

FIBRILLAZIONE ATRIALE: LA CAUSA PIÙ FREQUENTE DI ICTUS?

*G. Boriani, E. Fantecchi, I. Diemberger, V. Mantovani, P. Battistini,
J. Frisoni, B. Gardini, A. Corzani, M. Ziacchi, C. Martignani, M. Biffi*

**Istituto di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Specialistica,
Diagnostica e Sperimentale, Università degli Studi di Bologna.**

La Fibrillazione Atriale (FA) è la più comune aritmia sostenuta trattata nella pratica clinica e rappresenta un importante problema di salute pubblica, essendo associata ad aumentata morbilità, mortalità e ad una ridotta qualità di vita.

È ormai ben noto come i pazienti con FA presentino un aumentato rischio di tromboembolismo arterioso e come questo, nella maggior parte dei casi, si manifesti in forma di ictus ischemico, o nei meno gravi Attacchi Ischemici Transitori (TIA); le embolie periferiche, che risultano comunque eventi clinici importanti, rappresentano solo il 7% delle manifestazioni tromboemboliche totali dovute a FA ¹.

La domanda che sorge spontanea è quale sia la reale incidenza degli ictus correlati a FA e se la FA rappresenti di fatto la più frequente causa di ictus ischemico.

Definizione ed epidemiologia dell'ictus

L'ictus è un'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit delle funzioni cerebrali, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale. Gli ictus sono causati da un carente apporto di ossigeno al cervello (ictus ischemico) o da una perdita ematica da un vaso sanguigno (ictus emorragico), che provoca la morte rapida delle cellule cerebrali. Nei paesi industrializzati come Europa e Stati Uniti, l'incidenza di ictus dovuto a ischemia è pari all'87% mentre le cause emorragiche (emorragia intracranica e subaracnoidea) sono responsabili del 13% di tali eventi ². Globalmente l'ictus rappresenta la seconda causa di mortalità e la terza causa di disabilità ³. La mortalità totale correlata a ictus risulta in continua diminuzione in tutto il mondo, per contro è stato riscontrato

un aumento del numero di pazienti sopravvissuti a tali eventi, cosa che spiega il globale aumento della disabilità ictus-relata ⁴. L'incidenza è maggiore nel sesso maschile e risulta in continuo aumento con l'età; sebbene nei paesi ad alto tenore di vita l'incidenza sia in calo grazie alle efficaci strategie di prevenzione e controllo dei fattori di rischio ⁵, le popolazioni a basso-medio tenore di vita presentano un continuo incremento dei pazienti colpiti ogni anno da tale patologia ⁴.

L'ictus ischemico

Come anticipato sopra, l'ischemia cerebrale è la causa più frequente di ictus, sia nella popolazione occidentale che in quella in via di sviluppo. L'ischemia cerebrale vede a sua volta 3 cause principali:

1. Aterosclerosi. È responsabile della maggior parte degli ictus ischemici. Le placche ateromasiche si localizzano prevalentemente nei grossi vasi arteriosi (carotide interna, cerebrale anteriore media e posteriore, vertebrale e basilare), in corrispondenza delle biforcazioni; esse causano ischemia cerebrale attraverso due meccanismi: la trombosi e l'embolia.
2. Patologia a carico dei piccoli vasi arteriosi intracranici. Le lesioni degenerative dei vasi penetranti del cervello e del tronco encefalico, legati principalmente all'ipertensione arteriosa, sono spesso causa di infarti lacunari.
3. Cardiopatie embolizzanti. Entità cliniche come FA, protesi valvolari, trombosi ventricolare, malattia reumatica, infarto miocardico acuto, endocarditi ed embolia paradossa da pervietà del forame ovale rappresentano le cause di ictus ischemico a genesi embolica; tra queste, la FA rappresenta senza dubbio l'entità clinica di maggior rilievo nella genesi di ictus cosiddetti cardioembolici (fig. 1).

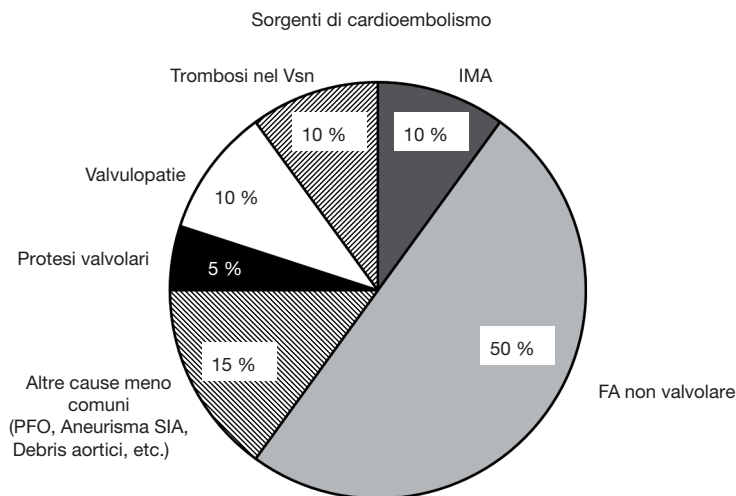


Fig. 1. L'ictus ischemico cardioembolico da FA. *Legenda:* Sorgenti di cardioembolismo: IMA = Infarto Miocardico Acuto; PFO = Pervietà del Forame Ovale; SIA = Setto interatriale, Vsn = Ventricolo sinistro.

La FA rappresenta un fattore di rischio maggiore e indipendente per ictus, conferendo un rischio aumentato di 5 volte nelle forme non-valvolari e di ben 17 volte nelle forme reumatiche^{6,7}. In accordo con i principali trial, il 15-25% di tutti gli ictus sono attribuibili a FA⁸; l'aumentata mortalità nei pazienti con FA sembrerebbe, quindi, in parte, una diretta conseguenza dell'aumentata incidenza di ictus e delle sue complicanze⁹. Inoltre, come viene sottolineato nel registro Austrian stroke e nel Copenaghen stroke study, gli ictus nei pazienti con FA risultano essere più severi¹⁰⁻¹²; comparato con pazienti che hanno presentato un ictus ischemico dovuto ad altre cause, quello in presenza di FA risulta in una maggiore disabilità a lungo termine, disfunzione cognitiva e demenza^{11,13}. La FA, inoltre, è associata ad un aumento del 20% della durata della degenza nei pazienti con ictus e alla diminuzione del 40% della probabilità di dimissione¹⁴.

In ultimo, episodi intermittenti e silenti di FA, non diagnosticati, potrebbero verosimilmente essere la causa di una quota di ictus classificati come criptogenici, vale a dire da causa sconosciuta; in questi casi l'ictus è spesso la prima manifestazione di una FA precedentemente non nota¹⁵. A questo proposito, fino al 25% dei soggetti con ictus associati a FA non ha ricevuto diagnosi di tale aritmia prima dell'evento tromboembolico, e si è stimato che il 30% dei pazienti con FA non sa di esserne affetto^{16,17}; la non-diagnosi di FA si ha soprattutto nei casi di FA silente, apparentemente silente o paucisintomatica, e dipende dal fatto che in questi casi, non presentando sintomatologia, i soggetti affetti non sono sottoposti a controlli. Per questo motivo spesso è stata proposta la possibilità di uno screening per identificare tale aritmia.

Patogenesi dell'ictus nella FA

La FA predispone all'ictus attraverso tre principali fattori, che furono enunciati da Virchow nell'omonima triade, secondo la quale la formazione del trombo avviene in presenza di:

- *anomalie della parete vascolare*: sono descritte in letteratura importanti alterazioni endoteliali associate alla FA, come l'edema e il denudamento dell'endocardio; altre anomalie strutturali riportate sono l'ipertrofia e la necrosi della parete vascolare, l'infiltrato cellulare mononucleato e l'alterato ricambio della matrice extracellulare;
- *stasi ematica*: la FA comporta un alterato flusso sanguigno in atrio sinistro che conduce a stasi ematica. Le cause sono da ricercare non solo nel deficit sistolico atriale, ma anche nella dilatazione di tale camera che consegue all'aritmia. Inoltre, la conformazione dell'auricola sinistra favorisce particolarmente la trombosi, considerata la sua struttura allungata, a fondo cieco e dotata di un'apertura ristretta;
- *anomalie della coagulazione*: ci sono crescenti e forti evidenze riguardo la presenza di uno stato protrombotico nei pazienti con FA; sono state descritte alterazioni a carico della cascata coagulativa e della funzionalità piastrinica, in particolare un aumento dei livelli di beta-tromboglobulina, del fattore piastrinico 4, del fattore di Von Willebrand, del D-dimero e dei complessi trombina-antritrombina III¹⁸. Tutti questi indicatori dell'attività coagulativa e piastrinica sono associati indipendentemente alla maggior formazione di trombi in atrio sinistro, sia nelle forme parossistiche che in

quelle sostenute dell'aritmia; il ripristino del ritmo sinusale comporta una normalizzazione dei markers di emostasi in circa 2-4 settimane¹⁹.

Una considerazione importante riguarda i pazienti con FA che vanno incontro a ripristino del ritmo sinusale, in modo spontaneo o mediante cardioversione elettrica o farmacologica. In questi pazienti, in particolare in quelli che non seguono un trattamento anticoagulante, si verifica un aumentato rischio di tromboembolismo arterioso, dovuto in parte al dislocamento di trombi atriali preesistenti e in parte all'effetto protrombotico indotto dalla compromessa attività contrattile atriale, definita come "stordimento atriale" (o "atrial stunning"). Lo stordimento atriale, che è una diretta conseguenza della cardioversione, spontanea o indotta, ha una durata variabile, in parte correlabile alla durata dell'episodio aritmico; Manning e coll. riportano che, per episodi di FA con durata minore di 2 settimane, la durata dello stordimento atriale è pari a 24 ore, mentre sale a 1 settimana per FA con durata da 2 a 6 settimane, e così via per FA prolungate nel tempo²⁰.

Il tempo necessario al ripristino della normale attività contrattile atriale, coincidente quindi con un periodo in cui il rischio tromboembolico è più elevato, rende ragione del motivo per cui la maggior parte degli eventi ischemici si verifica nei primi 10 giorni che seguono la cardioversione²¹.

Epidemiologia dell'ictus da FA

Come accennato, l'ictus rappresenta la più frequente delle complicanze tromboemboliche dovute alla FA. Più in generale, l'incidenza di tromboembolismo dovuto alla FA aumenta con l'età, sia nei pazienti in terapia anticoagulante che in quelli non trattati. Nel Loire Valley Atrial Fibrillation Project, Olesen e coll. affermano che il rischio di ictus e di altri eventi tromboembolici passa dallo 0.23% all'anno nella popolazione con età minore di 65 anni, a 3.99% all'anno per età maggiori di 75 anni²². Uno studio analogo, condotto da Frost, mostra risultati simili per quanto riguarda proprio l'ictus ischemico, con rischio pari all'1.3% annuo per pazienti giovani (età minore di 60 anni) e rischio del 5.1% per pazienti con età maggiore di 80 anni¹⁰. Come già accennato, i pazienti con FA non-valvolare hanno un rischio di ictus 5 volte maggiore rispetto alla popolazione generale e tale rischio sale a valori 17 volte più alti per le forme di FA valvolare reumatica^{6,7}.

Molti studi clinici hanno messo in evidenza come il rischio tromboembolico risulti simile per tutte le tipologie di FA, nonostante in passato fosse opinione comune che le forme parossistiche di breve durata correlassero a un rischio ridotto. Al contrario, proprio queste forme di FA parossistica sembrano essere le più pericolose poiché spesso si manifestano con episodi asintomatici che, non essendo riconosciuti dal paziente, non lo spingono a richiedere un consulto medico.

Di interesse è anche la durata che il singolo episodio di FA deve avere per essere considerato a rischio per eventi tromboembolici; Glotzer indica un tempo critico pari a 5.5 ore mentre Capucci afferma che il rischio aumenta per episodi pari a 24 ore^{23,24}. Questa considerazione permette di rimarcare ulteriormente come i pazienti con FA parossistica andrebbero indirizzati a una gestione del rischio tromboembolico in maniera analoga ai pazienti che presentano forme sostenute dell'aritmia.

Stratificazione del rischio tromboembolico e profilassi degli eventi ischemici

La FA, come già sottolineato, rappresenta una causa frequente di ictus e per questo motivo uno dei punti cardine nella gestione terapeutica dei pazienti affetti consiste nella profilassi di tali eventi ischemici, cosa che avviene dopo un'adeguata stratificazione del rischio tromboembolico individuale. Infatti, con la rilevazione e la diagnosi precoce di FA ed una gestione ottimale di tale condizione, è possibile prevenire la maggior parte degli ictus ad essa correlati. Mentre nei pazienti con valvulopatia reumatica o portatori di protesi valvolari il rischio è talmente elevato da non porre dubbi sulla necessità di una profilassi antitrombotica, nei pazienti con FA non-valvolare il rischio di ictus non è omogeneo, variando da 0.4% a 12% per anno a seconda del contesto clinico e del paziente. È quindi evidente quanto sia importante conoscere i fattori di rischio tromboembolici e la loro importanza relativa, in modo da inquadrare il rischio del singolo paziente e orientare di conseguenza le scelte terapeutiche.

Rischio tromboembolico

La prevenzione dell'ictus ischemico è da sempre stata un argomento di grande interesse, nonché un punto centrale nella gestione del paziente affetto da FA. Molti dei modelli di rischio proposti derivano da studi clinici e analisi di popolazioni di pazienti affetti, appunto, da FA non-valvolare. Il capostipite di questi studi è stato quello concepito dal gruppo Atrial Fibrillation Investigators (AFI), che ha raccolto i dati derivati da 5 trial clinici sulla prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA non-valvolare e non-reumatica²⁵. Successivamente, i dati derivati dal trial SPAF²⁶ e quelli del gruppo AFI sono stati uniti dando vita ad un unico modello di rischio, il CHADS₂ score, un sistema di stratificazione basato sull'assegnazione di un punteggio pari a 1 punto ciascuno per recente scompenso cardiaco, storia di ipertensione, età maggiore o uguale a 75 anni e diabete mellito, e 2 punti per pregressi ictus/TIA in anamnesi. Con questo score i pazienti venivano collocati in tre fasce a rischio crescente per eventi tromboembolici: il paziente a basso rischio presentava un punteggio pari a 0 punti, il paziente a rischio intermedio 1 o 2 punti, mentre il paziente ad alto rischio da 3 a 6 punti. L'implicazione terapeutica derivata dal CHADS₂ score era quella di consigliare una profilassi antitrombotica con anticoagulante orale per un punteggio superiore o uguale a 2, con anticoagulante orale o aspirina per un punteggio uguale a 1, e aspirina o nulla per un punteggio uguale a 0. Tuttavia, negli anni seguenti sono state osservate alcune limitazioni intrinseche a questo score; in particolare, non erano inclusi certi fattori di rischio per l'ictus, identificati successivamente come tali, e una quota considerevole di pazienti ricadeva nella categoria a rischio intermedio, con conseguente incertezza sul trattamento da intraprendere. Inoltre, viene sottolineata l'importanza di identificare i pazienti con basso rischio tromboembolico, piuttosto che concentrare tutta l'attenzione sui soli pazienti ad alto rischio, fermo restando la necessità di una loro identificazione e trattamento. È stato infatti dimostrato come i soggetti con punteggio uguale a zero, ovvero a basso rischio secondo lo score, non fossero una popolazione omogenea riguardo il rischio di ictus, in quanto questo poteva spaziare da 0.8% a 3.2% per anno.

Nel 2009 viene quindi proposto un diverso approccio, che introduce la di-

visione in fattori di rischio maggiori, tra cui ictus/TIA anamnestici ed età avanzata (maggiore di 75 anni), e fattori di rischio clinicamente rilevanti ma non maggiori, come scompenso cardiaco, ipertensione, diabete, sesso femminile, età compresa tra 65 e 74 anni e patologie vascolari. Nasce quindi un'estensione del CHADS₂ score, il CHA₂DS₂-VASc score che, rispetto al precedente, valorizza maggiormente l'età, assegnando 1 punto alla nuova categoria 65-74 anni e 2 punti alla fascia d'età uguale o superiore a 75 anni; inoltre aggiunge, come ulteriori fattori di rischio, la patologia vascolare definita come precedente infarto miocardico, vasculopatia periferica o presenza di placche aortiche e il sesso femminile, attribuendo a entrambi 1 punto²⁷. È però importante specificare come il sesso femminile non vada considerato nel calcolo del CHA₂DS₂-VASc score nel caso sia l'unico fattore di rischio presente²⁸. Il CHA₂DS₂-VASc score è stato quindi validato in multiple coorti indipendenti, in particolare in quella dell'Euro Heart Survey ed è risultato migliore del suo predecessore nell'identificare i soggetti a rischio veramente basso, e altrettanto valido, se non migliore, nel classificare i soggetti ad alto rischio; una percentuale decisamente inferiore di pazienti veniva collocata nella fascia di rischio intermedio. Sulla base di tale score, viene raccomandato un trattamento anticoagulante o antiaggregante per pazienti con punteggio maggiore o uguale a 1, con preferenza per il trattamento anticoagulante; i pazienti con punteggio pari a 0 possono essere avviati a un trattamento antiaggregante o a nessun trattamento, scelta che appare preferibile, mentre i pazienti con un punteggio maggiore o uguale a 2 vanno sicuramente avviati a un trattamento anticoagulante.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla FA del 2010 raccomandano di adottare, come modelli per la stratificazione del rischio, entrambi gli score, CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc, e su questi basare la scelta riguardo il migliore trattamento antitrombotico da intraprendere. Gli autori delle linee guida propongono, inoltre, di abbandonare il concetto di stratificazione del rischio mediante le categorie a basso, intermedio e alto rischio, poiché esse appaiono dotate di scarso valore predittivo, mentre consigliano di considerare il rischio tromboembolico come un continuum²⁸.

Rischio emorragico

La decisione di intraprendere una profilassi anti-tromboembolica nei pazienti affetti da FA deve essere sempre associata a una corretta valutazione del rischio emorragico, tenendo presente che, se da un lato i farmaci anticoagulanti aiutano a prevenire le complicanze ischemiche, dall'altro determinano un aumentato rischio di eventi emorragici. Fino a pochi anni fa, tale rischio era valutato tramite formule complesse, difficilmente applicabili e poco pratiche per la gestione del paziente trattato; recentemente, sono stati sviluppati diversi score di rischio, dei quali solo 3 sono stati successivamente validati e ritenuti applicabili nella popolazione di pazienti affetti da FA. Questi score sono: HEMORR₂AGES²⁹, ATRIA³⁰, HAS-BLED³¹. Sebbene tutti e tre gli score si siano dimostrati validi nel predire il rischio emorragico, le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano la scelta del HAS-BLED, rispetto al più complesso HEMORR₂AGES e al meno pratico ATRIA. La scelta dello score HAS-BLED è guidata dal suo miglior ruolo predittivo nell'individuare i pazienti critici e nella sua capacità di identificare i singoli fattori di rischio emorragico, con l'obiettivo di intervenire su quelli modificabili^{32,33}; è inoltre lo

score che meglio correla con il rischio di ictus emorragico e sanguinamento intracranico, che rappresentano i due eventi più temibili nel vasto spettro delle complicanze emorragiche.

Se un monitoraggio continuo è indicato in tutti i pazienti in trattamento anticoagulante, questo è ancora più importante nei pazienti che mostrano un punteggio HAS-BLED maggiore o uguale a 3, nei quali è raccomandato, qualora possibile, un intervento mirato all'eliminazione dei fattori di rischio emorragico reversibili. Va comunque sottolineato che questo score, di per sé, non è uno strumento impiegato per l'esclusione dei pazienti ad alto rischio emorragico dal trattamento anticoagulante, ma va inteso come un ausilio al clinico per una corretta impostazione e gestione di tale terapia.

Terapia anticoagulante orale

La terapia anticoagulante orale, basata principalmente sull'impiego del warfarin, rappresenta il miglior trattamento anticoagulante nei pazienti affetti da FA, nonché l'unico disponibile per molti anni fino ad oggi.

Molti studi clinici randomizzati hanno confrontato l'efficacia del warfarin rispetto al placebo per quanto riguarda il trattamento in prevenzione primaria, mostrando una riduzione dell'incidenza di ictus pari al 64%, corrispondente a una riduzione annuale di tutti gli ictus pari al 2.7%³⁴.

Sebbene oggi il warfarin sia ampiamente conosciuto e utilizzato nella pratica clinica, va sottolineato come si tratti di una terapia che vede notevoli difficoltà di gestione da parte del paziente e del clinico. Le difficoltà nella gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale con warfarin hanno da sempre guidato la ricerca di trattamenti alternativi, con l'obiettivo di ottenere un'ottimale trombo-profilassi nei pazienti con FA.

I nuovi farmaci anticoagulanti orali, che hanno completamente modificato il panorama della prevenzione dell'ictus nei pazienti affetti da FA, sono divisi in due classi: gli inibitori diretti della trombina (dabigatran) e gli inibitori diretti del fattore Xa della coagulazione (rivaroxaban, apixaban e il più recente edoxaban). Si tratta di molecole a breve emivita (5-17 ore) e a rapida azione, con un effetto anticoagulante dose-correlato e con minime interazioni farmacologiche con altri farmaci. Per quanto riguarda la loro efficacia nella prevenzione dell'ictus e degli eventi tromboembolici sistemici, i tre farmaci si sono dimostrati non inferiori (dabigatran 110 mg e rivaroxaban) o addirittura superiori (dabigatran 150 mg e apixaban) rispetto al warfarin. Solo dabigatran 150 mg BID, confrontato con il warfarin, ha mostrato una riduzione significativa del rischio di ictus ischemico. Considerando il rischio emorragico, dabigatran 150 mg BID e rivaroxaban si sono dimostrati non inferiori al warfarin, mentre dabigatran 110 mg e apixaban sono risultati addirittura superiori nel ridurre le emorragie maggiori. Globalmente, tutti i farmaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli eventi emorragici, quali ictus ed emorragie intra-craniche³⁵.

Screening della FA

Le attuali metodiche di screening della FA asintomatica nella popolazione possono essere suddivise in due tipologie:

- screening opportunistico, che consente di rilevare nuove FA asintomatiche

nel corso di una visita di routine presso il medico di medicina generale, attraverso palpazione del polso, ECG a singola derivazione, pulsossimetria, misuratori della pressione arteriosa modificati; se viene rilevato un polso irregolare, seguirà un ECG a 12 derivazioni, gold standard per la diagnosi di FA, come conferma diagnostica;

- screening sistematico o organizzato, eseguito su una ben definita popolazione di soggetti considerati ad alto rischio di FA o su tutti i pazienti di età ≥ 65 anni, mediante ECG a 12 derivazioni.

Su quale sia la miglior strategia di screening è stato svolto lo studio multicentrico SAFE, che ha paragonato la metodica opportunistica alla sistematica riscontrando come entrambe aumentino la rilevazione di nuovi casi di FA rispetto alla diagnosi di routine (accertamenti solo sui pazienti sintomatici), e come il numero di nuove FA riscontrate sia quasi lo stesso per le due metodiche. Tuttavia il costo per ogni caso diagnosticato si è rivelato molto più alto nello screening sistematico, suggerendo che il metodo opportunistico sia economicamente più conveniente ³⁶. Dunque lo studio SAFE suggerisce, per quanto riguarda la popolazione generale, di eseguire uno screening opportunistico; la palpazione del polso durante una qualsiasi visita di routine presso il medico di medicina generale risulta essere la metodica più semplice ed economica, mentre la reale convenienza delle nuove tecnologie deve ancora essere definita e studiata. Se si riscontra una irregolarità del polso, si eseguirà un ECG a 12 derivazioni per conferma diagnostica.

La FA come fattore di rischio di stroke, ma anche come marker del rischio di stroke

L'importanza epidemiologica e clinica della FA e del rischio di ictus, da considerarsi non limitata ai paesi occidentali ³⁷, rende necessari ulteriori approfondimenti della relazione fra FA e stroke. Il monitoraggio continuo attraverso dispositivi elettrici (pace-maker o defibrillatori) impiantabili, dotati di elettrodo atriale e con la possibilità di memorizzare i dati su tutti gli episodi di fibrillazione atriale sostenuta, consente uno studio approfondito della relazione temporale tra FA e ictus ischemico ³⁸⁻⁴⁰. Una serie di studi incentrati su pazienti con FA impiantati con un dispositivo ha rivelato che l'ictus ischemico può avvenire senza la presenza simultanea di tachiaritmie atriali o FA al momento dell'ictus o nei giorni precedenti. In particolare, nello studio multicentrico ANGELS AF, valutando 33 pazienti con ictus, attacchi ischemici transitori, o eventi embolici, è emerso dalla diagnostica dei dispositivi impiantati che solo il 15% dei pazienti era in FA al momento dello stroke, il 33% aveva presentato FA o tachiaritmia atriale nei 30 giorni precedenti l'evento e il 64% aveva avuto una FA burden >5 minuti in qualsiasi momento prima dell'evento ⁴⁰. Secondo questi dati, il rapporto tra FA e il rischio di stroke deve essere considerato in tutta la sua complessità. La FA è certamente un fattore di rischio per l'ictus cardioembolico, con un rapporto di causa-effetto tra l'aritmia e un evento tromboembolico, quest'ultimo in rapporto a trombosi endoatriale. Tuttavia, sulla base di una serie di osservazioni cliniche, la FA deve essere anche considerata un semplice "marker di rischio", con associazione non strettamente causale tra aritmia e ictus, quest'ultimo essendo eventualmente dipendente da aterombolia dall'aorta, dalle carotidi o da altre fonti ⁴¹.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110(9):1042-6
- 2) *Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al.* Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(3):e28-e292
- 3) *Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2095-128
- 4) *Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al.* Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383(9913):245-5.
- 5) *Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, et al.* Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA* 2014; 312(3):259-68
- 6) *Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.* Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8), 983-8
- 7) *Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, et al.* Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28(10):973-7
- 8) *Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al.* Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32(11):2559-66
- 9) *Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T.* Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(5):679-83
- 10) *Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Husted S.* Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med* 2000 Jan; 108(1):36-40
- 11) *Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al.* Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 1996; 27(10):1765-9
- 12) *Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al.* Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004; 25(19):1734-40
- 13) *Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB.* Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348(13):1215-22
- 14) *Kannel WB, Benjamin EJ.* Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008; 92(1):17-40
- 15) *Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al.* Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9(11):1006-23
- 16) *Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, et al.* Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35(7):1647-51
- 17) *Lip GY, Golding DJ, Nazir M, et al.* A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997; 47(418):285-9
- 18) *Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, et al.* Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77(5):407-11
- 19) *Lip GYH, Lowe GD, Rumley A, et al.* Increased markers of thrombogenesis in chro-

- nic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995; 73(6):527-33
- 20) Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(7):1535-40
 - 21) Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998; 82(12):1545-7, A8
 - 22) Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, et al. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012; 141(1):147-53
 - 23) Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circulation* 2009; 2(5):474-80
 - 24) Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(10):1913-20
 - 25) *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 Internal Med* 1994; 154(13):1449-57
 - 26) *Atrial Fibrillation Investigators*. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84(2):527-39
 - 27) Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2):263-72
 - 28) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19):2369-429
 - 29) Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011; 13(5):723-46
 - 30) Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(4):395-401
 - 31) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5):1093-100
 - 32) Roldán V, Marín F, Fernández H, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest* 2013; 143(1):179-84
 - 33) Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(9):861-7
 - 34) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12):857-67
 - 35) Potpara TS, Lip GYH, Apostolakis S. New anticoagulant treatments to protect against stroke in atrial fibrillation. *Heart* 2012; 98(18):1341-7

- 36) *Hobbs FDR, Fitzmaurice DA, Mant J, et al.* A randomized controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technology Assessment* 2005; 9(40):1-74
- 37) *Boriani G, Diemberger I.* Globalization of the epidemiologic, clinical, and financial burden of atrial fibrillation. *Chest* 2012; 142(6):1368-70
- 38) *Boriani G, Botto GL, Padeletti L, et al.* Improving stroke risk stratification using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011; 42(6):1768-70
- 39) *Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al.* Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014; 35(8):508-16
- 40) *Boriani G, Santini M, Lunati M, et al.* Improving thromboprophylaxis using atrial fibrillation diagnostic capabilities in implantable cardioverter-defibrillators: the multicentre Italian ANGELS of AF Project. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5(2):182-8
- 41) *Boriani G, Diemberger I, Ziacchi M, et al.* AF burden is important-fact or fiction? *Int J Clin Pract* 2014; 68(4):444-52