottostante<sup>57</sup>. Infine nei pazienti sottoposti a cardioversione della FA non solo il mantenimento del ritmo sinusale è difficile, ma la persistenza del ritmo sinusale non sempre comporta benefici significativi in termini di VO<sub>2</sub>, dimensioni cardiache e stato neuroendocrino<sup>58</sup>.

**Recidive di fibrillazione atriale.** Il timing delle recidive e la loro frequenza rappresentano altri importanti fattori predittivi.

Se la FA recidiva precocemente dopo una cardioversione efficace e se le recidive sono frequenti nonostante profilassi antiaritmica, la probabilità di mantenimento del ritmo sinusale a lungo termine è molto bassa<sup>49</sup>. Particolare importanza va attribuita alla precocità delle recidive, soprattutto se in corso di profilassi con amiodarone.

Una recidiva precoce della FA entro la prima settimana dopo cardioversione elettrica interna efficace di FA di lunga durata (> 1 anno) predice un'inefficacia di ulteriori tentativi di cardioversione elettrica esterna, associati alla profilassi antiaritmica, a mantenere il ritmo sinusale. Tse et al.<sup>42</sup> hanno studiato in modo prospettico 44 pazienti con FA di durata > 1 anno nei quali era stato ottenuto il ripristino del ritmo sinusale mediante cardioversione elettrica interna e attuata profilassi farmacologica con sotalolo o amiodarone. Una cardioversione elettrica esterna veniva eseguita nei pazienti nei quali la FA recidivava entro la prima settimana. Dopo 1 anno di follow-up il mantenimento del ritmo sinusale era presente solo in 14 pazienti (32%). In 24 pazienti (63%) la recidiva di FA si è verificata entro la prima settimana. Sebbene una cardioversione elettrica esterna è risultata efficace in 14 di questi 24 pazienti (58%), nessuno di questi è rimasto in ritmo sinusale dopo appena 1 settimana.

**Associazione di fattori.** Ai fini delle scelte terapeutiche è importante valutare nel singolo paziente la presenza e l'eventuale coesistenza in associazione dei fattori condizionanti il mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversione efficace o al contrario l'insuccesso di una strategia di cardioversioni seriate. La probabilità di mantenimento del ritmo sinusale è inversamente proporzionale al numero di fattori di rischio presenti nel singolo paziente. In termini di predittività positiva o negativa la migliore combinazione di fattori di rischio è probabilmente costituita da durata della FA, classe funzionale NYHA ed età del paziente<sup>47</sup>.

### Suggerimenti di comportamento

Non è oggi possibile indicare precise linee guida per la cardioversione della FA che potranno derivare soltanto dalle evidenze provenienti da ampi studi prospettici tuttora in corso. Sulla base delle osservazioni deri-

vate dalla letteratura è tuttavia possibile suggerire dei comportamenti attuabili con opportuna flessibilità e buon senso clinico nel singolo paziente. In questo processo decisionale il paziente dovrebbe essere sempre coinvolto, adeguatamente informato sui vantaggi e svantaggi relativi delle possibili opzioni terapeutiche<sup>59</sup>. Le preferenze del paziente hanno particolare importanza nel caso di recidive di FA dopo ripetute cardioversioni.

È necessario anzitutto distinguere se ci troviamo di fronte a: primo episodio di FA; prima recidiva; oppure seconda o ulteriore recidiva di FA. In secondo luogo è opportuno stimare il beneficio ottenibile con il ripristino del ritmo sinusale (miglioramento dell'emodinamica e dei sintomi, riduzione del rischio tromboembolico) contrapposto ai costi (intesi non solo come spesa sanitaria, ma soprattutto come rischi e disagi per il paziente) delle procedure elettriche e della profilassi con i farmaci antiaritmici.

**Primo episodio di fibrillazione atriale.** Almeno un tentativo di ripristino del ritmo sinusale dovrebbe essere eseguito nella maggioranza dei pazienti con primo riscontro di FA, indipendentemente dal numero di fattori condizionanti il rischio di recidive presenti nel singolo paziente. La disponibilità della cardioversione elettrica esterna con shock bifasico e di quella endocavitaria con bassa energia rendono superato l'atteggiamento rinunciatario di fronte ad una FA di lunga durata.

Esistono tuttavia pazienti nei quali sembra ragionevole rinunciare anche ad un primo tentativo di cardioversione della FA (Tab. IV); sono i soggetti anziani di età > 70 anni con durata dell'aritmia > 24-36 mesi e ridotta capacità funzionale (classe funzionale NYHA III o IV). Analogamente nei pazienti di età molto anziana (> 80 anni) e poco o nulla sintomatici non è probabilmente conveniente impegnarsi in sforzi terapeutici per il ripristino ed il mantenimento del ritmo sinusale. A queste condizioni va aggiunto il tipo di patologia cardiaca sottostante. È ragionevole rinunciare alla cardioversione nei pazienti con valvulopatia mitralica reumatica moderata-severa, soprattutto se associata a significativa dilatazione atriale sinistra, nei pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra ed in quelli con

**Tabella IV.** Primo episodio di fibrillazione atriale (FA): situazioni nelle quali è ragionevole rinunciare anche ad un primo tentativo di cardioversione.

---

Pazienti anziani (> 70 anni) con durata della FA > 24-36 mesi e ridotta capacità funzionale (classe funzionale NYHA III-IV)  
Pazienti molto anziani (> 80 anni) oligosintomatici  
Valvulopatia mitralica severa, soprattutto se associata ad importante dilatazione atriale sinistra  
Disfunzione ventricolare sinistra severa  
Ipertiroidismo non corretto

---

Almeno un tentativo di ripristino del ritmo sinusale dovrebbe essere eseguito nella maggioranza dei pazienti.

ipertiroidismo, finché non si è ottenuta una stabile condizione di eutiroidismo.

Nei pazienti nei quali dopo il primo episodio di FA si è ottenuto spontaneamente o con interventi terapeutici il ripristino del ritmo sinusale, non è di solito indicato alcun trattamento cronico di profilassi antiaritmica e antitrombotica. In molti casi infatti il primo accesso di FA rimane isolato oppure recidiva solo dopo diversi anni. L'eccezione è rappresentata dai pazienti nei quali la FA si è accompagnata a sintomi gravi quali sincope, scompenso cardiaco o tromboembolia sistemica<sup>60</sup>.

**Prima recidiva di fibrillazione atriale.** Premesso che un nuovo tentativo di cardioversione è di solito indicato in molti pazienti con recidiva di FA, esistono tuttavia situazioni nelle quali sembra conveniente rinunciare a ripetere la cardioversione (Tab. V). Sono probabilmente i pazienti con FA di lunga durata e recidiva molto precoce, soprattutto se in corso di profilassi antiaritmica. Altre condizioni nelle quali è opportuno accettare la permanenza della FA sono l'insuccesso della profilassi con amiodarone, effetti indesiderati dei farmaci antiaritmici, una recidiva asintomatica di FA non avvertita dal paziente ma solo casualmente svelata dall'elettrocardiogramma, oppure la scarsa propensione del paziente per una nuova cardioversione elettrica.

**Tabella V.** Prima recidiva di fibrillazione atriale (FA): situazioni nelle quali è conveniente rinunciare a ripetere la cardioversione.

FA di lunga durata e recidiva molto precoce, soprattutto se in corso di profilassi antiaritmica  
Insuccesso della profilassi con amiodarone  
Effetti indesiderati dei farmaci antiaritmici  
Scarsa propensione del paziente per una nuova cardioversione elettrica

Un nuovo tentativo di cardioversione è di solito conveniente in molti pazienti.

### **Seconda o ulteriore recidiva di fibrillazione atriale.**

Il numero di cardioversioni elettriche o farmacologiche dopo il quale è opportuno rinunciare ad ulteriori cardioversioni non potrà essere indicato da nessuna linea guida ma solo dal buon senso clinico e dalla preferenza del paziente. A nostro parere è ragionevole rinunciare ad una ripetuta cardioversione nelle seguenti condizioni (Tab. VI):

- pazienti nei quali sono stati testati diversi regimi di profilassi antiaritmica comprendenti anche l'amiodarone, a dosaggi ottimali;
- pazienti che sono poco o nulla disturbati dalla permanenza della FA, soprattutto se ci si impegna ad ottenere un buon controllo della frequenza di risposta ventricolare e a tranquillizzare il paziente spiegando la "benignità" della sua malattia;
- pazienti nei quali il beneficio emodinamico del ripri-

**Tabella VI.** Seconda o ulteriore recidiva di fibrillazione atriale: situazioni nelle quali è ragionevole accettare la fibrillazione atriale (FA) permanente.

Inefficacia di diversi regimi di profilassi antiaritmica, compreso l'amiodarone  
Pazienti asintomatici per la FA  
Il beneficio emodinamico del ripristino del ritmo sinusale ha scarsa rilevanza clinica  
Pazienti nei quali non è prudente la sospensione della terapia anticoagulante orale in caso di ripristino del ritmo sinusale

Il numero di cardioversioni dopo il quale è opportuno rinunciare ad ulteriori tentativi è indicato solo dal buon senso clinico e dalla preferenza del paziente.

stino del ritmo sinusale ha scarsa rilevanza clinica (soggetti che conducono una vita sedentaria per età o abitudine; assenza di cardiopatia sottostante significativa; emodinamica conservata anche in presenza di FA);

- pazienti nei quali è improbabile che in caso di ripristino del ritmo sinusale il cardiologo si senta tranquillo a sospendere la terapia anticoagulante orale (le recidive sono state talora asintomatiche; esistono multipli fattori di rischio tromboembolico clinici e/o ecocardiografici; esistono validi motivi per mantenere il paziente in warfarin indipendentemente dalla presenza o meno di FA).

## **Conclusioni**

In conclusione, la scelta tra cardioversione della FA e accettazione della FA permanente che appare ovvia, in una direzione o nell'altra, per determinate tipologie di pazienti, è invece problematica in molti casi. La decisione per la cardioversione deve essere soprattutto basata sulle probabilità di mantenimento del ritmo sinusale e sul beneficio che il paziente potrà trarre dal ripristino del ritmo sinusale.

A prescindere dai risultati che emergeranno dai trial randomizzati di confronto tra le due strategie è il buon senso clinico che deve guidare nella scelta terapeutica nel singolo paziente. Accettare la FA stabile, quando è opportuno, non deve essere considerata un'abdicazione al trattamento, ma un vero trattamento attivo. L'accanimento terapeutico del ripristino del ritmo sinusale ad oltranza non sembra essere la scelta migliore soprattutto in termini della qualità di vita del paziente.

## **Riassunto**

Nella gestione del paziente con fibrillazione atriale (FA) si contrappongono due possibili strategie: quella di perseguire il ripristino del ritmo sinusale e quella di attuare il controllo della frequenza ventricolare della FA permanente insieme alla terapia anticoagulante orale. A fronte dei vantaggi del ripristino del ritmo sinusale

le, esistono considerazioni a favore della scelta del controllo della frequenza ventricolare tra le quali soprattutto l'efficacia insoddisfacente della profilassi antiaritmica.

La decisione di attuare o meno una cardioversione della FA dovrebbe essere principalmente basata sull'importanza del ripristino del ritmo sinusale nel singolo paziente e sulla probabilità del suo mantenimento. I fattori condizionanti il mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversione sono rappresentati da durata della FA, dimensioni e funzione cardiaca, età del paziente, cardiopatia sottostante, classe funzionale NYHA, frequenza e precocità delle recidive.

Almeno un tentativo di cardioversione dovrebbe essere eseguito nella maggioranza dei pazienti con primo riscontro di FA; è ragionevole tuttavia rinunciare anche ad un primo tentativo di cardioversione nei pazienti molto anziani oligosintomatici, in quelli con durata della FA > 24-36 mesi, valvulopatia mitralica severa o disfunzione ventricolare sinistra severa. Un nuovo tentativo di cardioversione è di solito indicato nei pazienti con prima recidiva di FA; è invece conveniente rinunciare a ripetere la cardioversione nei pazienti con FA di lunga durata e recidiva molto precoce, in caso di insuccesso della profilassi con amiodarone, effetti indesiderati dei farmaci antiaritmici e scarsa propensione del paziente per una nuova cardioversione elettrica. In caso di ulteriori recidive della FA è ragionevole rinunciare alla cardioversione nei pazienti poco sintomatici, in caso di inefficacia di diversi regimi di profilassi antiaritmica e nei pazienti nei quali non è prudente la sospensione della terapia anticoagulante orale in caso di ripristino del ritmo sinusale.

Al momento attuale non è definito quale strategia terapeutica sia preferibile in termini di mortalità, morbilità, qualità di vita e costo-efficacia. Sono in corso diversi ampi trial prospettici randomizzati di confronto tra la strategia della cardioversione associata a profilassi antiaritmica e quella del controllo della frequenza ventricolare. Da questi trial potranno derivare utili indicazioni per le scelte terapeutiche.

*Parole chiave:* Cardioversione elettrica; Fibrillazione atriale; Profilassi antiaritmica; Terapia anticoagulante orale.

## Bibliografia

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
2. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM, for the CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
3. Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al, on behalf of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Atrial fibrillation: current knowledge and

- recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-320.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
5. Pandozi C, Boggi D, Casella M, et al, a nome dei Ricercatori dello Studio FIRE. Studio FIRE (Atrial Fibrillation Italian Registry): caratteristiche e risultati epidemiologici generali di carattere generale. (abstr) *Ital Heart J Suppl* 2001; 2 (Suppl 2): 70.
6. Lown B, Perloth MG, Kaidbey S, Abe T, Harken DW. "Cardioversion" of atrial fibrillation: a report on the treatment of 65 episodes in 50 patients. *N Engl J Med* 1963; 93: 1262-77.
7. Ewy GA. Optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1992; 86: 1645-7.
8. Saliba W, Juratli N, Chung MK, et al. Higher energy synchronized external direct current cardioversion for refractory atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2031-4.
9. Bjerregaard P, El-Shafei A, Janosik DL, Schiller L, Quatromani A. Double external direct-current shocks for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 972-4.
10. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340: 1849-54.
11. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. Comparison of rectilinear versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000; 101: 1282-7.
12. Boriani G, Biffi M, Pergolini F, Zannoli R, Branzi A, Magnani B. Low energy atrial cardioversion in atrial fibrillation lasting more than a year. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22 (Part II): 243-6.
13. Levy S, Ricard P, Lau CP, et al. Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial. Results in different subjects of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 750-5.
14. Schmitt C, Alt E, Plevan A, et al. Low-energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 994-9.
15. Andraghetti A, Scalese M. Safety and efficacy of low-energy cardioversion of 500 patients using two different techniques. *Europace* 2001; 3: 4-9.
16. Waktare JEP, Camm AJ. Acute treatment of atrial fibrillation: why and when to maintain sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1998; 81: 3C-15C.
17. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1570-3.
18. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL, Patel HM, Luck JC. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role and rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 36D-45D.
19. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
20. Franz MR, Karasik PL, Li C, Moubarak L, Chavez M. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1785-92.
21. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Shee AN. Atrial enlargement as

- a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82: 792-7.
22. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
  23. Hiroshi I, Hirotsugu A, for the Research Group for Antiarrhythmic Drug Therapy. Risk factors for thromboembolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 86: 852-5.
  24. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-7.
  25. Di Pasquale G, Pinelli G, Biancoli S, et al. Long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation: when anticoagulant and when antiplatelet agents? In: Raviele A, ed. *Cardiac arrhythmias* 1999. Milano: Springer-Verlag Italia, 2000: 198-208.
  26. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.
  27. 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.
  28. Coplen SE, Antman E, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers PH. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-16.
  29. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG, on behalf of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-32.
  30. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al, for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
  31. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1043-51.
  32. Dell'Orfano JT, Kramer RK, Naccarelli GV. Cost-effective strategies in the acute management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 23-8.
  33. Prystowsky EN. Perspectives and controversies in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 31-61.
  34. Di Pasquale G, Biancoli S, Pancaldi LG, et al. Quando rinunciare alla cardioversione e rassegnarsi alla fibrillazione atriale stabile? In: Prati PL, ed. *Conoscere e Curare il Cuore* 2001. Noceto (PR): Essebiemme Editore, 2001: 255-70.
  35. Waldo AL, for the AFFIRM Investigators. Management of atrial fibrillation: the need for AFFIRMative action. *Am J Cardiol* 1999; 84: 73-5.
  36. Roy D, Talajic M, Thibault B, et al, and the CTAF Investigators. Pilot study and protocol of the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 80: 464-8.
  37. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J, for the PIAF Investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-94.
  38. Louis A, Cleland JG, Crabbe S, et al. Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 381-7.
  39. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, Blacky AR, Savides T, Nicod PH. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 193-7.
  40. Szekely P, Sideris D, Batson G. Maintenance of sinus rhythm after atrial defibrillation. *Br Heart J* 1970; 32: 741-6.
  41. Jensen J, Humphries J, Kouwenhoven W, Eng D, Jude J. Electroschock for atrial flutter and atrial fibrillation. Follow-up studies on 50 patients. *JAMA* 1965; 194: 1181-4.
  42. Tse HF, Lau CP, Ayers GM. Long-term outcome in patients with chronic atrial fibrillation after successful internal cardioversion. *Am J Cardiol* 1999; 83: 607-9.
  43. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-92.
  44. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, Luckett CR, Morton R, Henry WL. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1065-8.
  45. Alt E, Ammer R, Lehmann G, et al. Patient characteristics and underlying heart disease as predictors of recurrent atrial fibrillation after internal and external cardioversion in patients treated with oral sotalol. *Am Heart J* 1997; 134: 419-25.
  46. Flugelman MY, Hasin Y, Katznelson N, Kriwisky M, Shefer A, Gotsman MS. Restoration and maintenance of sinus rhythm after mitral valve surgery for mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1984; 54: 617-9.
  47. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68: 41-6.
  48. Duytschaever M, Haerynck F, Tavernier R, Jordaens L. Factors influencing long-term persistence of sinus rhythm after a first electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 284-7.
  49. Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, Van't Hof A, Tijssen JGP, Lie KI. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993; 71: 710-3.
  50. Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Gelder IC, Hillege HL, Weisfield ACO, Lie KI. Low dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992; 267: 3289-93.
  51. Van Gelder IC, Crijns HJGM, Van Gilst WH, Van Vijk LM, Hamer HPM, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1317-21.
  52. Crijns HJGM, Van Gelder IC, Van Gilst WH, Hillege HL, Gosselink ATM, Lie KI. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1991; 68: 335-41.
  53. Verhorst PMJ, Kamp O, Welling RC, Van Eenige MJ, Vissers CA. Transesophageal echocardiographic predictors for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1355-9.
  54. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JGF. Systemic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 614-32.
  55. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84: 40-8.
  56. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN, for the Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Spontaneous conversion and

- maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. Observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998; 98: 2574-9.
57. Tuinenburg AE, Van Gelder IC, Van den Berg MP, Bruggemann J, De Kam PJ, Crijns HJGM. Lack of prevention of heart failure by serial electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart* 1999; 82: 486-93.
58. Van den Berg MP, Tuinenburg AE, van Veldhuisen DJ, de Kam PJ, Crijns HJGM. Cardioversion of atrial fibrillation in the setting of mild-to-moderate heart failure. *Int J Cardiol* 1998; 63: 63-70.
59. Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *BMJ* 2000; 320: 1380-4.
60. Alboni P. Quando non prescrivere un trattamento cronico al paziente con fibrillazione atriale. *G Ital Cardiol* 1999; 28: 824-7.