
IL FLUTTER ATRIALE

Disertori M., Bertagnolli C., Marini M., Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento.

Classificazione

I recenti progressi nel chiarimento del meccanismo elettrogenetico del flutter atriale, notevolmente favoriti dallo sviluppo delle metodiche di trattamento ablativo transcateretere, hanno permesso di riformulare la classificazione del flutter in modo moderno ed univoco. Recentemente una Task Force dell'Area Aritmie dell'ANMCO e dell'AIAC (1) ha suggerito la seguente classificazione che distingue un "Flutter atriale tipico" ed un "Flutter atriale atipico".

Flutter atriale tipico. E' legato alla presenza di un macrocircuito di rientro nell'atrio destro. La frequenza è generalmente compresa tra 240 e 300 batt/min, in assenza di pretrattamento farmacologico. Nella *forma comune* il circuito di rientro è percorso in senso antiorario, con aspetto ECG nelle derivazioni inferiori di onde F a denti di sega "asimmetrici" (prevalente negatività). Nella *forma non comune* il circuito di rientro è percorso in senso orario, e si osservano all'ECG nelle derivazioni inferiori onde F a denti di sega "simmetrici" (prevalente positività).

Flutter atriale atipico. Tutte le altre forme di flutter atriale sono comprese nella forma atipica (compreso il flutter atriale "incisionale", legato all'atriotomia eseguita durante interventi di cardiocirurgia). Il flutter atipico è caratterizzato dall'assenza di tipiche onde F a denti di sega nelle derivazioni inferiori; il limite superiore di frequenza che separa il flutter dalla fibrillazione atriale è orientativamente a circa 350 batt/min, mentre il limite inferiore dell'aritmia è mal definibile (sono possibili anche frequenze inferiori ai 240 batt/min)."

Meccanismo elettrogenetico

Studi sperimentali hanno portato all'identificazione di diversi possibili meccanismi alla base del flutter atriale, dall'esaltato automatismo al circuito di rientro su base anatomica o funzionale (2).

Per quanto riguarda gli studi nell'uomo l'introduzione negli anni settanta delle tecniche di mappaggio con catetere durante studio

elettrofisiologico, ha determinato una svolta nelle conoscenze, indicando nell'attività rientrante il meccanismo alla base del flutter atriale clinico. Numerosi studi di mappaggio associato a tecniche di pacing (3,4), dimostrano la presenza di un circuito di rientro confinato nell'atrio destro, con l'onda di attivazione che si propaga verso l'alto lungo il setto per scendere poi lungo la parete libera dell'atrio destro nella forma comune di flutter tipico, mentre la propagazione avviene in direzione opposta nella forma non comune. L'aggancio in fase (entrainment) e l'arresto dell'aritmia con opportune sequenze di stimolazione, e le modalità di reset a seguito di stimolazione prematura, supportano l'ipotesi di un rientro intra-atriale con gap eccitabile quale meccanismo alla base del flutter atriale tipico. In studi più recenti anche l'analisi delle curve di fase della variabilità degli intervalli atriali del ciclo del flutter in relazione alla contrazione ventricolare, ha indicato quale meccanismo alla base della forma comune del flutter tipico un rientro ad ostacolo anatomico, mentre un microrientro funzionale sarebbe alla base del flutter atriale atipico (5).

Lo studio del meccanismo elettrofisiologico del flutter in clinica è oggi indirizzato a definire il ruolo delle strutture anatomiche endocardiche dell'atrio destro e a caratterizzare il circuito di rientro identificandone i contorni e le barriere anatomiche e/o funzionali e le eventuali aree a conduzione lenta. E' ormai noto come i contorni del circuito di rientro nella forma tipica di flutter atriale includono da una parte l'anello tricuspale e dall'altro la vena cava superiore ed inferiore ed una linea di blocco compresa fra le vene cave nella regione della crista terminalis. Questa regione è stata riconosciuta come area critica per la formazione di un flutter atriale stabile nei modelli animali ed identificata come area di blocco funzionale nell'uomo. Un istmo di conduzione lenta è inoltre presente nel circuito di rientro ed è delimitato dall'anello tricuspale, dalla vena cava inferiore e dal

seno coronarico. L'esatta definizione anatomica del circuito di rientro e l'identificazione delle aree a conduzione lenta ha così aperto la strada alle tecniche di ablazione nel trattamento di questa aritmia.

Presentazione clinica

Gli studi su prevalenza, incidenza ed eziologia hanno spesso abbinato fibrillazione e flutter atriale. Dai dati dello studio di Framingham (6) la prevalenza, sia del flutter che della fibrillazione atriale, aumenta con l'età; tuttavia rispetto alla fibrillazione atriale la prevalenza del flutter è nettamente inferiore. L'aritmia è generalmente legata alla presenza di una sottostante cardiopatia, in particolare la valvulopatia mitralica, la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa, la cardiomiopatia dilatativa, e le cardiopatie congenite; essendo prevalentemente un'aritmia dell'atrio destro il flutter atriale è spesso una complicanza anche del cuore polmonare e delle altre malattie, congenite o acquisite, che interessano il lato destro del cuore. Il flutter atipico che compare dopo interventi di cardiocirurgia, verosimilmente legato ad un meccanismo di rientro nella zona dell'atriotomia, viene considerato un'entità a se, chiamata "flutter incisionale". In un certo numero di pazienti il flutter atriale può comparire anche in assenza di un'associata cardiopatia, talvolta favorito da patologie di altri organi (ad esempio ipertiroidismo) o da cause esotossiche (ad esempio abuso di alcolici); in alcuni casi però non viene riscontrata alcuna causa favorente l'insorgere dell'aritmia (forma idiopatica).

I sintomi associati con il flutter atriale variano con la risposta ventricolare, lo stato funzionale sottostante del cuore e la durata dell'aritmia; generalmente sono legati alla rapida frequenza cardiaca, percepita come cardiopalmo (a riposo e/o da sforzo o emozione), dolore toracico, mancanza di fiato da sforzo, astenia e vertigine. In alcuni pazienti con importante cardiopatia il flutter atriale può esordire con un quadro acuto di dispnea, fino all'edema polmonare. La sincope è una rara ma seria complicanza del flutter atriale, generalmente osservabile nei pazienti con disfunzione del nodo del seno o cardiopatia strutturale ostruttiva, tipo la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

A differenza di quanto osservabile nella fibrillazione atriale, nel flutter atriale il controllo della risposta ventricolare è spesso molto difficoltoso. Con l'impiego ad esempio di farmaci che deprimano la conduzione A-V non è infrequente osservare l'alternanza di marcata bradicardizzazione in fase di ipertono vagale (ad esempio durante il sonno) con momenti di tachicardizzazione da sforzo. La persistenza di una non controllata risposta ventricolare, con prevalenza di una risposta tachicardica, può peggiorare l'evoluzione di una sottostante cardiopatia o indurre, anche in soggetti senza preesistente cardiopatia, la comparsa di una cardiomiopatia da tachicardia. Per tale motivo viene generalmente evitata la cronicizzazione dell'aritmia; nei pazienti in flutter atriale dovrebbe essere fatto ogni sforzo per ripristinare il ritmo sinusale o per trasformare il flutter in fibrillazione atriale (7).

Rischio tromboembolico

Il flutter atriale è stato sempre considerato un'aritmia a basso rischio tromboembolico rispetto alla fibrillazione atriale.

In realtà da molti autori negli ultimi anni è stato avanzato il dubbio che il rischio tromboembolico nel flutter atriale sia tutt'altro che trascurabile (8,9). Ciò sulla base di vari elementi: 1) non è infrequente che il flutter si alterni a periodi di fibrillazione atriale; 2) come per la fibrillazione atriale è stata riscontrata un'altrata funzione atriale sia in corso di flutter atriale che dopo cardioversione (stunning); 3) è stata documentata la presenza di trombosi atriale sinistra anche in pazienti con flutter atriale.

Anche se il rischio tromboembolico è probabilmente inferiore nel flutter rispetto alla fibrillazione atriale, sarebbe prudente usare nel flutter atriale una terapia anticoagulante nei pazienti con cardiopatia organica o altri fattori di rischio tromboembolico, in particolare prima di una cardioversione e/o se l'aritmia è di lunga durata.

Le recenti linee guida considerano l'impiego nel flutter atriale degli stessi protocolli consigliati per la cardioversione della fibrillazione atriale come un'indicazione di grado 2C (indicazione non assoluta e basata su studi non randomizzati o da estrapolazione di studi randomizzati) (10,11).

Ripristino del ritmo sinusale

Nei pazienti in flutter atriale sono disponibili varie opzioni terapeutiche per ripristinare il ritmo sinusale: 1) farmaci antiaritmici; 2) stimolazione atriale; 3) DC shock. L'efficacia dei farmaci tradizionali è scarsa per cui viene spesso consigliato un immediato ricorso alle metodiche elettriche, in particolare in situazioni di urgenza. L'impiego dei farmaci è tuttavia in fase di rivalutazione per l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci della classe III di notevole efficacia nell'interruzione del flutter atriale; inoltre un pretrattamento farmacologico, sia con farmaci della I che della III classe, può aumentare la percentuale di successo delle metodiche elettriche.

I farmaci antiaritmici

Nella valutazione dell'efficacia della terapia farmacologica antiaritmica nel ripristino del ritmo sinusale, quasi tutte le casistiche riportate in letteratura non separano i casi di flutter da quelli di fibrillazione atriale. Quando ciò viene fatto ne risulta un'efficacia veramente modesta dei farmaci della classe IA (chinidina, disopiramide, procainamide) e dei farmaci della classe IC (propafenone, flecainide) nell'interruzione del flutter atriale. Impiegando l'amiodarone ed il sotalolo i risultati sono migliori ma le percentuali di ripristino del ritmo sinusale non sono tuttavia tali da far preferire questi farmaci alle metodiche di trattamento elettrico (stimolazione atriale, DC shock).

Risultati nettamente superiori sono invece segnalati con i nuovi farmaci della classe III (ibutilide e dofetilide). L'ibutilide è stata valutata in vari studi controllati, ove è possibile differenziare la sua efficacia nei casi di flutter atriale rispetto a quelli con fibrillazione atriale (12-14). Ad esempio nello studio di Stambler (13) con l'ibutilide (1 mg i.v. in 10 min, eventualmente seguito da altri 0,5-1 mg dopo 10 min), i pazienti con flutter atriale presentarono una percentuale di ripristino del ritmo sinusale del 63% rispetto ad una percentuale del 31% ($p < 0.001$) di quelli con fibrillazione atriale ed un 2% del gruppo placebo. Deve essere sottolineato come in queste casistiche l'aritmia fosse spesso di lunga durata (settimane) e come in molti casi fosse presente una sottostante cardiopatia, anche

scompensata. L'ibutilide è infatti un farmaco privo di effetto emodinamico negativo che può essere utilizzato anche nei cardiopatici. Dal punto di vista elettrofisiologico il farmaco presenta solo l'effetto di allungamento del potenziale d'azione a livello atriale e ventricolare ed è pertanto gravato da un rischio di proaritmia con comparsa di tachicardia ventricolare polimorfa sostenuta nel 1,7% dei casi (13). Per quanto riguarda la dofetilide l'efficacia nel trattamento del flutter atriale sembra simile a quella dell'ibutilide, con gli stessi effetti proaritmici (15).

Per quanto riguarda la digitale, che spesso in passato è stata utilizzata in acuto, non possiede un effetto elettrofisiologico tale da favorire il ripristino del ritmo sinusale nel flutter atriale. Il suo impiego può essere a volte di aiuto solo per favorire la desincronizzazione del flutter in fibrillazione atriale, per ridurre la risposta ventricolare media e per il trattamento di un eventuale associato scompenso cardiaco.

Attualmente l'ibutilide i.v. può essere considerata la prima scelta farmacologica nel trattamento del flutter atriale. Una controindicazione all'impiego del farmaco è la presenza di un intervallo QT allungato di base; deve essere evitata anche l'associazione con altri farmaci o situazioni metaboliche che possano agire sul QT. Il paziente dovrebbe essere sempre monitorato per alcune ore.

La stimolazione atriale

La stimolazione atriale, sia di tipo endocardica che epicardica o transesofagea, è una metodica estremamente efficace per il ripristino del ritmo sinusale nel flutter atriale "tipico", mentre è di scarsa efficacia nel flutter atriale "atipico". L'efficacia della tecnica è strettamente legata alla possibilità che il fronte d'onda stimolato possa penetrare nel gap eccitabile del circuito di rientro del flutter, determinando un "entrainment" transitorio con una susseguente interruzione del circuito di rientro dell'aritmia.

Per la stimolazione atriale endocardica viene generalmente impiegato un catetere posizionato allo scopo in atrio destro. La stimolazione epicardica è limitata invece al trattamento di pazienti dopo un intervento cardiocirurgico, utilizzando i fili epicardici lasciati

in situ. Per quanto riguarda la stimolazione atriale transesofagea gli elettrodi impiegabili sono di due tipi: 1) elettrodi passivi introdotti per via endonasale; 2) elettrodi a configurazione dinamica introdotti in una capsula di gelatina che viene fatta deglutire al paziente. La metodica transesofagea è di rapida esecuzione, scarsamente invasiva, a basso costo e, non necessitando di controllo fluoroscopico, impiegabile anche al di fuori delle sale di elettrofisiologia; deve essere tuttavia sempre disponibile un defibrillatore e l'occorrente per una rianimazione cardiorespiratoria essendo descritte, anche se molto raramente, complicanze aritmiche gravi.

Con la stimolazione atriale sono osservabili tre modalità diverse di interruzione del flutter atriale: 1) ripristino diretto del ritmo sinusale all'arresto della stimolazione; 2) ripristino spontaneo del ritmo sinusale dopo una breve fase di desincronizzazione dell'aritmia in fibrillazione atriale, variabile da pochi secondi ad alcuni minuti; 3) trasformazione del flutter in una fibrillazione atriale stabile, aritmia senz'altro meglio tollerata dal punto di vista emodinamico e più facilmente controllabile con i farmaci.

In letteratura sono segnalate percentuali molto differenti di ripristino del ritmo sinusale con le metodiche di stimolazione atriale endocardica, epicardica e transesofagea. La metodica di stimolazione atriale transesofagea presenta un'efficacia inferiore rispetto a quelle endocardica ed epicardica, ma presenta il vantaggio di essere meno invasiva. Nella nostra esperienza (16) è possibile ottenere il ripristino del ritmo sinusale in circa il 55% dei casi di flutter atriale tipico, o immediatamente all'arresto della stimolazione (circa il 20%) o attraverso una fase transitoria di fibrillazione atriale (circa il 35%). In un altro 35% dei casi si ottiene la trasformazione del flutter in una fibrillazione atriale stabile. Nel restante 10% dei casi la stimolazione transesofagea risulta inefficace nella cardioversione del flutter atriale.

Sono inoltre presenti numerosi dati in letteratura che sottolineano l'utilità di un pretrattamento farmacologico nel flutter atriale per favorire il diretto ripristino del ritmo sinusale sia con la stimolazione atriale endocardica che con quella transesofagea, in par-

ticolare impiegando farmaci di classe IA e IC (17,18).

La cardioversione elettrica transtoracica

La cardioversione elettrica transtoracica del flutter atriale è una metodica sicura ed efficace. L'energia e la corrente richieste per cardiovertire il flutter atriale sono inferiori rispetto a quelle necessarie per cardiovertire la fibrillazione atriale. Una corrente iniziale troppo elevata può addirittura ridurre la percentuale di successo. Nella cardioversione d'elezione, per la prima scarica possono essere usati 50 J che determinano il ripristino del ritmo sinusale in circa il 70 % dei casi con flutter atriale tipico. Se la prima scarica è inefficace possono essere erogati altri shock con valori crescenti di corrente: 100, 200, 300, ed infine 360 J. Con questo approccio la percentuale totale di successo nel flutter atriale tipico è di circa il 90% (19). Nel flutter atriale atipico ed in situazioni di emergenza è consigliabile invece impiegare una scarica iniziale di 100 J.

L'introduzione negli ultimi anni dei defibrillatori con shock bifasico (20) ha permesso di ridurre ulteriormente l'energia necessaria per la cardioversione del flutter atriale e di migliorare la percentuale di successo (>90% nel flutter atriale tipico).

Il DC shock ha un'efficacia nel ripristino del ritmo sinusale superiore a quella della stimolazione atriale. Nella scelta, come prima opzione terapeutica, tra DC shock e stimolazione atriale dovrebbero essere ricordati i vantaggi ed i limiti di entrambe le tecniche: 1) il DC shock è molto efficace ma necessita di un'anestesia generale e può essere proaritmico in caso di iperattività digitalica; 2) la stimolazione atriale è facilmente ripetibile e permette una stimolazione d'emergenza nel caso di una eccessiva bradicardia post-cardioversione; 3) la stimolazione atriale endocardica è una manovra invasiva mentre quella transesofagea ha una minor percentuale di efficacia ed è a volte scarsamente tollerata dal paziente.

In ogni caso il DC shock, anche nei pazienti in cui non venga già utilizzato come prima scelta terapeutica, è sempre la metodica raccomandata in caso di insuccesso dei farmaci e/o della stimolazione atriale.

Profilassi delle recidive

I farmaci antiaritmici

Nella prevenzione delle recidive di flutter atriale vengono usati gli stessi farmaci antiaritmici impiegati comunemente nella prevenzione della fibrillazione atriale. I farmaci di prima scelta, in assenza di importante cardiopatia, sono quelli della classe I, in particolare quelli della classe IC (propafenone e flecainide), che presentano una discreta efficacia terapeutica in assenza di importanti effetti collaterali. Gli antiaritmici di classe I possono però, in rari casi, presentare un effetto proaritmico con recidive di flutter a frequenza atriale più lenta e risposta ventricolare molto elevata (anche 1/1), simulanti una tachicardia ventricolare in caso di associato disturbo della conduzione intraventricolare. Di maggior efficacia nel mantenimento del ritmo sinusale è probabilmente l'amiodarone (21,22); il farmaco, che per lo scarso effetto inotropo negativo è impiegabile anche nei pazienti con importante cardiopatia, è tuttavia gravato, nell'uso in cronico, da importanti effetti collaterali extracardiaci (tiroidei, polmonari, dermatologici, oculari, neurologici).

Qualunque sia il farmaco impiegato (anche in associazione) la risposta alla profilassi farmacologica antiaritmica è spesso di tipo non ottimale per cui sempre più frequentemente i pazienti vengono avviati ad una procedura ablativa.

L'ablazione transcateretere

L'ablazione transcateretere del flutter atriale tipico è attualmente una procedura molto efficace con trascurabili complicanze e con soddisfacente stabilità dei risultati nel tempo. Il fine della procedura è determinare una lesione nell'atrio destro a livello della zona critica del circuito di rientro, costituita dall'istmo tra vena cava inferiore, anello tricuspitale e seno coronarico (23).

Un risultato positivo in acuto, caratterizzato dal blocco della conduzione dell'istmo, è ottenibile nella quasi totalità dei pazienti sottoposti ad ablazione; in alcuni casi tuttavia la conduzione si ripristina a distanza di tempo. Nelle varie casistiche la percentuale di recidive di flutter tipico oscilla dal 5 al 20% a distanza di un anno, in assenza di trattamento farmacologico antiaritmico (24-27). Episodi

successivi di fibrillazione atriale vengono invece osservati in circa il 20% dei casi.

Nel flutter atriale atipico le percentuali di successo dell'ablazione sono inferiori rispetto al flutter tipico, essendo più complessa la localizzazione del circuito di rientro dell'aritmia e la sua successiva interruzione con delle linee ablativistiche. I nuovi sistemi di mappaggio non fluoroscopico hanno tuttavia determinato un indubbio progresso anche nel trattamento del flutter atriale atipico.

Possono essere considerati conditi al trattamento ablativo i pazienti con flutter atriale sia tipico che atipico, se refrattari al trattamento farmacologico, o con intolleranza ai farmaci (effetti collaterali o scarsa compliance). Nel flutter atriale tipico, dopo aver escluso con sicurezza la presenza di una causa correggibile dell'aritmia, l'ablazione transcateretere può essere proposta al paziente anche come prima scelta terapeutica, vista la relativa semplicità della procedura e le percentuali elevate di successo.

Controllo della risposta ventricolare

Nei pazienti con flutter atriale a volte, sia in acuto che in cronico, è necessario intervenire per il controllo della risposta ventricolare. Ciò avviene prevalentemente nelle seguenti situazioni: 1) all'esordio dell'aritmia per il controllo di una risposta ventricolare eccessivamente elevata in attesa di un tentativo di ripristino del ritmo sinusale; 2) in associazione ad un tentativo di cardioversione con farmaci della classe I che, come precedentemente segnalato, possono determinare un aumento della risposta ventricolare; 3) nei casi di cronicizzazione dell'aritmia. Nei pazienti con flutter atriale tipico la cronicizzazione dell'aritmia è limitata ai rari casi refrattari al trattamento ablativo o nei quali l'ablazione non possa essere eseguita o non venga accettata dal paziente; più frequente è la cronicizzazione nei pazienti con flutter atriale atipico, spesso refrattari sia al trattamento farmacologico che all'ablazione.

I farmaci impiegabili per il controllo della risposta ventricolare sono quelli a prevalente effetto sul nodo A-V, quali la digitale, i calcioantagonisti (verapamil e diltiazem) ed i beta-bloccanti. La digitale ha un effetto modesto in condizioni di riposo e non controlla la tachicardizzazione da sforzo (28); il suo

impiego è prevalentemente limitato ai pazienti scompensati. I calcioantagonisti ed i beta-bloccanti hanno un maggior effetto di controllo della risposta ventricolare (29,30), sia a riposo che da sforzo, ma presentano lo svantaggio di un effetto inotropo negativo; possono essere usati sia i.v. in acuto che per os nel trattamento cronico. Spesso l'impiego di questi farmaci in cronico consente il con-

trollo della tachicardizzazione da sforzo ma determina un'eccessiva bradicardizzazione a riposo con necessità di impianto di un pace-maker definitivo VVIR. Nei casi non sufficientemente controllati dal trattamento farmacologico è consigliabile associare all'impianto del pace-maker una procedura ablativa del nodo A-V.

Bibliografia

1. Alboni P, Brignole M, Disertori M e al. Classificazione delle aritmie. *G Ital Cardiol* 1999; 29:805-809.
2. Allesie MA, Lammers WJ, Bonke FIM, Hollen J: Intra-atrial reentry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog. *Circulation* 1984; 70: 123-135.
3. Waldo AL, MacLean WAH, Karp RB et al. Entrainment and interruption of atrial flutter with atrial pacing: studies in man following open heart surgery. *Circulation* 1977; 56: 737-747.
4. Disertori M, Inama G, Vergara G et al.: Evidence of a reentry circuit in the common type of atrial flutter in man. *Circulation* 1983;67:434-440.
5. Ravelli F, Disertori M, Cozzi F et al. Ventricular beats induce variations in cycle length of rapid (type II) atrial flutter in humans. Evidence of leading circle reentry. *Circulation* 1994; 89: 2107-2116.
6. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
7. Disertori M. Fibrillazione atriale e flutter atriale. CESI, Roma 1999.
8. Irani WN, Graybourn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. *Circulation* 1997; 95: 962-966.
9. Seidl K, Hauer B, Schwick NG et al. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82: 580-583.
10. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patient with atrial fibrillation. Task force report. *Eur Heart J* 2001; 22:1852-1923.
11. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A et al. Terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale. *CHEST* 2001; 119:1S:42-60
12. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wodd MA et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 230-136.
13. Stambler BS, Wodd MA, Ellenbogen KA et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide repeat dose study investigation. *Circulation* 1996; 94: 613-1621.
14. Murray KT. Ibutilide. *Circulation* 1998; 97: 493-497
15. Falk RH, Polak A, Singh SN, Friedrich T: Intravenous defetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous defetilide investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 385-390.
16. Disertori M: La stimolazione atriale transesofagea nel trattamento del flutter atriale. Utilità e limiti. *G Ital Cardiol* 1993;23:281-283.
17. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Comparative efficacy of intravenous Ibutilide versus Procainamide for enhancing termination of atrial flutter by atrial overdrive pacing. *Am J Cardiol* 1996; 77: 960-966.
18. D'Este D, Battaglia E, Mantovan R et al. Efficacy of intravenous propafenone in

- termination of atrial flutter by overdrive transesophageal pacing previously ineffective. *Am J Cardiol* 1997;79:500-502.
19. Olshansky B, Kerber RE. Cardioversion of atrial flutter. In: Waldo AL, Touboul P, eds. *Atrial flutter: Advances in mechanisms and management*. Armonk, NY: Futura Publishing Company INC, 1996: 366-409.
 20. Mittal S, Ayati S, Stein KM et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sinus wave monophasic shocks. *Circulation* 2000; 101: 1282-7.
 21. Gosselink AT, Crijns HG, van Gelder IC et al. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992; 267: 3289-3293.
 22. Chung SH, Sager PT, Stevenson WG et al. Long-term efficacy of amiodarone for maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995; 76: 47-50.
 23. Cauchemez B, Haissaguerre M, Fisher B et al. Electrophysiological effects of catheter ablation of the inferior vena cava tricuspid annulus isthmus in common atrial flutter. *Circulation* 1996; 93: 284-294.
 24. Saudi N, Porty H, Redonnet M et al. Successful radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter during sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1037-1040.
 25. Tai CT, Chen SA, Chiang CE et al. Long-term outcome of radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter: risk prediction of recurrent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 115-121.
 26. Inama G, Gramegna L, Pessano P, Di-sertori M. Un'esperienza italiana sull'ablazione transcatetere con radiofrequenza nel flutter atriale tipo I: risultati e follow-up. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 666-677.
 27. Marrouche NF, Natale A. Typical atrial flutter: antiarrhythmic drugs or ablation as first line therapy. In A. Raviele ed.: *Cardiac Arrhythmias 2001*. Springer. Pagg. 291-300.
 28. Koh KK, Kwon KS, Park HB et al. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 88-90.
 29. Lundstrom T, Ryden L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 86-90
 30. Ellenbogen KA, Dias VG, Cardello FP et al. Safety and efficacy of intravenous diltiazem in atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1995; 75: 45-49.