

# In tema di aritmie

## Conversione a ritmo sinusale della fibrillazione atriale: quando, come, dove

Giuseppe Inama, Claudio Pedrinazzi, Ornella Durin, Pietro Agricola, Massimiliano Nanetti  
Divisione di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Crema

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 2): 19S-24S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Inama

Divisione di Cardiologia

Ospedale Maggiore

Via Macallè, 14

26013 Crema

E-mail: g.inama@hcrema.it

### Introduzione

Fino a pochi anni fa praticamente dimenticata, la fibrillazione atriale si trova ora al centro dell'interesse dei cardiologi di tutto il mondo. Rappresenta uno dei principali problemi sanitari nel mondo occidentale; è la tachiaritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica, comporta fastidiosi sintomi e scadimento della qualità di vita nella maggioranza dei pazienti che ne sono affetti e può essere pericolosa anche per la frequente presenza di fenomeni tromboembolici ad essa collegati. Il recente studio Italiano FIRE, che ha coinvolto 207 ospedali italiani, ha evidenziato come il 4% di tutti i ricoveri ospedalieri sia dovuto alla fibrillazione atriale<sup>1</sup>. Il problema non è solo cardiologico in quanto oltre la metà dei pazienti affetti da questa aritmia viene ricoverata in reparti di medicina o in geriatria. I pazienti dimessi dall'ospedale necessitano poi di una costante ed attenta osservazione.

Lo studio Framingham<sup>2</sup> ha permesso una precisa valutazione della prevalenza e dell'incidenza della fibrillazione atriale nella popolazione generale, con percentuali che passano dal 2% dei soggetti < 22 anni, al 5% fra 50 e 59 anni, fino al 9% oltre quell'età con maggiore presenza nel sesso femminile.

Nell'80% dei casi la fibrillazione atriale è presente in pazienti con cardiopatia organica quale l'ipertensiva, l'ischemica, la valvolare, la dilatativa, l'ipertrofica, ma può presentarsi anche in patologie extracardiache o in situazioni particolari quali la tireotossicosi, le spine riflesse digestive e l'etilismo. Talvolta, in circa il 3-10% si manifesta in soggetti "sani" realizzando il quadro della fibrillazione atriale isolata ("lone") o idiopatica.

Accurati mappaggi ad alta risoluzione, effettuati nel cane ed in corso di interventi cardiocirurgici<sup>3</sup>, hanno documentato la presenza, per la fibrillazione atriale, di un pattern di attivazione rappresentato da numerosi fronti d'onda (almeno da 3 a 6) caratterizzati da un'ampia variabilità individuale. Si ritiene che il substrato elettrofisiologico della fibrillazione atriale sia rappresentato da fenomeni di rientro innescati da fattori "trigger" favoriti da variazioni della durata del periodo refrattario, della velocità di conduzione, dell'anisotropia di conduzione e della dispersione della refrattarietà. Intervengono inoltre modificazioni del tono neurovegetativo.

Per quanto riguarda i fattori "triggeranti" della fibrillazione atriale, è stato dimostrato che la maggior parte dei battiti extrasistolici e dei "run" di tachiaritmia atriale originano a livello delle vene polmonari (prevalentemente le due superiori) da isole di miocardio atriale che penetrano molto all'interno delle vene stesse. La fibrillazione atriale ha la tendenza a favorire nuovi episodi di fibrillazione atriale ed a perpetuare se stessa. "Atrial fibrillation begets atrial fibrillation" scrivevano Wijffels et al.<sup>4</sup> nel 1995, ben realizzando il concetto delle ricorrenze sempre più ravvicinate di aritmia che determinano modificazioni delle proprietà elettrofisiologiche dell'atrio determinando il rimodellamento elettrico atriale dovuto ad una serie di modificazioni caratterizzate, a livello elettrofisiologico, da progressivo accorciamento del potenziale d'azione, da mancato adattamento della durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario, da dilatazione atriale e da perdita della contrattilità. Studi recenti hanno evi-

denziato in una riduzione dell'attività dei canali lenti del calcio il fattore elettrofisiologico responsabile dell'accorciamento del potenziale d'azione. È stato ampiamente dimostrato il ruolo del calcio nel rimodellamento elettrofisiologico con accumulo del calcio intracellulare all'inizio degli episodi di fibrillazione ma con successiva riduzione dei livelli al di sotto della norma e conseguente aumento dell'attività dello scambiatore  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  che può giustificare la ridotta contrattilità atriale dopo fibrillazione atriale. Gli effetti del rimodellamento elettrico appaiono progressivi e tanto maggiori quanto più prolungata è la durata della fibrillazione atriale. Appare quindi cruciale il controllo dell'aritmia al suo insorgere per prevenire il precoce instaurarsi del rimodellamento elettrico e del circolo vizioso ad esso connesso.

### **Mantenimento del ritmo sinusale: riflessioni dopo lo studio AFFIRM**

Il mantenimento del ritmo sinusale, ottenuto con la cardioversione farmacologica o elettrica, è uno dei problemi più complessi che il cardiologo moderno deve quotidianamente affrontare nella gestione del paziente con episodi di fibrillazione atriale. Il ripristino del ritmo sinusale oggi è ottenibile nella quasi totalità dei pazienti ma di questi, ad 1 anno, solo la metà lo mantiene nonostante i farmaci antiaritmici. È inoltre ancora aperta la controversia, anche dopo la pubblicazione degli studi AFFIRM<sup>5</sup>, RACE<sup>6</sup>, STAF<sup>7</sup>, sull'utilità di mantenere ad ogni costo, il più a lungo possibile ed in tutti i pazienti il ritmo sinusale, comunque ottenuto, rispetto alla scelta di controllo della frequenza ventricolare media.

Si riteneva con assoluta certezza prima della pubblicazione dello studio AFFIRM (dei tre studi citati l'AFFIRM è quello che ha arruolato un maggior numero di pazienti) che gli indubbi vantaggi della persistenza del ritmo sinusale, rappresentati dal recupero della sistole atriale alla funzione cardiaca con assenza del rimodellamento elettrico atriale, con miglioramento emodinamico e della qualità della vita, potessero superare ampiamente i possibili svantaggi dei farmaci antiaritmici costituiti dagli effetti collaterali, dagli effetti proaritmici, dalle manifestazioni ipocinetiche e dalle frequenti recidive aritmiche nel lungo periodo.

Ma i risultati dello studio AFFIRM ci mostravano una diversa realtà rappresentata da maggiore mortalità globale, stroke disabilitante, encefalopatia anossica e sanguinamenti nei pazienti mantenuti a ritmo sinusale (anche se senza significatività statistica) e maggior numero di ospedalizzazioni, queste ultime con differenza statisticamente significativa. I farmaci impiegati per mantenere i pazienti a ritmo sinusale erano però i più svariati e largo spazio avevano farmaci della classe I e sotatolo, mentre solo il 31% assumeva l'amiodarone che si confermava, in una sottoanalisi AFFIRM, il più effi-

cace<sup>8</sup>. L'ampia variabilità farmacologica e la scarsa presenza di terapie non farmacologiche hanno favorito uno sbilanciamento fra i due bracci dello studio. Anche la difformità fra il braccio "rhythm control" e "rate control" nel trattamento anticoagulante che veniva sospeso dopo 1 mese, dopo il ripristino del ritmo sinusale, ha determinato un significativo aumento di eventi tromboembolici nei pazienti del gruppo "controllo ritmo" con ovvie ripercussioni sulla mortalità. Analizzando le cause specifiche di mortalità nella successiva analisi dei ricercatori AFFIRM<sup>9</sup>, si evince che la mortalità cardiaca non varia nelle due strategie terapeutiche mentre aumenta la mortalità extracardiaca nei pazienti "controllo ritmo".

L'uso del warfarin si dimostrava associato ad un minor rischio di morte (hazard ratio 0.50) nel successivo lavoro degli investigatori AFFIRM<sup>10</sup>. Nello stesso lavoro, impiegando un'analisi "on treatment", i ricercatori verificavano la correlazione fra mortalità e variabili basali cliniche e tempo-correlate. Identificavano delle variabili cliniche basali che si correlavano con una maggiore mortalità, rappresentate da età avanzata, cardiopatia coronarica, disfunzione ventricolare sinistra, diabete, stroke, fumo, rigurgito mitralico. Fra le variabili temporali la presenza di ritmo sinusale era associata a minor rischio di morte così come il trattamento con dicumarolico.

Gli investigatori AFFIRM concludono con delle interessanti considerazioni: "... *in patients with atrial fibrillation such as those enrolled in the AFFIRM study, warfarin use improves survival. The presence of sinus rhythm but not antiarrhythmic drug use is associated with a lower risk of death. These results suggest that if an effective method for maintaining sinus rhythm with fewer adverse effects were available, it might improve survival*".

### **Quando cardiovertire?**

Vanno sempre valutati, prima di programmare una cardioversione della fibrillazione atriale e successivamente iniziare una profilassi antiaritmica continuativa, la presenza di un'eventuale causa acuta di aritmia, ad esempio la tireotossicosi, patologie acute cardiache o polmonari, od un recente intervento cardiocirurgico.

Vanno inoltre valutati i fattori predittivi di recidiva e le condizioni cliniche che possono favorire il mantenimento del ritmo sinusale quali il diametro atriale sinistro < 4.5-5.0 cm, l'insorgenza recente della fibrillazione atriale (< 3 mesi), l'assenza di valvulopatia mitralica, di ipertensione, di cardiopatia coronarica, di precedenti recidive precoci e di scompenso di cuore, l'età non avanzata, ecc.<sup>11</sup>.

La lunga durata dell'aritmia con il conseguente rimodellamento elettrico e strutturale dell'atrio e la presenza di cardiopatie strutturali riducono l'efficacia del

trattamento antiaritmico. Le dimensioni dell'atrio sinistro non predicono in modo statisticamente significativo né il ripristino del ritmo sinusale né la sua persistenza dopo cardioversione<sup>12,13</sup>. Uno studio con eco-transexofageo avrebbe messo in evidenza il valore predittivo del riscontro di alte velocità in auricola sinistra. Nella fibrillazione atriale persistente le recidive a breve scadenza sono assai frequenti (più di un terzo dei casi) e ad un'analisi multivariata non sembrerebbero esistere variabili cliniche o ecocardiografiche in grado di predire le recidive precoci.

Lo studio di variabili elettrofisiologiche in pazienti con recidiva precoce di fibrillazione atriale persistente cardiovertita, ha messo in evidenza, rispetto ai controlli, la presenza di un rallentamento della conduzione intratriale, un maggiore rimodellamento inverso del periodo refrattario effettivo atriale ed un più alto numero di battiti prematuri atriali, elementi di cui si sottolinea il ruolo proaritmico e nella fisiopatologia dell'insorgenza della fibrillazione atriale (Tabb. I e II)<sup>14,15</sup>.

**Tabella I.** Quando cardiovertire (linee guida ACC/AHA/ESC).

Classe I

Cardioversione elettrica d'urgenza in FA a risposta rapida in presenza di: infarto miocardico acuto, angina, ipotensione sintomatica, scompenso cardiaco congestizio, in assenza di risposta ai farmaci (evidenza C)

Cardioversione elettrica d'urgenza in pazienti con sintomatologia mal tollerata (evidenza C)

Classe IIA

Cardioversione farmacologica o elettrica in pazienti con FA di primo riscontro (evidenza C)

Cardioversione elettrica in pazienti con FA persistente e bassa probabilità di recidive (evidenza C)

Nuova cardioversione + farmaci in pazienti con recidiva in assenza di antiaritmici dopo cardioversione efficace (evidenza C)

FA = fibrillazione atriale. Da Fuster et al.<sup>15</sup>, modificata.

**Tabella II.** Quando non cardiovertire.

Ipertiroidismo

Recidive frequenti in terapia antiaritmica

FA da lungo tempo (> 24 mesi)

Anziani > 70 anni, asintomatici o paucisintomatici e/o con durata FA > 6 mesi

Atrio sinistro marcatamente dilatato (> 6 cm)

Malattia reumatica della valvola mitrale (da valutare)

FEVS marcatamente ridotta

Malattie infiammatorie, intossicazione digitalica, squilibri elettrolitici, ecc.

FA = fibrillazione atriale; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

**Come cardiovertire?**

**Cardioversione farmacologica.** I tradizionali trattamenti con i farmaci antiaritmici sono tutt'oggi l'opzione terapeutica fondamentale nella cardioversione a ritmo sinusale del paziente con fibrillazione atriale. È un dato comunemente accettato che la possibilità di ripristino del ritmo sinusale è direttamente proporzionale alla precocità del trattamento. Va inoltre ricordato il problema del rischio tromboembolico con necessità del trattamento anticoagulante preventivo per 3 settimane nelle aritmie che datano da più di 48 ore.

Sono preparati d'elezione nella cardioversione farmacologica della fibrillazione atriale i farmaci della classe IC (propafenone e flecainide) alla posologia di 2 mg/kg in 5-10 min con risultati di successo > 70-90% secondo le maggiori casistiche. Questi farmaci non devono essere somministrati in pazienti con cardiopatia strutturale importante e con frazione di eiezione depressa. Non vanno trascurati i possibili effetti collaterali di entrambi i farmaci rappresentati da depressione della conduzione sopra- e sottostriale e il possibile temibile effetto proaritmico di sincronizzazione dell'attività elettrica atriale in flutter atriale 1:1<sup>16-20</sup>.

Dei farmaci della classe IA il più impiegato, soprattutto nei decenni scorsi, è stato la chinidina. È efficace nel ripristinare il ritmo sinusale, ma per il suo noto effetto vagolitico che si accompagna ad aumento della risposta ventricolare media, deve essere somministrata in associazione ad un farmaco ad azione depressiva sul nodo atrioventricolare (digitale, verapamil o diltiazem). Ha inoltre un'efficacia ritardata essendo somministrata per via orale. I possibili effetti collaterali sono prevalentemente gastroenterici e l'effetto proaritmico più importante è rappresentato dall'allungamento del QT con possibile torsione di punta<sup>21</sup>.

Dei farmaci della classe III il sotalolo sia per la sua formulazione (orale), sia per il meccanismo d'azione, non può essere considerato di prima scelta nella cardioversione della fibrillazione atriale. Per quanto riguarda l'amiodarone in infusione venosa deve essere considerato un farmaco d'elezione in pazienti con cardiopatia importante e/o funzione contrattile depressa, quando non è indispensabile un immediato ripristino del ritmo sinusale. Importante è anche l'effetto di rallentamento della risposta ventricolare media dell'aritmia per azione critica sulla conduzione nodale con conseguente miglioramento emodinamico del paziente<sup>22,23</sup> (Tab. III).

**Cardioversione elettrica transtoracica.** La cardioversione elettrica, introdotta nella pratica clinica oltre 40 anni fa da Lown et al.<sup>24</sup>, rappresenta uno dei trattamenti più utilizzati in cardiologia per la cardioversione della fibrillazione atriale. Tale metodica è considerata di prima scelta nelle situazioni emodinamicamente instabili e d'elezione nella fibrillazione atriale persistente. La

**Tabella III.** Cardioversione della fibrillazione atriale con farmaci antiaritmici.

Farmaco	Via di somministrazione	Efficacia (tempo)	Efficacia (%)	Reazioni avverse (%)
Chinidina	Orale	< 24 ore	59-62	3-46
Disopiramide	Endovenosa	< 8 ore	55-86	7
Propafenone	Endovenosa	< 4 ore	43-89	0-17
	Orale	< 5 ore	72-86	10-14
Flecainide	Endovenosa	< 2 ore	65-96	7-31
	Orale	< 5 ore	78-95	21-23
Amiodarone	Endovenosa	< 12 ore	25-89	7-27
Sotalolo	Endovenosa	< 4 ore	31-85	10-20
Dofetilide	Endovenosa	< 2 ore	43	15
Ibutilide	Endovenosa	< 1.5 ore	27-40	25
Placebo	Endovenosa	< 12 ore	34-45	

cardioversione transtoracica è una tecnica semplice, di basso costo e sicura nei limiti di una corretta esecuzione ed indicazione (Tab. I)<sup>15</sup>. Utilizzando un'energia di 4 J/kg, la cardioversione esterna monofasica si è dimostrata significativamente più efficace, nel ripristinare il ritmo sinusale, utilizzando la posizione antero-posteriore delle placche adesive<sup>25</sup>. È noto che i fattori costituzionali, come il sovrappeso corporeo e le dimensioni del torace e le patologie polmonari correlate possono aumentare la distanza tra le piastre di defibrillazione e il cuore aumentando la dispersione dell'intensità di corrente erogata. La disponibilità della nuova forma d'onda "bifasica"<sup>26</sup> ha consentito di aumentare notevolmente le percentuali di successo della cardioversione raggiungendo valori > 95% con minor utilizzo di energia e minor numero di shock erogati. Il pretrattamento farmacologico con farmaci della classe IC e III, attraverso una parziale sincronizzazione atriale, riduce la quantità di energia necessaria con incremento dell'efficacia. Studi clinici randomizzati segnalano l'utilità dei farmaci bloccanti i canali del calcio (verapamil) nel ridurre le recidive precoci postcardioversione<sup>27</sup>.

La cardioversione elettrica esterna richiede sempre l'anestesia generale del paziente, di solito con impiego del propofol al dosaggio minimo efficace per la rapida ripresa della coscienza dopo l'induzione. Va tenuta presente in corso di anestesia la possibilità di ipotensione e di bradicardizzazione, in relazione alla patologia di base e all'eventuale pretrattamento farmacologico precedente.

**Cardioversione endocavitaria a bassa energia.** Gli studi sulla possibilità di cardioversione elettrica attraverso cateteri endocavitari, dapprima con l'impiego di alta energia e patch cutaneo, successivamente con bassa energia erogata a livello endocavitario, si sono sviluppati a partire dagli studi sulla defibrillazione ventricolare endocavitaria e da considerazioni relative alla necessità di ridurre l'impedenza transtoracica, come preliminari allo sviluppo dei defibrillatori atriali impiantabili. Dal 1992 ad oggi gli studi sulla cardioversione atriale en-

docavitaria hanno dimostrato che la tecnica presenta una maggiore efficacia rispetto alla cardioversione esterna monofasica, dal 91% fino al 95-98% negli studi più recenti. Gli studi sulla cardioversione endocavitaria a bassa energia si sono concentrati oltre che sull'efficacia, sulla tollerabilità e sulla sicurezza della procedura, anche sulla possibilità di sviluppo dei defibrillatori atriali impiantabili. Nella cardioversione endocavitaria vengono solitamente utilizzati due cateteri per lo shock ed un catetere ventricolare per la sincronizzazione e la stimolazione d'emergenza<sup>28,29</sup>.

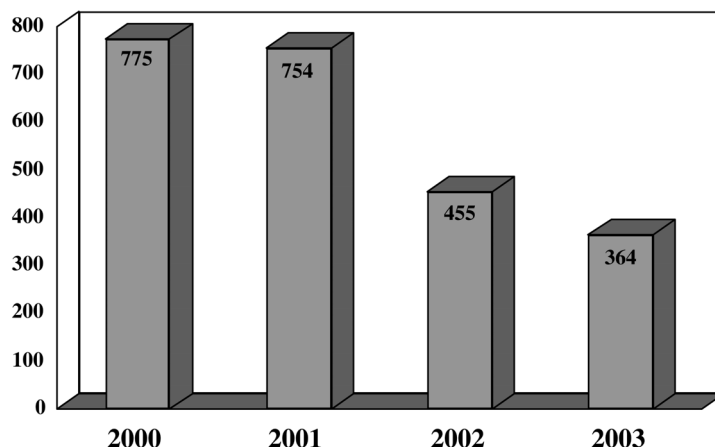
Le tradizionali configurazioni elettrodeiche sono: parete laterale o settale dell'atrio destro-seno coronarico, atrio destro basso-arteria polmonare sinistra, ventricolo destro-vena cava superiore.

L'energia minima necessaria si ha con la configurazione atrio destro-seno coronarico (energia media richiesta 4.6 J)<sup>30</sup>. Lo shock viene percepito come fastidioso a partire da 1 J con incremento per le energie crescenti e in caso di shock ripetuti.

È evidente che la disponibilità della cardioversione elettrica con shock esterno bifasico ha notevolmente ridotto le indicazioni alla cardioversione endocavitaria, metodica sicuramente efficace come la transtoracica bifasica, ma molto più complessa, più costosa e non priva di rischio per il paziente (Fig. 1)<sup>31</sup>.

### Dove cardiovertire?

La cardioversione della fibrillazione atriale può essere eseguita: a) in regime di ricovero "inpatient", b) in day-hospital o in osservazione breve "outpatient", e c) all'esterno dell'ospedale "pill in the pocket". Le linee guida delle Società Scientifiche non indicano il regime di ricovero più idoneo per l'esecuzione della procedura di cardioversione che generalmente viene eseguita in day-hospital. Sono ormai numerose le segnalazioni in letteratura che indicano come la cardioversione elettrica possa essere eseguita con elevata efficacia, sicurezza e trascurabile incidenza di effetti collaterali in day-hospital



**Figura 1.** Attività diagnostica ed interventistica dei Laboratori di Elettrofisiologia: numero di cardioversioni endocavitarie effettuate in Italia nel 2000-2003. Si nota la progressiva riduzione del numero di procedure eseguite negli ultimi 2 anni.

o in osservazione breve con significativa riduzione dei costi (< 50%) (Fig. 2)<sup>32,33</sup>. L'osservanza di una corretta scoagulazione del paziente e l'uso appropriato dei farmaci antiaritmici concorrono all'aumento dell'efficacia e alla riduzione degli effetti collaterali<sup>5,8-10,17</sup>.

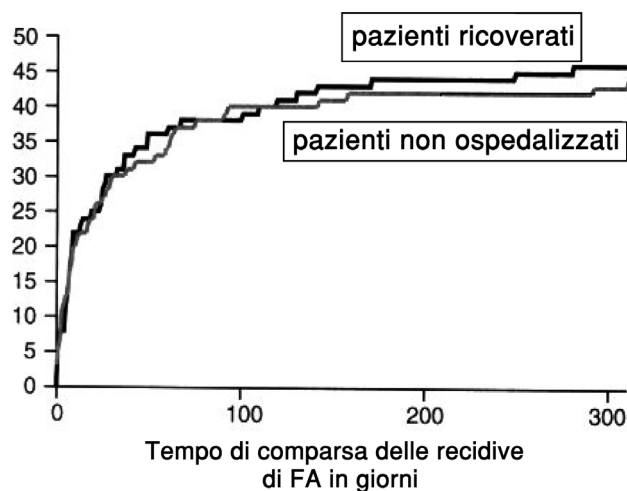
In conclusione, la cardioversione elettrica in day-hospital o in osservazione breve è efficace e sicura come quella in degenza ma molto meno costosa.

L'efficacia e la tollerabilità della somministrazione episodica del farmaco antiaritmico durante gli accessi di fibrillazione atriale sono state recentemente testate in uno studio controllato su 210 pazienti con episodi di fibrillazione atriale parossistica, precedentemente sottoposti a cardioversione farmacologica con farmaci antiaritmici della classe IC in ospedale<sup>34</sup>. I risultati dello studio controllato documentano la fattibilità e la sicurezza della strategia "pill in the pocket" con incidenza molto bassa di effetti collaterali. Flecainide e propafenone, in somministrazione episodica, sono efficaci in oltre il 90% dei pazienti con significativa riduzione degli accessi in pronto soccorso durante le crisi acute e con impatto favorevole sui costi e sulla qualità di vita.

## Conclusioni

Nel trattamento acuto della fibrillazione atriale si conferma fondamentale e prioritaria la corretta selezione dei pazienti da sottoporre alla cardioversione farmacologica e/o elettrica tenendo conto delle caratteristiche cliniche del paziente, dell'aritmia e delle patologie concomitanti. I recenti trial hanno inoltre confermato l'importanza della corretta scoagulazione del paziente.

Esiste poi una sempre più ampia evidenza scientifica che nella profilassi della fibrillazione atriale la terapia farmacologica da sola non sia sempre in grado di garantire il controllo delle recidive dell'aritmia, aprendo la strada a nuovi trattamenti non farmacologici rappresentati dall'elettrostimolazione e soprattutto dall'abla-



**Figura 2.** Si documenta come le recidive di fibrillazione atriale (FA) dopo cardioversione in regime di ricovero o senza ospedalizzazione, abbiano un andamento simile nel corso del follow-up di 1 anno. Da Gronefeld et al.<sup>33</sup>, modificata.

zione transcateretere con radiofrequenza del substrato della fibrillazione atriale.

## Bibliografia

1. Santini M, De Ferrari GM, Pandozzi C, et al. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/Flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J* 2004; 5: 205-13.
2. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
3. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89: 1665-80.
4. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al, for the Atrial

- Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
6. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al, for the Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-40.
  7. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al, for the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-6.
  8. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 20-9.
  9. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109: 1973-80.
  10. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al, for the AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109: 1509-13.
  11. Grimm RA, Stewart WJ, Black IW, Thomas JD, Klein AL. Should all patients undergo transesophageal echocardiography before electrical cardioversion of atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol* 1994; 25: 533-41.
  12. Bertaglia E, D'Este D, Zerbo F, Zoppo F, Delise P, Pascotto P. Success of serial external electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation in maintaining sinus rhythm: a randomized study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1522-8.
  13. Bertaglia E, Zoppo F, Pellizzari N, et al. Variables correlated with early relapses after external electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Ital Heart J* 2003; 4: 532-6.
  14. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud GD, McAnulty J. Electrophysiologic predictors of the recurrence of persistent atrial fibrillation within 30 days of cardioversion. *Am J Cardiol* 2004; 93: 107-10.
  15. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231-66.
  16. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1018-33.
  17. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-92.
  18. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70: 69-72.
  19. Capucci A, Boriani G, Botto GL, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol* 1994; 74: 503-5.
  20. Alp NJ, Bell JA, Shahi M. Randomised double blind trial of oral versus intravenous flecainide for the cardioversion of acute atrial fibrillation. *Heart* 2000; 84: 37-40.
  21. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-16.
  22. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 614-32.
  23. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
  24. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962; 182: 548-55.
  25. Botto GL, Politi A, Bonini W, Broffoni T, Bonatti R. External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. *Heart* 1999; 82: 726-30.
  26. Mittal S, Stein KM, Markowitz SM, Iwai S, Guttigoli A, Lerman BB. An update on electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 285-9.
  27. De Simone A, Stabile G, Vitale DF, et al. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 810-4.
  28. Levy S, Ricard P, Guenoun M, et al. Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and long-term results. *Circulation* 1997; 96: 253-9.
  29. Santini M, Pandozi C, Altamura G, et al. Efficacia della cardioversione endocavitaria ad alta e a bassa energia nella fibrillazione atriale cronica refrattaria alla cardioversione trans-toracica. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 788-96.
  30. Bocconcelli P, Mariani M, Pierantozzi A, et al. Low-energy internal atrial defibrillation: safety, reliability and validity emerging from one year experience. (abstr) In: Proceedings of the 6th Southern Symposium on Cardiac Pacing. Vol II. Giardini Naxos, 1998: 40
  31. Inama G. Attività dei laboratori di elettrofisiologia italiani nel 2001. *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardioritmo* 2003; 4: 231-7.
  32. Sermasi S, Marconi M, Cioppi F. Elective electric cardioversion of atrial fibrillation in adults with underlying heart disease: a proposal of optimizing the procedure. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1399-406.
  33. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH, for the Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study Investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1430-6.
  34. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384-91.