- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:29:22

Fibrillazione atriale: terapia farmacologica o elettrica. L'opinione del cardiologo clinico

Giancarlo Gambelli, Nicola Danisi, Antonio Silvio Cesario, Roberto Neri, Daniela Baragli

Divisione di Cardiologia, Ospedale G.B. Grassi, Lido di Ostia (RM)

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 6): 37S-41S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Giancarlo Gambelli

Divisione di Cardiologia
Ospedale G.B. Grassi
Via G. Passeroni, 20
00122 Lido di Ostia (RM)

Tre elementi fondamentali, negli anni recenti, hanno determinato il risveglio di grande interesse scientifico e culturale per la fibrillazione atriale (FA):

• la documentazione con rilievi epidemiologici di una non corrispondente "benignità" dell'aritmia, alle supposizioni cliniche di un passato non lontano (SPAF I[1] e II[2], PATAF[3], AFASAK[4], BAATAF[5], ecc.) unitamente alla modificata eziologia prevalente, che riconosce sempre meno cardiopatia reumatica e sempre più cardiopatia ipertensiva[6-9];

• la possibilità di esplorare con ecocardiografia transesofagea[10-14], in maniera assolutamente privilegiata e dettagliata, le cavità auricolari ed atriali rilevando quantità insospettate di deposizioni trombotiche anche in aritmie di breve durata e soprattutto dimostrando la possibilità di trombosi anche dopo il ripristino del ritmo sinusale per tutto il variabile periodo di tempo corrispondente allo stordimento atriale postaritmico; ciò fra l'altro ha consentito di monitorare la durata ed il livello della coagulazione sia prima che dopo il ripristino dell'attività sinusale, riducendo drasticamente ormai le complicanze tromboemboliche della FA;

• il successo ottenuto nel ripristinare il ritmo sinusale anche in forme croniche inveterate, al di fuori di ogni aspettativa ragionevole secondo i criteri di una cardiologia clinica ormai superata, grazie anche alla duplice azione di una preparazione farmacologica[15-19] e di un'efficacia aggiuntiva del DC-shock se usato per via intracavitaria a bassa energia[20-25], anche dopo il ripetuto fallimento di tentativi classici transtoracici con impiego di alte energie. Del resto il ricorso a forme particolari di terapia elettrica come l'ablazione del nodo atrioventricolare e dei foci ectopici o alla terapia chirurgica di Maze consente anche di dominare forme parossistiche recidivanti resistenti a terapie tradizionali e forme ad elevata risposta ventricolare insensibili ai farmaci[26-28].

Tutto ciò ha creato a sua volta anche una serie di convincimenti che potremmo definire "reattivi" alla rassegnazione con cui in passato si gestiva una FA cronicizzatasi, nel senso che oggi si rinuncia ad un trattamento aggressivo della FA solo in una strettissima minoranza di casi, forse esagerando nell'ostinazione a "voler fare".

Fisiopatologia della fibrillazione atriale

La FA è caratterizzata dalla presenza di numerose piccole onde di depolarizzazione che si disperdono in tutte le direzioni producendo una depolarizzazione disorganizzata della muscolatura atriale, incapace di produrre una vera contrazione emodinamicamente efficace. Questi piccoli fronti di depolarizzazione sono i responsabili delle onde "f" che si rilevano nelle precordiali destre all'ECG di superficie, la cui frequenza oscilla fra 350 e 600 b/min. In laboratorio l'elevata frequenza di stimolazione atriale per tempi sufficientemente prolungati conduce ad un accorciamento del periodo di refrattarietà della muscolatura atriale, disgiunto da un'analoga significativa riduzione della velocità di conduzione dello stimolo. In tal modo si riduce la lunghezza d'onda dei circuiti di rientro dei piccoli fronti di depolarizzazione, facilitando la creazione di nuovi piccoli fronti di attivazione (si ricorda che la lunghezza d'onda di un circuito è determinata dalla distanza percorsa dal fronte

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:29:22

di depolarizzazione durante il periodo della sua refrattarietà, uguaglia cioè la velocità del tempo di refrattarietà).

Più si riduce la lunghezza d'onda dei circuiti, più stimoli depolarizzanti possono coesistere, facilitando la perpetuazione dell'aritmia. In pochi giorni di aritmia è stato dimostrato nella capra e nel cane che la lunghezza d'onda nei circuiti di rientro scende da 9 a 5-6 cm, mentre il periodo refrattario si riduce parecchio al di sotto dei 100 ms[29,30]. Da questi rilievi sperimentali scaturiscono due implicazioni cliniche di notevole importanza:

- le dimensioni aumentate dell'atrio favoriscono la presenza contemporanea di più numerose onde di depolarizzazione caratterizzate dalla loro breve lunghezza d'onda;
- i disturbi di conduzione intratriale facilitano un accorciamento di λ.

Si delinea quindi un particolare quadro anatomofunzionale della muscolatura atriale che favorisce la comparsa di FA, ma soprattutto la sua cronicizzazione o la facilità di recidive a breve termine dopo un ripristino del ritmo sinusale: ingrandimento atriale + ridotta refrattarietà + rallentata conduzione dello stimolo. Questa triade è comunemente nota come "rimodellamento elettrico dell'atrio".

Si ricorda tuttavia che la riduzione della refrattarietà può ottenersi per tutta una serie di altri fattori[31-33]: modificazione del sistema nervoso, stiramento della parete atriale, ischemia, fattore natriuretico, iperattività elettrica, aumento del calcio intracellulare.

Sulla base di queste acquisizioni, vanno ricercate le cause che possono ridurre la refrattarietà miocardica nei singoli pazienti per stabilire se possono essere rimosse. Inoltre avrà un senso mirato insistere nei tentativi di ripristino del ritmo sinusale con l'aiuto dei farmaci antiaritmici.

Spesso il fattore più importante è rappresentato da un'elevata pressione telediastolica ventricolare che determina in seconda battuta un incremento dello stress parietale atriale. Se a queste condizioni emodinamiche concomita un ingrandimento atriale, la concentrazione dei fattori predisponenti diventa davvero rilevante per l'associazione del fattore anatomico di aumentata massa miocardica. Invece l'ingrandimento atriale da solo è meno importante in quest'ottica, perché non comporta necessariamente un aumento della tensione parietale atriale che, al contrario, potrebbe essere operante in un atrio di piccole dimensioni. In altri termini le dimensioni atriali più che correlarsi allo stress parietale, dipendono dalla distensibilità miocardica, e pertanto rivestono un peso inferiore nell'instabilizzazione elettrica dell'atrio stesso. Si giustificherebbero così le ripetute segnalazioni di grandi atri in fibrillazione da lungo tempo, facilmente ricondotti al ritmo sinusale stabile, almeno a medio termine.

Avendo deciso di ricondurre il paziente in ritmo sinusale, il passo successivo è la scelta del trattamento che, nella gran maggioranza dei casi, cade sul DC-shock: più rapido, più efficace e più sicuro di prolungati ed arzigogolati tentativi farmacologici, soprattutto se la FA dura ormai da oltre 1 settimana (è diventata cioè persistente). Invece ai farmaci antiaritmici si ricorre sempre sia nella fase preparatoria al tentativo di cardioversione, sia dopo, ma per prevenire le recidive piuttosto che per ripristinare il ritmo sinusale.

Trattamento farmacologico della fibrillazione atriale

È molto difficile condurre trial sull'efficacia di un farmaco nell'interrompere un episodio acuto di FA per almeno tre motivi principali:

- il 50% degli episodi parossistici si cardiovertono spontaneamente entro 48 ore;
- il trattamento delle cause che hanno determinato o favorito l'aritmia può determinare l'interruzione, come ad esempio nelle tireotossicosi, nello scompenso cardiaco, ecc.;
- un parossismo ad elevata risposta ventricolare in condizioni di instabile equilibrio emodinamico impone di intervenire con DC-shock.

È evidente che, con queste premesse, ogni risultato di uno studio sull'efficacia di una sostanza giungerebbe a conclusioni esclusivamente arbitrarie. Di conseguenza una valutazione sull'efficacia deve essere condotta con altri parametri. Il più usato è quello riguardante la frequenza delle recidive. È tuttavia anche questo un terreno molto infido, perché dovrebbe prevedere una selezione così accurata di pazienti con uguali caratteristiche di eziologia, compromissione emodinamica, e tollerabilità da rendere estremamente improbabile il raggiungimento di una numerosità sufficiente del campione in studio. Inoltre bisogna tenere conto degli effetti proaritmici dei farmaci antiaritmici, problema anche questo sicuramente esistente ma difficilmente quantificabile, nel senso che la manifestazione aritmica documentata potrebbe essere provocata non solo dal farmaco somministrato, ma dalla stessa patologia aritmogena che si vuole curare.

Infine gli effetti collaterali indesiderati, che non sono pochi per ciascun antiaritmico, limitano ulteriormente l'uso prolungato di questi farmaci. Per tutti si può accennare al distiroidismo indotto da amiodarone. A tale proposito si ricorda che da ogni compressa di 200 mg di amiodarone si originano 6 mg di iodio libero. Se il contenuto tiroideo di iodio supera il valore soglia, si interrompe la sua organificazione. Se poi il valore soglia è elevato, l'organificazione dello iodio continua e si accumula ormone tiroideo fino ad eventuale tireotossicosi. Se invece il valore soglia è basso, l'organificazione dello iodio si interrompe precocemente e compare ipotiroidismo. In ogni caso, tuttavia, non si hanno elementi per prevedere la risposta tiroidea, se non il dosaggio ormonale periodico che, però, documenta un processo già avvenuto.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:29:22

Tre indicazioni sono riconosciute al trattamento farmacologico della FA: a) interruzione di un episodio acuto, b) riduzione dei parossismi di FA in termini sia di frequenza che di durata, c) mantenimento del ritmo sinusale dopo conversione di una FA persistente.

Tuttavia il vero problema clinico gestionale della FA parossistica si basa su alcuni interrogativi per i quali ancora non esistono uniformità standardizzate di comportamenti: fino a quante volte va tentato il ripristino del ritmo sinusale? quali sono le prerogative che consentono di rinnovare tali tentativi? soprattutto, quando è arrivato il momento di rassegnarsi ad un'aritmia stabile di cui controllare la frequenza media?

I farmaci antiaritmici sono distinti in quattro classi, la prima delle quali prevede tre sottogruppi, per cui, in realtà, i farmaci antiaritmici sono raggruppati in sei categorie (Tab. I) in funzione della loro effettiva azione sul sistema di eccitoconduzione (IA, IB, IC, II, III, IV), le cui caratteristiche elettrofisiologiche ed elettrocardiografiche sono riprodotte nelle tabelle II e III.

Tabella I. Classificazione degli antiaritmici.

Classe IA	Riducono Vmax del potenziale d'azione Prolungano il potenziale d'azione
Classe IB	Abbreviano il potenziale d'azione
Classe IC	Prolungano il potenziale d'azione Rallentano conduzione Prolungano poco ripolarizzazione (refrattarietà)
Classe II	Bloccano recettori β-adrenergici
Classe III	Bloccano canali del potassio Prolungano ripolarizzazione (refrattarietà)
Classe IV	Bloccano canale lento del calcio

Ai fini del trattamento farmacologico della FA dobbiamo distinguere diversi obiettivi :

• tentare il ripristino del ritmo sinusale solo nelle forme parossistiche di recentissima insorgenza, tenendo conto, nella valutazione dei risultati, che oltre il 50% ritorna spontaneamente a ritmo sinusale indipendentemente dalla terapia effettuata.

Si è usato di tutto e si continua ad usare di tutto. L'associazione di digitale o verapamil alla chinidina risulta fra le più efficaci ma non di rado si complica con episodi di fibrillazione ventricolare o torsade de pointe e comunque ha anche importanti fenomeni collaterali. Non appare invece efficace l'amiodarone, sia pure in vena, data la lunga fase di latenza. Quante FA parossistiche siano poi recedute per effetto dei farmaci o spontaneamente è una vera scommessa con la "kabala"[34].

Un altro razionale tecnicamente sostenibile è l'uso del verapamil da solo in vena, per l'effetto dromotropo negativo a livello del nodo atrioventricolare, meno invece quello del propafenone, per i frequenti fenomeni proaritmici indotti. In ogni caso è assolutamente da evitare ostinarsi con associazioni di più farmaci e con dosi ripetute se le prime somministrazioni a dosi corrette sono state inefficaci, per non compromettere eccessivamente la conduzione atrioventricolare o le condizioni di pompa ventricolare.

Infatti la FA parossistica può essere un aspetto "tachi" di una malattia del nodo del seno misconosciuta, e l'eccessiva somministrazione di farmaci antiaritmici può far precipitare alla fine dell'episodio in asistolia il quadro clinico. Se poi le condizioni di compenso cardiaco cominciano a deteriorarsi non vi è dubbio che si debba ricorrere al trattamento elettrico, previa esplorazione ecografica transesofagea di atri e soprattutto auricola e previa scoagulazione preventiva con eparina in vena;

Tabella II. Effetti degli antiaritmici su parametri elettrofisiologici.

Classe	Antiaritmico	Refrattarietà				
		Nodo AV	His-Purkinje	Atrio	Ventricolo	Via accessoria
IA	Chinidina	= +	+	+	+	+
IB	Lidocaina	= -	= +	=	=	=
IC	Propafenone	= +	= +	= +	+	+
II	Propranololo	+	=	=	=	= +
III	Amiodarone	+	+	+	+	+
IV	Verapamil	+	=	=	=	= +

AV = atrioventricolare. = nessuna modificazione; + aumento; - riduzione.

Tabella III. Effetti degli antiaritmici su parametri elettrocardiografici.

Classe	Antiaritmico	Frequenza sinusale	PR	QRS	QT	AH	HV
IA	Chinidina	= +	- = +	+	+	- = +	+
IB	Lidocaina	=	=	=	= -	= -	= +
IC	Propafenone	= -	+	+	= +	+	+
II	Propranololo	-	= +	=	= -	=	=
III	Amiodarone	-	- +	+	+	+	+
IV	Verapamil	= -	+	=	=	+	=

= nessuna modificazione; + aumento; - riduzione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:29:22

• se la risoluzione farmacologica tarda a verificarsi oltre le 24-36 ore e le condizioni emodinamiche lo consentono, oppure se si tratta di FA cronica, è invece utile cominciare la preparazione farmacologica alla conversione elettrica in elezione con anticoagulanti e preferibilmente con amiodarone, a meno che non concomitino importanti distiroidismi[35]. A questo proposito si vanno raccogliendo evidenze di un benefico effetto associativo dei calcioantagonisti, soprattutto di terza generazione, per ridurre lo stordimento meccanico atriale dopo il ripristino del ritmo sinusale, con riduzione quindi del periodo di scoagulazione post-DC-shock[32,36,37].

Come antiaritmico a lungo termine, se tollerato, l'amiodarone fornisce due importanti garanzie: effetto provato di efficacia superiore agli altri farmaci, ma soprattutto nessuna ripercussione negativa sull'inotropismo di cuori, la cui funzione ventricolare è quasi sempre compromessa. Esso trova quindi indicazione non solo nella preparazione farmacologica articolata e complessa della cardioversione, ma anche nella prevenzione delle recidive;

• infine esistono condizioni cliniche in cui la FA cronica merita di restare tale per tutta una serie di considerazioni, quando cioè: a) le recidive si susseguono a brevi intervalli da un DC-shock e il trattamento anticoagulante non può essere interrotto; b) la ricomparsa delle recidive esaspera le reazioni emotive del malato; c) le recidive generalmente si presentano ad elevata risposta ventricolare con instabilizzazione emodinamica sistematica, anche se transitoria; d) la risposta ventricolare della forma cronica è dominabile con discreta facilità dal trattamento farmacologico e consente una soddisfacente vita di relazione; e) esistono documentazioni strumentali ecocardiografiche che concomitano un'elevata pressione telediastolica ventricolare sinistra ad un alto stress parietale atriale.

In tutte queste condizioni trova indicazione la terapia di controllo della risposta ventricolare con digitale o betabloccanti o verapamil, o associazioni fra i tre farmaci secondo la patologia sottostante.

Una situazione particolare invece è fornita dalla FA ad alta risposta ventricolare che accompagna una sindrome tireotossica ed in cui la terapia specifica è data dall'associazione di tiouracilici al propranololo, a parte ovviamente la scoagulazione. Risolto od attenuato il disordine metabolico il ritmo sinusale si ripristina spontaneamente e non richiede antiaritmici per mantenersi nel tempo, ma solo controllo della funzione tiroidea.

La scelta di mantenere una FA cronica monitorando solamente la risposta ventricolare comporta un'ulteriore decisione clinico-farmacologica. In tale circostanza, infatti, dovrebbe essere mantenuto indefinitamente un trattamento anticoagulante: si tratta di stabilire il livello di scoagulazione da attuare e se la scoagulazione lieve può essere sostituita dalla più agevole terapia antiaggregante.

Si è già detto che la scoagulazione ha dimostrato ampiamente in tanti studi l'efficacia preventiva maggiore sul rischio embolico della FA. Del resto anche la terapia antiaggregante con aspirina ha, a suo tempo, ottenuto risultati notevolissimi. D'altra parte però va detto che il grado di scoagulazione richiesto nei vari studi è stato variabile e talvolta, come nel VA[38] o nel BAATAF[5], l'INR era poco più alto che nelle condizioni di normalità (1.5-2.5 oppure 1.5-2.7, rispettivamente).

È chiaro che in una popolazione di età avanzata, quale mediamente quella in FA, la terapia anticoagulante comporta rischi aumentati di emorragie, anche se ben condotta e se il grado di scoagulazione non è alto.

Si tratta, a nostro avviso, di scelte complesse da effettuare caso per caso, valutando nei termini di una ragionevole prevedibilità: 1) condizioni emodinamiche individuali, 2) probabilità di ripristinare il ritmo sinusale, 3) eventualità di recidive ed a che termine, 4) tolleranza dei farmaci antiaritmici, 5) rischio embolico, 6) rischio emorragico, 7) accessibilità ai dovuti controlli della coagulazione, 8) qualità di vita del paziente.

Chi cercasse aiuto da eventuali linee guida crediamo ne rimarrebbe fortemente deluso.

Bibliografia

1. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trial: final results. Circulation 1991; 84: 527-39.
2. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. Lancet 1994; 346: 687-91.
3. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation: the PATAF trial study design. Control Clin Trials 1999; 20: 386-93.
4. Petersen B, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. Lancet 1989; 1: 175-9.
5. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1990; 325: 1505-11.
6. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic feature of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med 1982; 17: 1018-22.
7. 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.
8. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 183-7.
9. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Stroke 1999; 30: 1223-9.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:29:22

10. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, Schroder E, Siglow V, Bleifeld W. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 163-6.
11. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain origin. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 66-72.
12. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 599-607.
13. Santiago D, Warshofsky M, Li Mandri G, et al. Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: a transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 159-64.
14. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1359-66.
15. Weinberg DM, Mancini J. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1989; 63: 745-6.
16. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 851-5.
17. Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1354-61.
18. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. Am J Cardiol 1997; 79: 53-7.
19. Gold RL, Haffajee CI, Charos G, Sloan K, Baker S, Alpert JS. Amiodarone for refractory atrial fibrillation. Am J Cardiol 1986; 57: 124-7.
20. Murgatroyd FD, Slade AK, Sopher M, Rowland E, Ward DE, Camm AJ. Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1347-53.
21. Saksena S, Prakash A, Mongeon L, et al. Clinical efficacy and safety of atrial fibrillation using biphasic shocks and current nonthoracotomy endocardial lead configurations. Am J Cardiol 1995; 76: 913-21.
22. Neri R, Palermo P, Cesario AS, et al. Le nuove tecniche di cardioversione della fibrillazione atriale. In: Atti del Convegno Nazionale Cardiologia per Immagini. Roma, 1996: 9-12.
23. Schmitt C, Alt E, Plewan A, et al. Low energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 994-9.
24. Neri R, Amici E, Palermo P, et al. Defibrillazione elettrica a bassa energia e stordimento atriale. In: Atti dell'VIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare. Ecocardiografia '97. Milano, 1997: 363-72.
25. Levy S, Ricard P, Gueunoun M, et al. Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation: immediate and long-term results. Circulation 1997; 96: 253-9.
26. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, Gammage MD. Atrioventricular nodal ablation and implantation of mode switching dual chamber pacemakers: effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. Heart 1998; 79: 543-7.
27. Gaita F, Riccardi R, Calò L, Scaglione M. Ruolo dell'ablazione transcatetere nel trattamento della fibrillazione atriale. Cardiologia 1997; 42: 1129-38.
28. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. An 8.5 year experience with surgery for atrial fibrillation. Ann Surg 1996; 224: 267-73.
29. 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.
30. Franz MR, Karasik PL, Li C, Moubarak J, 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.
31. Shapiro EP, Effron MB, Lima S, Ouyang P, Siu CO, Bush D. Transient atrial dysfunction after conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm. Am J Cardiol 1988; 62: 1202-7.
32. Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP, et al. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. Circulation 1999; 99: 3024-7.
33. Sun H, Gaspo R, Leblank N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. Circulation 1998; 98: 719-27.
34. Matalka MS, Deedwania PC. Atrial fibrillation in patients with heart failure: pharmacologic options. Congest Heart Fail 2001; 7: 22-9.
35. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2000; 21: 66-73.
36. Leistad E, Christensen G, Ilebekk A. Atrial contractile performance after cessation of atrial fibrillation. Am J Physiol 1993; 264: H104-H109.
37. Gambelli G, Marchei M, Neri R, et al. Ruolo emergente dei calcio-antagonisti. In: Atti del Convegno Nazionale Cardiologia per Immagini. Roma, 2001: 75-80.
38. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, et al, for the Veterans Affairs stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation Investigators. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. Circulation 1995; 92: 2178-82.