

Editoriale

Impatto della fibrillazione atriale cronica sulla mortalità cardiovascolare

Sabino Scardi, Carmine Mazzone

Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Triestina, Trieste

Key words:

Atrial fibrillation;
Epidemiology;
Mortality; Stroke.

The largest cohort studies and a number of other epidemiological or clinical studies have found an increased risk of total, cardiovascular and stroke mortality in patients (both men and women of every age) with chronic non-rheumatic atrial fibrillation (AF) compared to heterogeneous individuals in normal sinus rhythm. These studies suggested that AF increases the probability of death without changing the mode of death. Many excess deaths due to non-rheumatic AF occur soon after the diagnosis of the arrhythmia.

Non-rheumatic AF is complicated by the heterogeneity of the underlying heart disease and accompanying medications. Prognosis in non-rheumatic AF is dependent upon the age of the patients and the underlying cardiac conditions but non-rheumatic AF is a potent risk factor for stroke. Stroke in patients with non-rheumatic AF is generally more severe and induces higher mortality.

A recent Framingham study has shown that an increased mortality rate persists when adjusted for age, hypertension, smoking, myocardial infarction, congestive heart failure, and stroke or transient ischemic attacks. These results demonstrate that non-rheumatic AF is independently associated with a 50 to 90% increase in the risk of death.

Also the excess mortality observed in patients with chronic lone AF supports the independent role of the arrhythmia.

The higher incidence of a chronic arrhythmia and the known complications of this condition pose serious problems for health care as our population ages. Passive acceptance of non-rheumatic AF is not correct. In all patients with non-rheumatic AF, restoring and maintaining sinus rhythm for as long as possible needs to be taken into serious consideration. New antiarrhythmic drugs and new strategies for the management of non-rheumatic AF are accumulating. When the arrhythmia is chronic, correct anticoagulant prophylaxis is a must, as several randomized trials have demonstrated a significant reduction in thromboembolic stroke incidence and related mortality with an acceptable hemorrhagic risk by using warfarin.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (9): 1117-1122)

Ricevuto il 15 marzo 2000; nuova stesura il 7 giugno 2000; accettato il 9 giugno 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Sabino Scardi

Centro Cardiovascolare
Azienda Sanitaria Triestina
Via Farneto, 3
34100 Trieste
E-mail:
ccv@assl.sanita.fvg.it

Introduzione

Si afferma comunemente che la fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia molto frequente e gravata da un'elevata morbilità e mortalità¹⁻⁵, ma solo alcuni studi hanno valutato il rischio di morte nei pazienti con FA di varia eziologia (Tab. I)^{2, 6-17}.

In particolare per la FA non reumatica le ricerche sono state dirette soprattutto a studiare il suo substrato elettrofisiologico, gli effetti dei farmaci e dell'ablazione, le complicazioni emboliche e le conseguenze della profilassi anticoagulante con scarsa attenzione al problema della mortalità e alle modalità del decesso³. Un'analisi di cinque studi randomizzati e controllati sulla terapia antitrombotica nei pazienti con FA non reumatica ha rilevato invece una mortalità del 5.4% per anno nei pazienti del gruppo di controllo⁴. Tut-

tavia il suo ruolo sulla mortalità non è chiaro e in particolare non sono stati ben definiti le cause ed i fattori predittivi di mortalità.

Nel 1971 Bellet⁵ riportava una mortalità per FA del 34% dopo 1 anno e del 75% dopo 3 anni legate probabilmente alla gravità della cardiopatia sottostante, ma in quell'epoca imperava la cardiopatia reumatica come eziologia più frequente della FA.

Nel 1981 Gajewski e Singer⁷ in 307 pazienti con FA cronica non reumatica avevano rilevato una mortalità cardiovascolare 7 volte più alta di quella dei soggetti normali o con FA isolata (Tab. I).

Nel 1982, Kulbertus et al.⁶ riferivano una mortalità cardiovascolare dell'8% in 193 pazienti anziani con FA di varia eziologia seguiti con un follow-up di 6 anni, nettamente superiore a quella riportata da Godtfredsen⁸ (4.4%) in pazienti ospedalizzati.

Tabella I. Mortalità cardiovascolare correlata alla fibrillazione atriale.

Autori	Tipo di studio	Follow-up (anni)	Pazienti (n=)	Mortalità cardiovascolare (%)	RR
Gajewski e Singer ⁷ , 1981	Retrospettivo	3.3	307	3.7	-
Kulbertus et al. ⁶ , 1982	Prospettico	6	193	8.0	-
Godtfredsen ⁸ , 1975	Retrospettivo	15	1212	4.4	-
Kannel et al. ⁹ , 1982	Prospettico	20	98	-	1.8
Flegel et al. ¹⁷ , 1987	Prospettico	15	673	-	2.6
Lake et al. ¹⁰ , 1989	Prospettico	17	87	2.2	-
Frost et al. ¹¹ , 1999	Retrospettivo	13	30 330	-	1.36
Ueshima et al. ¹² , 1995	Retrospettivo	7	200	8.5	-
Krahn et al. ¹³ , 1995	Prospettico	44	44	-	1.41
Wolf et al. ¹⁴ , 1996	Prospettico	1	12 625	-	1.43
Benjamin et al. ² , 1998	Prospettico	40	621	-	2.4 M/3.5 F
Levy et al. ¹⁵ , 1999	Prospettico	1	389	4.8	-
Scardi et al. ¹⁶ , 1999	Prospettico	2	664	8.4	-

RR = rischio relativo.

Percentuali molto variabili sono state riportate in altre ricerche⁹⁻¹⁶ dalle quali si evince che i pazienti con FA di varia eziologia, rispetto a quelli in ritmo sinusale, hanno un aumentato rischio di morte (variabile dall'1.36 al 2.6).

Lo stesso rischio emerge dagli studi condotti su popolazione: 1.8 negli uomini di Framingham⁹, 2.6 in quelli di Whitehall¹⁷ e 1.41 nello studio Manitoba¹³ utilizzando il modello di regressione multivariata dopo aggiustamento delle variabili confondenti. Questi dati sono stati recentemente confermati a Framingham da Benjamin et al.² che hanno riscontrato un rischio di mortalità di 2.4 negli uomini e di 3.5 nelle donne (Tab. I).

Infine, in un'analisi di Wolf et al.¹⁴ su pazienti ospedalizzati, è stato osservato un incremento di mortalità di 1.43 nei 12 625 pazienti fibrillanti rispetto ai 13 809 in ritmo sinusale.

Molti di questi studi però soffrono di limitazioni: alcuni sono prospettici, molti retrospettivi, alcuni sono stati condotti su popolazione, altri su pazienti ospedalizzati o su casistiche selezionate con casi-controllo, infine alcune ricerche hanno incluso pazienti con FA cronica e parossistica. L'unico studio longitudinale è quello di Framingham² che però ha anch'esso delle limitazioni in quanto al momento dell'arruolamento i pazienti non furono studiati con ecocardiogramma e in quell'epoca era poco praticata la terapia antiaritmica ed anticoagulante.

Nonostante queste limitazioni metodologiche, dalla maggior parte delle casistiche emerge che l'aritmia condiziona un aumento del rischio relativo di morte cardiovascolare anche dopo aggiustamento delle variabili confondenti.

Al contrario, Frost et al.¹¹, analizzando recentemente il registro nazionale ospedaliero danese, hanno notato, passando dagli anni '80 agli anni '90, una riduzione del rischio relativo di mortalità totale dell'8.13% con un incremento di dimissioni dei pazienti con FA: infat-

ti in Danimarca si è passati da 8/1000 pazienti/anno dimessi nel 1980 a 13/1000 pazienti/anno nel 1993. È possibile che una maggiore e più moderna gestione dei pazienti fibrillanti abbia favorito questi risultati. La popolazione ospedaliera però non rappresenta un vero marker della diffusione e della gestione di questa aritmia nella popolazione.

Ma l'impatto sulla sopravvivenza dei pazienti con FA è legato all'aritmia di per sé o alla gravità della patologia cardiovascolare sottostante?

Nei pazienti con FA isolata cronica (perciò senza segni clinici o strumentali di cardiopatia all'arruolamento) studiati longitudinalmente il rischio relativo di morte cardiovascolare è di 4.22¹⁸, mentre la mortalità per 100 pazienti/anno varia da 0.39¹⁹ a 0.61²⁰. Questi risultati suggeriscono che la FA, di per sé, può condizionare la sopravvivenza di soggetti senza apparentemente sottostante cardiopatia.

Nei cardiopatici l'aritmia può incrementare la mortalità attraverso tre meccanismi¹⁶: l'aggravamento emodinamico della sottostante cardiopatia, la morte improvvisa e le complicazioni tromboemboliche (Fig. 1)²⁰.

Fattori correlati alla mortalità

Numerosi sono i fattori che possono influenzare la storia naturale dei pazienti con FA non reumatica.

L'età più avanzata sembra incidere fortemente sulla sopravvivenza. Infatti, mentre a Reykjavik²¹ la mortalità a 1 anno in una popolazione di età media di 52 anni è stata del 2.3%, e del 3.7% nello studio retrospettivo di Gajewski e Singer⁷ su assicurati (85% al di sotto di 60 anni), a Copenaghen in pazienti con età media di 63 anni è risultata invece del 4.4%⁸.

L'elevata età media della popolazione (72 ± 9 anni), almeno in parte, può giustificare l'alta mortalità (13%) osservata nel nostro studio SFAAT (dopo solo 2 anni di

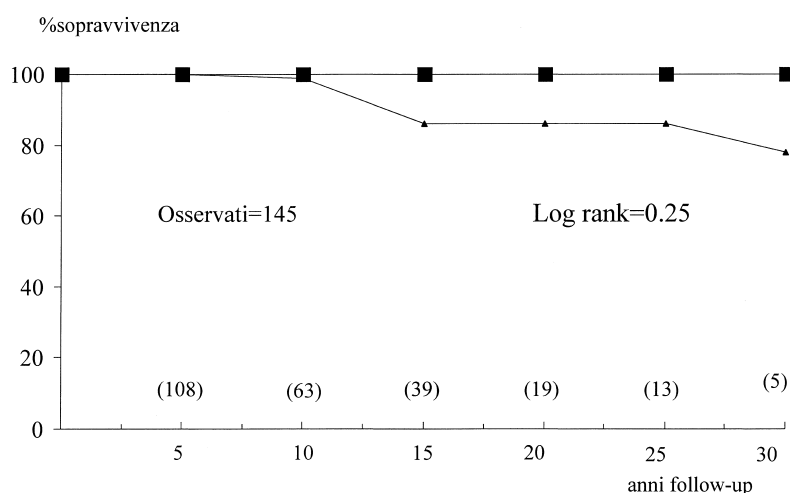


Figura 1. Curve di sopravvivenza in pazienti con fibrillazione atriale isolata cronica (triangoli) versus parossistica (quadri)²⁰.

follow-up)¹⁶ rispetto a quella (2.9-9.7%) rilevata nei megatriali di prevenzione tromboembolica primaria^{3,4}.

Oltre che dall'età, la mortalità nei pazienti con FA non reumatica è influenzata probabilmente anche dal tipo e gravità della cardiopatia associata (dimensioni del cuore, disfunzione ventricolare sinistra, presenza o meno di scompenso cardiaco), in quanto questa aritmia complica una grande varietà di patologie cardiovascolari.

Sia nell'analisi univariata che in quella multivariata l'infarto miocardico (odds ratio 1.56, intervallo di confidenza-IC 95% 1.20-2.03, $p = 0.0007$) e la presenza di scompenso cardiaco (odds ratio 1.27, IC 95% 1.01-1.61, $p = 0.036$) all'arruolamento sono risultati predittivi di mortalità cardiovascolare nella nostra casistica¹⁶. Anche nel CASS, che ha coinvolto più di 18 000 pazienti con cardiopatia ischemica, la FA aveva un peso predittivo indipendente, così come in alcune piccole casistiche di pazienti con cardiomiopatia dilatativa²².

Middlekauff et al.²³ hanno valutato l'impatto della FA nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato riscontrando una minore sopravvivenza (sia totale che per morte improvvisa) nei pazienti fibrillanti rispetto a quelli in ritmo sinusale seguiti per 1 anno.

In 39 mesi di follow-up Ueshima et al.¹² hanno osservato su 200 pazienti con FA una mortalità dell'8.5% per complicazioni cardiovascolari (il 25% dei quali per scompenso cardiaco).

Fra i reperti strumentali la cardiomegalia nella radiografia del torace e la disfunzione ventricolare sinistra rilevata con ecocardiogramma sono risultate predittive di ridotta sopravvivenza nel nostro studio SFAAT¹⁶.

La disfunzione ventricolare sembra associarsi ad un rischio incrementato di mortalità per tutte le cause (rischio relativo 1.3, IC 95% 1.12-1.62) e in particolare per progressivo scompenso cardiaco anche nel SOLVD²⁴ dopo aggiustamento delle differenze basali, così come nei pazienti con cardiomiopatia^{25,26} nei quali la FA influenza la mortalità in presenza di una frazione

di eiezione < 0.50 (all'analisi univariata, ma non a quella multivariata); infine nello studio di Hoffman et al.²⁷ su 110 cardiomiopatie idiopatiche, l'aritmia ha un peso predittivo indipendente di morte per scompenso cardiaco solo nei pazienti con frazione di eiezione < 0.55 .

La disfunzione ventricolare infatti favorisce la comparsa della FA e l'aritmia aggrava la situazione emodinamica in particolare nei pazienti con disfunzione diastolica (anziani, ischemici o con importante ipertrofia ventricolare sinistra)¹⁶.

In alcuni pazienti con scompenso cardiaco invece la comparsa di una FA migliora la sopravvivenza²⁸ probabilmente perché questi pazienti nel Brigham and Women's Hospital sono ben curati con antiadrenergici e anticoagulanti utilizzando l'amiodarone invece degli antiaritmici di classe 1A.

Morte improvvisa. Nell'8.2% dei nostri pazienti¹⁶ il decesso si è verificato per morte improvvisa con una percentuale superiore a quella (5%) rilevata nella casistica di Levy et al.¹⁵ su 389 pazienti seguiti per 1 anno.

Nello SPAF²⁹ i pazienti con FA e storia di scompenso cardiaco in terapia con antiaritmici (classe 1A) avevano un rischio relativo di morte improvvisa del 5.8 rispetto ai pazienti che non assumevano tali farmaci, in particolare quelli con bassa frazione di eiezione.

Nello studio di Hoffman et al.²⁷ l'aritmia aveva un peso predittivo indipendente di morte improvvisa in presenza di una bassa frazione di eiezione ($< 50\%$).

La morte improvvisa viene considerata una caratteristica della cardiopatia coronarica ed è secondaria frequentemente ad un episodio ischemico acuto. Tuttavia, poiché la sua incidenza è identica nei pazienti con e senza cardiopatia ischemica è possibile che l'evento mortale più che all'eziologia della cardiopatia sia collegato con la gravità della disfunzione ventricolare.

Morte embolica. L'embolia sistemica gioca un ruolo determinante nella riduzione della sopravvivenza dei

pazienti con FA cronica^{2,10,12,16}. In particolare quelli complicati da stroke hanno un rischio di morte dell'1.5-3.0 rispetto a quelli con ictus ma in ritmo sinusale³⁰.

L'embolia cerebrale e sistemica verificatesi durante il follow-up sono risultate decisamente importanti nel condizionare la mortalità (25.5%) nel nostro studio SFAAT¹⁶, in accordo con altre ricerche^{2,10,12} su popolazione, nelle quali si rileva un incremento del rischio variabile dal 3.7 al 6.3. Dei nostri pazienti con complicazioni emboliche, 23 (82%) sono deceduti per embolia cerebrale e 5 (18%) per embolia periferica (Tab. II)¹⁶.

Già nel 1983 il gruppo di Hart³¹ sottolineava che la maggior parte degli stroke nei pazienti con FA non reumatica era dovuta ad embolia.

A Framingham⁹ è stata dimostrata una stretta relazione tra FA e rischio di ictus. Dopo aggiustamento per età, sesso ed ipertensione arteriosa il rischio aumentava di 5 volte in presenza dell'aritmia che era responsabile fino al 15% di tutti gli ictus. Nella nostra casistica¹⁶ inoltre il rischio di morte embolica aumentava con l'età (7.1% morti emboliche fino a 70 anni, 92.9% tra 71 e 80 anni) soprattutto nei pazienti al di sopra dei 75 anni (fino al 94% nelle donne) così come a Framingham⁹, dove è stato rilevato un incremento di rischio dell'1.5% per pazienti fibrillanti di età 50-59 anni e del 23.5% per quelli fra gli 80 e 89 anni.

L'insorgenza della FA è strettamente collegata con la comparsa di uno stroke probabilmente perché l'aritmia, riducendo il flusso cerebrale ed inducendo uno stato di ipercoagulazione, contribuisce all'instaurarsi dell'ictus nei pazienti con FA complicati da trombosi atriale o auricolare sinistra.

Tabella II. Cause di morte nello studio SFAAT¹⁶.

	N.	%
Mortalità totale	110	16.5
Accertata con autopsia	69	63
Causa non definita	1	0.9
Morte non cardiaca	25	22.7
Morte embolica	28	25.5
Morte cardiaca improvvisa	10	8.2
Morte cardiaca non improvvisa	46	42.7

Tabella III. Cause di morte a Framingham nei pazienti con (A) e senza fibrillazione atriale (B) a 30 giorni e da 31 giorni ad 1 anno².

Cause di morte	30 giorni		> 30 giorni-1 anno	
	A	B	A	B
Cardiopatia coronarica	22 (23.9%)	0	29 (28.2%)	15 (22.0%)
Stroke	14 (15.2%)	0	7 (6.8%)	5 (7.4%)
Altre malattie cardiovascolari	11 (12%)	2 (40%)	15 (14.6%)	6 (8.8%)
Altre cause	41 (44.6%)	2 (40%)	43 (41.7%)	34 (50.0%)
Sconosciuta	4 (4.3%)	1 (20%)	9 (8.7%)	8 (11.8%)
Totale	92	5	103	68

Wolf et al.³² infatti hanno rilevato una maggior incidenza di embolie nei giorni immediatamente successivi alla comparsa dell'aritmia. Anche nel nostro studio retrospettivo il 26.1% delle complicazioni emboliche si è verificato entro 1 mese dall'insorgenza della FA cronica. Tuttavia il rischio permane successivamente anche a lungo termine (266 mesi)³³. Benjamin et al.² a Framingham, già entro 30 giorni dall'insorgenza dell'aritmia, hanno riscontrato un'elevata frequenza di morte embolica (15.2%) nei pazienti con FA rispetto a quelli in ritmo sinusale (8.5%) (Tab. III).

È possibile che, accanto ai fattori cardiaci ed emodinamici, alcune alterazioni dei fattori della coagulazione (fibrinogeno, D-dimero, proteina C, ecc.) possano rappresentare elementi favorevoli lo sviluppo della tromboembolia³⁴.

Conclusioni

Nonostante i progressi nella diagnosi e nel trattamento della FA, questa aritmia è stata responsabile di una relativa elevata mortalità anche negli anni più recenti e la mortalità cardiovascolare è una componente molto importante di tutti i decessi.

Dal recente studio di Framingham² emerge che l'aritmia incrementa la mortalità senza variazioni delle modalità del decesso. Tuttavia, dopo il controllo di una serie di importanti fattori prognostici, la FA ha un effetto negativo indipendente sulla sopravvivenza. Del resto anche i pazienti con FA isolata cronica hanno un incrementato rischio di morte cardiovascolare ed embolica²⁰.

È indiscutibile però che il tipo e la gravità delle patologie cardiovascolari associate hanno un peso significativo sulla mortalità. Infatti questa aritmia è un marker importante di severità di una disfunzione ventricolare e nei pazienti con disfunzione diastolica induce pesanti conseguenze emodinamiche.

Tuttavia, come si evince chiaramente dal nostro studio SFAAT¹⁶, nel quale le cause di morte sono state accertate con autopsia nel 63% dei casi, l'embolia sistemica influenza nettamente la sopravvivenza (25.5%) in particolare dei pazienti più anziani di sesso femminile.

Pertanto nei soggetti con FA non è più possibile accettare passivamente la presenza dell'aritmia. La sua elevata incidenza nella popolazione generale deve fortemente spingere a ricercare nuove soluzioni terapeutiche. Il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale il più a lungo possibile dovrebbe rappresentare teoricamente il primo obiettivo del trattamento. Quando ciò non è possibile, è fondamentale, in assenza di controindicazioni, una corretta profilassi anticoagulante (con INR compresi fra 2 e 3 nel maggior tempo possibile di osservazione) con la quale è possibile ridurre il rischio di stroke fino al 68%.

I trial attualmente in corso ci daranno probabilmente risposte conclusive a queste numerose ed importanti problematiche dei pazienti con FA cronica³⁵⁻³⁷.

Riassunto

Studi clinici, epidemiologici e di popolazione suggeriscono che, rispetto ai soggetti in ritmo sinusale, i pazienti di ogni età e sesso con fibrillazione atriale (FA) cronica non reumatica mostrano un aumentato rischio di mortalità totale, cardiovascolare ed embolica senza variazioni nelle modalità del decesso.

Questa aritmia però complica una serie eterogenea di cardiopatie. La prognosi pertanto può essere condizionata dalla gravità della sottostante cardiopatia e dall'uso dei farmaci antiaritmici utilizzati. Tuttavia, i dati recenti di Framingham suggeriscono che l'aritmia, indipendentemente dalla cardiopatia di base, provoca un incremento del rischio di morte dal 50 al 90%.

Anche l'eccesso di mortalità che si osserva nei pazienti con FA isolata conferma il ruolo indipendente dell'aritmia.

Tuttavia, anche le alterazioni emodinamiche ma soprattutto gli episodi embolici legati all'aritmia possono giustificare l'aumento di mortalità. In particolare, la FA non reumatica favorisce l'embolia cerebrale, e l'ictus embolico da FA non reumatica è spesso severo e gravato da un pesante rischio di morte.

La grande diffusione di questa aritmia nella popolazione generale specie anziana pone seri problemi per la sanità pubblica. Una sua accettazione passiva non è la strategia più corretta. Il principale obiettivo del trattamento dei pazienti fibrillanti deve essere invece il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale il più a lungo possibile. Nuovi farmaci antiaritmici e nuove strategie terapeutiche infatti si stanno studiando per trattare più adeguatamente questi pazienti. Quando l'aritmia si cronicizza è fondamentale, in assenza di controindicazioni, una corretta profilassi anticoagulante che, come dimostrato dai risultati dei trial internazionali, è capace di ridurre in maniera significativa il rischio di stroke (e perciò della mortalità embolica) con un contenuto rischio emorragico.

Parole chiave: Fibrillazione atriale; Epidemiologia; Mortalità; Ictus.

Bibliografia

1. Prystowsky EN, Benson CD, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals from the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 1262-77.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
3. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1443-8.
4. 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.
5. Bellet S. Atrial fibrillation (clinical manifestations). In: Bellet S, ed. *Clinical disorders of the heartbeat*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1971: 223-33.
6. Kulbertus HE, Leval-Rutten F, Barth P, Petit JM. Atrial fibrillation in elderly ambulatory patients. In: Kulbertus HE, Olsson SB, Schleppe M, eds. *Atrial fibrillation*. Molndal: AB Hassle, 1982: 148-54.
7. Gajewski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA* 1981; 245: 1540-5.
8. Godfredsen J. Atrial fibrillation. Etiology, course and prognosis. A follow-up study of 1212 cases. Doctor of Medicine thesis. Munksgaard: University of Copenhagen, 1975.
9. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation. The Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
10. Lake FR, Mc Call MG, Cullen KJ, et al. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med* 1989; 19: 321-6.
11. Frost L, Engholm G, Moller H, Husted S. Decrease in mortality in patients with a hospital diagnosis of atrial fibrillation in Denmark during the period 1980-1993. *Eur Heart J* 1999; 20: 1592-9.
12. Ueshima K, Myers J, Ribisl PM, et al. Exercise capacity and prognosis in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiology* 1995; 86: 108-13.
13. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
14. Wolf PA, Kannel WB, Baker CS, et al. Increased mortality, stroke and medical costs imposed by atrial fibrillation. (abstract) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (Suppl A): 312.
15. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99: 3028-35.
16. Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, et al. Mortality and cause of death in patients with chronic nonrheumatic atrial fibrillation after two year follow-up. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 637-46.
17. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-9.
18. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris prospective study I. *Eur Heart J* 1999; 20: 896-9.
19. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-74.
20. Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, et al. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J* 1999; 137: 686-91.

21. Onundarson PT, Thorgeirsson G, Jonmundsson E, et al. Chronic atrial fibrillation - epidemiologic features and 14 year follow-up. A case control study. *Eur Heart J* 1987; 3: 521-7.
22. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, et al. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS registry). *Am J Cardiol* 1988; 61: 714-7.
23. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. *Circulation* 1991; 84: 40-8.
24. Dries DL, Gersh BJ, Domanski MJ, et al. Atrial fibrillation in mild to moderate heart failure is independently associated with progressive pump failure death. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 219A.
25. Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, Cristofani R. Predictors of sudden death in idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 138-40.
26. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903-8.
27. Hoffman T, Meinertz T, Kasper W, et al. Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 1988; 116: 1455-63.
28. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1458-63.
29. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-32.
30. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 10: 1765-9.
31. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with non valvular atrial fibrillation, a retrospective study. *Stroke* 1983; 14: 688-93.
32. Wolf PA, Kannel WB, McGreer DL, et al. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke* 1983; 14: 664-7.
33. Scardi S, Mazzone C, Goldstein D, et al. TASAF: Trieste Area Study on Non Rheumatic Atrial Fibrillation. The results of the enrolled study population. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 173-82.
34. Giansante C, La Verde R, Pandullo C, et al. D-dimer and anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1320-4.
35. Wyse DG, Anderson JL, Antman EM, et al. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management. The AFFIRM study design. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1198-202.
36. Roy D, Talajic M, Thibault B, et al. Pilot study and protocol of the Canadian Trial at Atrial Fibrillation (CTAF). *Am J Cardiol* 1997; 80: 464-8.
37. Hohnloser SH, Kuck KH. Atrial fibrillation: maintaining stability of sinus rhythm or ventricular rate control? The need for prospective data: the PIAF trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1989-92.