

Fibrillazione atriale canina: un vecchio nemico, nuove evidenze



La fibrillazione atriale (FA) rappresenta una delle aritmie più comuni nel cane ed è nota in questa specie da quasi un secolo. Nel corso degli anni si sono susseguiti numerosi studi inerenti a tale tachiaritmia, contribuendo a conoscere sempre meglio questo “vecchio nemico”. Ciononostante, la gestione dei cani affetti da FA continua a rappresentare una vera e propria sfida per il medico veterinario, soprattutto considerati i diversi tipi di FA che si possono incontrare nella pratica clinica e le diverse patologie a cui tale tachiaritmia può associarsi. Pertanto, lo scopo del presente articolo è quello di condividere nozioni scientifiche aggiornate finalizzate a supportare i medici veterinari nel riconoscimento e trattamento dei cani affetti da FA. Per tale finalità, è stato lasciato ampio spazio alla disamina dei fattori di rischio per lo sviluppo di tale tachiaritmia, delle diverse strategie terapeutiche attuabili, del monitoraggio dei cani affetti nel corso della terapia e dei fattori prognostici associati alla FA. L’auspicio è che la diffusione di approccio basato sull’evidenza scientifica possa garantire tempi sopravvivenza sempre maggiori ai cani affetti da FA.



Giovanni Romito
Med Vet, SMIPPV, MSc,
PhD, Dipl. ECVIM-CA (Cardiology)¹



Carlo Guglielmini
Med Vet, PhD²

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è una tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata da un’attività elettrica atriale caotica che determina la perdita della funzione meccanica della contrazione atriale, a cui si associa un’attivazione elettrica ventricolare tipicamente rapida e irregolare e una compromissione emodinamica clinicamente rilevante (Figura 1).¹⁻⁴ La FA riveste da sempre un ruolo primario in cardiologia veterinaria, non solo perché

La fibrillazione atriale rappresenta l’aritmia sostenuta più comune nel cane. Da un punto di vista clinico e terapeutico, risulta utile distinguere la fibrillazione atriale “isolata” e “secondaria”.

si tratta dell’aritmia sostenuta di più frequente riscontro nel cane,^{5,6} ma anche considerato l’impatto che essa ha sulla morbilità e sulla mortalità dei pazienti affetti. Ciononostante, ad oggi, non esistono delle linee guida per la diagnosi e il trattamento della FA canina. Ciò non è da intendersi come una lacuna di carattere meramente bibliografico, bensì come carenza sostanziale dalle potenziali ripercussioni cliniche. Difatti, l’assenza di un te-

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, 40064 Ozzano Emilia (BO), Italia.

² Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e Salute - Università di Padova, 35020 Legnaro (PD), Italia.

*Corresponding author: giovanni.romito2@unibo.it

Ricevuto: 9/11/2023 - Accettato: 23/02/2024

sto aggiornato che possa guidare il medico veterinario in una gestione “*evidence based*” dei cani affetti da FA comporta il rischio di intraprendere scelte mediche basate sulla sola esperienza personale o su nozioni datate, se non addirittura confutate, nel tempo.

È in questo contesto che si inserisce il presente articolo, nato dalla volontà di condividere con i lettori una revisione di dati scientifici aggiornati all’anno in corso, con particolare enfasi per quelli di carattere clinico. Dunque, a differenza di altre opere di revisione di taglio più convenzionale, in questo testo abbiamo volutamente evitato la trattazione di aspetti di natura maggiormente teorica/sperimentale (come, ad esempio, i meccanismi aritmogenici ed elettrofisiologici atriali della FA) e sintetizzato la descrizione delle caratteristiche elettrocardiografiche della FA, anche considerato che queste informazioni sono ampiamente fruibili in libri di testo e articoli scientifici già presenti in letteratura.^{1-4,7,8} Al contempo, abbiamo scelto di dedicare maggior spazio a tematiche di attuale dibattito scientifico in ambito veterinario e diretto rivolto clinico (come, ad esempio, la valutazione dei *pro e contra* delle varie strategie terapeutiche), al fine di produrre un testo che potesse coadiuvare concretamente i lettori nella gestione dei cani affetti da FA nella pratica clinica quotidiana, ottimizzando il loro riconoscimento, trattamento e *outcome* grazie a scelte mediche basate sull’attuale evidenza.

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Nell’uomo, il sistema di classificazione prevede la distinzione della FA in:

- di nuova insorgenza: comprende le forme di FA che sono documentate per la prima volta, indipendentemente dalla presenza di sintomi o dalla durata dell’episodio;
- parossistica: comprende le forme di FA che terminano spontaneamente, generalmente entro 7 giorni;
- persistente: comprende le forme di FA di durata uguale o superiore a 7 giorni ma che non si interrompono spontaneamente e che necessitano di interventi terapeutici per la loro conversione in ritmo sinusale;
- persistente di lunga durata: comprende le forme di FA che durano più di 1 anno;
- permanente: comprende le forme di FA nelle quali non sono stati effettuati tentativi di cardioversione o, se effettuati, non hanno avuto successo.⁹

Tale classificazione non viene solitamente applicata in medicina veterinaria in quanto, nella maggior parte dei cani, non è possibile individuare con esattezza il momento d’insorgenza della FA (in linea generale, in questa specie, i casi di FA parossistica risultano rari,¹⁰⁻¹² mentre la maggior parte dei soggetti manifesta un’alterazione del ritmo durevole nel tempo fino al momento del decesso^{3,13}). Nel cane, una classificazione più calzante è quella basata sulla distinzione in:

- FA “isolata” (FAI), in italiano definita anche “primitiva” o “idiopatica” e in inglese nota come “*lone atrial fibrillation*”: comprende i casi in cui le valutazioni diagnostiche non rivelano patologie cardiache conclamate o altri fattori predisponenti noti (come, ad esempio, l’ipotiroidismo^{14,15});
- FA “secondaria” (FAS), in inglese nota come “*second-*

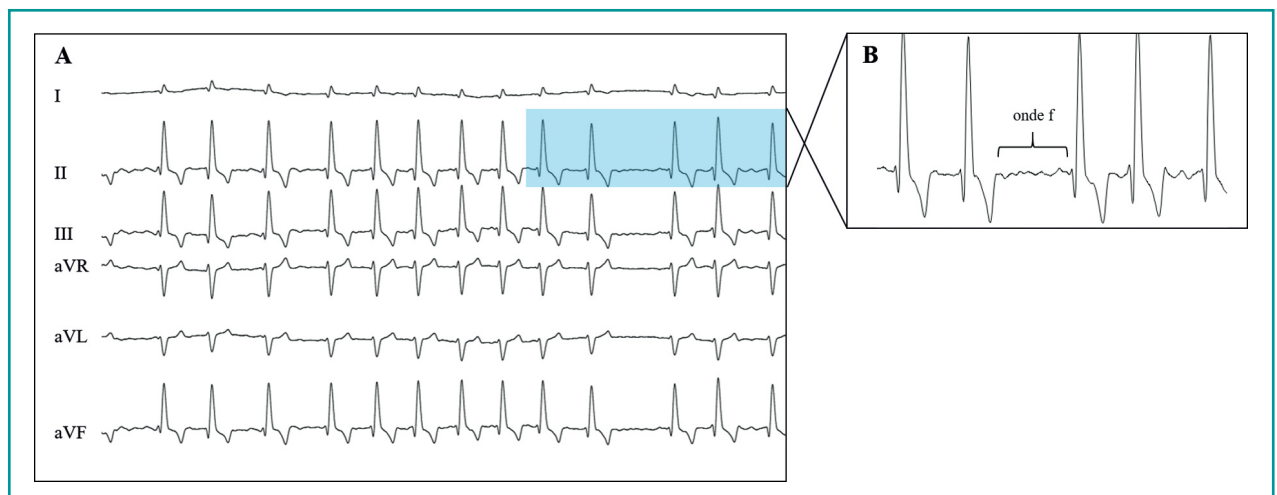


Figura 1 - A. Tracciato elettrocardiografico a 6 derivate ottenuto in un cane meticcio di grossa taglia affetto da fibrillazione atriale (ampiezza = 10 mm/mV; velocità = 50 mm/s). B. Zoom di una parte del tracciato elettrocardiografico. L’attività elettrica atriale caotica ed irregolare tipica di questa aritmia è espressa graficamente dalla presenza di fini oscillazioni della linea isoelettrica (onde f), caratterizzate da morfologia e voltaggio variabili, le quali risultano maggiormente apprezzabili in concomitanza degli intervalli R-R più lunghi. Da notare, inoltre, come tali ondulazioni sostituiscano le onde P sinusali (assenti in corso di fibrillazione atriale). Si notino anche le caratteristiche inerenti all’attivazione elettrica ventricolare. Quest’ultima risulta irregolare e rapida (intervalli R-R variabili tra un minimo di 250 ms e un massimo 480 ms; frequenza ventricolare corrispondente pari a 125-240 battiti/minuto). I complessi QRS mostrano morfologia, durata (60 ms) ed asse elettrico medio sul piano frontale (79°) nei limiti della norma.

dary atrial fibrillation”: comprende i casi in cui è evidente una cardiopatia sottostante.³

Tale distinzione non va intesa come un semplice formalismo tassonomico, ma risulta importante da un punto di vista clinico (in quanto i cani con FAI tendono a mostrare una frequenza cardiaca [FC] media minore e quadri clinici più lievi rispetto ai cani affetti da FAS) e terapeutico (in quanto i cani con FAI, al contrario di quelli affetti da FAS, possono rispondere in modo duraturo alla cardioversione elettrica).⁴

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI FA

La prevalenza della FA nella popolazione canina generale si aggira attorno allo 0.15%,⁵ con picchi del 33% qualora si prendano in considerazione solo i cani affetti da disturbi del ritmo cardiaco.¹⁶ Vari autori hanno inoltre mostrato come la prevalenza della FA risulti più alta nei cani adulti/anziani rispetto a quelli giovani e nei cani di taglia grande/gigante rispetto a quelli di piccola media/taglia.^{5,16} Ad esempio, la prevalenza dalla FA risulta solo dello 0.04% nei Barboncini nani e di quasi il 6% negli Irish Wolfhounds.¹⁶ L'associazione tra peso corporeo e FA dipende verosimilmente dal fatto che i cani più grandi hanno atri più grandi e, dunque, una superficie miocardica più propensa allo sviluppo e mantenimento dei rientri multipli alla base di questa aritmia.¹⁷ Ciò spiegherebbe anche perché la prevalenza della FA tende ad aumentare nei cani affetti da cardiopatie capaci di indurre dilatazione atriale, come ad esempio la degenerazione miomatosa mitralica (dall'inglese “*myxomatous mitral valve disease*” [MMVD]) e la cardiomiopatia dilatativa (dall'inglese “*dilated cardiomyopathy*” [DCM]).¹⁶⁻²² In linea con quest'ultima osservazione vi sono i dati di due studi recentemente pubblicati dal nostro gruppo di ricerca, uno condotto su 2194 cani affetti da MMVD²¹ e l'altro su 89 cani affetti da DCM.²² Questi studi hanno dimostrato che tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di FA vi è proprio l'incremento delle dimensioni atriali (sinistre nel caso della MMVD e DCM e sia sinistre che destre nel caso della DCM).^{21,22} Il nostro gruppo ha inoltre documentato un'associazione tra alterata funzione atriale e sviluppo di FA.²⁰ Nello specifico, in uno studio basato sulla valutazione ecocardiografica avanzata (mediante *speckle tracking echocardiography*) in cani affetti da MMVD con e senza FA, abbiamo dimostrato che la presenza di disfunzione atriale sinistra (intesa come un *peak atrial longitudinal strain* $\leq 28\%$) sia in grado di predire lo

sviluppo di FA in questa specie.²⁰ Ulteriori dati al riguardo sono stati forniti da un gruppo di ricerca inglese che ha valutato il ruolo dell'ecocardiografia in 42 cani affetti da varie cardiopatie, di cui la metà ha sviluppato FA nei 6 mesi successivi mentre la quota rimanente ha mantenuto un ritmo sinusale.²³ In questo studio, il *PA-TDI* (misura relativa all'accoppiamento elettromeccanico atriale sinistro basata sull'uso del *tissue Doppler imaging*) risultava il parametro ecocardiografico più accurato nel predire lo sviluppo di FA,²³ rimarcando ancora una volta il ruolo cruciale svolto dalle caratteristiche anatomico-funzionali dell'atrio sinistro. Tra i fattori predisponenti lo sviluppo di FA vanno infine contemplati anche quelli genetici. L'esempio più emblematico è quello dell'Irish Wolfhound, razza in cui è stata da poco documentata un'ereditarietà per la FA di tipo dominante.²⁴ A conclusione di questo paragrafo è importante sottolineare che quanto sin qui citato non vuole rappresentare una semplice lista di dati astratti, quanto piuttosto un prospetto di informazioni atte a guidare il medico veterinario nel considerare più o meno probabile la predisposizione allo sviluppo di FA a seconda del tipo di paziente gestito nella pratica clinica quotidiana.

FISIOPATOLOGIA

In corso di FA, l'attivazione elettrica ventricolare risulta tipicamente rapida e irregolare. La rapida attivazione inficia il riempimento dei ventricoli, in quanto riduce la durata della fase diastolica, con conseguente calo del precarico ventricolare. A sua volta, il ridotto precarico comporta un calo diretto della gittata sistolica.^{25,26} Va anche considerato il possibile contributo del fenomeno di Woodworth (o “*negative staircase*”), secondo il quale una frequenza cardiaca molto elevata può portare, in alcuni casi, ad un calo della funzione sistolica del paziente. Ciò dipende dal fatto che, ad elevate frequenze, si riduce il tempo necessario affinché il calcio intracellulare possa tornare all'interno del reticolo sarcoplasmatico (evento che fisiologicamente avviene durante la diastole e che risulta essenziale in vista della successiva sistole).²⁷ Inoltre, l'elevata frequenza riduce il tempo necessario affinché i canali di rilascio del calcio possano riattivarsi in vista del successivo evento cardiaco.²⁷ Questo comporta, dunque, un calo della disponibilità di calcio per l'apparato contrattile intracellulare e, quindi, della contrattilità.²⁷ Anche l'irregolarità dell'attivazione ventricolare può espletare degli effetti emodinamici deleteri, fino ad un vero e proprio calo della gittata cardiaca.²⁸ Sebbene le ragioni per cui ciò si manifesti sia nell'uomo che in modelli animali (tra cui quello canino) non siano ancora del tutto chiare, alcune osservazioni cliniche e indagini sperimentali hanno permesso di ipotizzare che tra i fenomeni coinvolti vi possa essere anche il meccanismo di Frank-Starling.^{28,29} Va

La prevalenza della fibrillazione atriale aumenta nei cani adulti/anziani, appartenenti a razze di taglia grande/gigante e affetti da cardiopatie associate a dilatazione atriale.

considerato che la rapida ed irregolare attivazione ventricolare tipica della FA comporta anche un aumento della pressione atriale e della pressione di incuneamento capillare, con conseguente predisposizione all'insufficienza cardiaca congestizia (dall'inglese "*congestive heart failure*" [CHF]).^{25,26} Nei pazienti affetti da FA, la gittata sistolica viene ulteriormente compromessa a causa della perdita del contributo al riempimento ventricolare da parte della contrazione atriale (che concorre fino al 15-20% della gittata cardiaca).^{25,26} Infine, il persistere di frequenze di attivazione ventricolare elevate può causare, nel tempo, un'ulteriore compromissione miocardica, nota col termine di "tachicardiomiopatia" (o "cardiomiopatia tachicardia-indotta").^{30,31} Tale fenomeno tende a svilupparsi in caso di FC media tipicamente >180 battiti/minuto nel corso di almeno 2-4 settimane a causa dell'instaurarsi di processi di varia natura, tra cui fenomeni di apoptosi e necrosi cellulare attiva con perdita di tessuto contrattile, fibrosi interstiziale e malallineamento delle fibre, ischemia per perfusione miocardica subottimale, deplezione delle riserve energetiche cellulari, alterazioni funzionali mitocondriali, modifiche della citoarchitettura dei cardiomiociti e alterata gestione del calcio intracellulare.^{30,31} È tuttavia importante sottolineare che, qualora la FA sia diagnostica tempestivamente e trattata adeguatamente, è possibile assistere ad un progressivo miglioramento della funzione sistolica, in quanto la tachicardiomiopatia, nelle fasi iniziali, risulta reversibile.³² Ancora una volta, dati apparentemente relegati alla sfera delle nozioni teoriche risultano invece essenziali per una corretta gestione dei pazienti affetti da FA. Difatti, quanto menzionato in questo paragrafo fa capire, ad esempio, perché una delle chiavi di volta nella gestione farmacologica della FA canina sia una tempestiva ed efficace riduzione della FC media.⁴

In corso di fibrillazione atriale secondaria, molti cani mostrano segni di insufficienza cardiaca congestizia e alcuni manifestano morte improvvisa; in questa specie risultano rarissime, invece, le complicazioni tromboemboliche.

SINTOMI CLINICI

I cani affetti da FAI possono risultare asintomatici, mentre i cani affetti da FAS di solito manifestano segni clinici evidenti, come letargia, intolleranza all'esercizio fisico, tachipnea, dispnea e sincopi.¹³ Tali sintomi sono spesso il risultato non solo di un'elevata FC media, ma anche della CHF che tipicamente si associa all'aritmia. Al riguardo, dati interessanti sono quelli forniti da una ricerca condotta su 220 cani affetti da CHF secondaria a

MMVD e DCM con e senza concomitante AF.³³ Nei cani affetti da MMVD, la prevalenza di segni di CHF destra variava da circa il 77% a circa il 7% a seconda che vi fosse o meno la FA. Allo stesso modo, nei cani affetti da DCM, la prevalenza dei segni di CHF destra variava da circa il 73% a circa il 41% a seconda che vi fosse o meno la FA.³³ Sulla base di questi risultati, è dunque possibile asserire che la presenza di FA incrementi significativamente il rischio di sviluppo di CHF a prescindere dal tipo di cardiopatia sottostante. Tali informazioni risultano utili da un punto di vista clinico, in quanto, ad esempio, possono ricordare ai medici veterinari di ricercare la possibile presenza di FA nei cani affetti da CHF, soprattutto se destra.

Nell'uomo, la FA si associa spesso a complicazioni tromboemboliche;^{9,34} al contrario, nel cane, si tratta di evenienze rare.^{15,35-37} Nello specifico, uno studio condotto su 121 cani affetti da FA ha documentato trombi intracardiaci solo nel 4% dei casi.³⁷ Ciò aiuta a comprendere perché, solitamente, il protocollo terapeutico dei cani affetti da FA non preveda la somministrazione di agenti antitrombotici.

Infine, va ricordato che la FA può aumentare il rischio di morte improvvisa, come dimostrato da uno studio riguardante l'*outcome* di 269 cani cardiopatici con e senza FA.³⁸ Nello specifico, il tasso di morte improvvisa del primo gruppo risultava circa tre volte maggiore rispetto a quello del secondo gruppo (circa 15% vs 5%).³⁸ Questo dato non solo rimarca l'entità dell'impatto clinico di tale aritmia, ma risulta anche utile per una migliore comunicazione con i proprietari in merito alle complicazioni che potrebbero verificarsi nei cani affetti.

TERAPIA

Gli approcci terapeutici in corso di FA possono essere distinti in quelli basati sul controllo del ritmo, il cui obiettivo è la cardioversione (ripristino del ritmo sinusale), e quelli basati sul controllo della frequenza, il cui obiettivo è il rallentamento della FC media senza cardioversione.^{4,39} Sia nell'uomo^{9,40,41} che nel cane,^{4,39} la decisione in merito alla strategia terapeutica da impostare viene adattata alle peculiarità di ciascun paziente, tenendo in considerazione sia la durata dell'aritmia che la presenza di cardiopatie sottostanti.

A) Controllo del ritmo

Il controllo del ritmo può essere ottenuto sia mediante cardioversione farmacologica che elettrica:

- cardioversione farmacologica (Tabella 1): nel cane sono utilizzate principalmente la lidocaina e l'amiodarone. L'impiego della lidocaina è limitato ai casi di FA su base vagale, tipo di FA raramente documenta in questa specie, ad esempio in corso di procedure anestesologiche/chirurgiche (anche a causa dell'effetto vagotoni-

co degli oppiacei).⁴²⁻⁴⁴ In questi casi, la somministrazione endovenosa di uno/due boli di lidocaina consente solitamente la cardioversione entro 90 secondi.^{39,42} Per quanto concerne l'amiodarone, questo può consentire la cardioversione sia dopo somministrazione orale⁴⁵ che endovenosa.³⁵ Al riguardo, però, vi sono dei limiti degni di nota. Nel caso della formulazione orale, il tasso di cardioversione atteso è relativamente basso.⁴⁵ Nel caso della formulazione endovenosa, invece, il problema riguarda il tipo di prodotto impiegato, in quanto quello maggiormente diffuso in passato si associava a frequenti reazioni avverse (di tipo simil-anafilattico a causa della presenza di polisorbato 80 e alcol benzilico),^{35,46,47} mentre quello di nuova formulazione (denominato "Nexterone" e clinicamente più sicuro in quanto privo delle summenzionate sostanze)⁴⁸ ha costi elevati e risulta di difficile reperimento in alcuni paesi;

- cardioversione elettrica: la metodica transtoracica mediante defibrillatore bifasico è una procedura relativamente semplice e di breve durata; più complessa invece l'esecuzione delle metodiche alternative descritte nel cane, come quella transesofagea e quella transvenosa.^{39,49-53} In tutti i casi, la necessità dell'anestesia generale aumenta inevitabilmente l'invasività della procedura. Ottenere la cardioversione mediante l'erogazione sincronizzata dello shock non è in genere difficile, la vera sfida sta nel mantenere il ritmo sinusale nel lungo periodo. Difatti, sulla base di uno studio

Il controllo del ritmo può essere di tipo farmacologico (ad esempio mediante lidocaina nei cani affetti da forme vagali) o elettrico (la cui efficacia è più duratura nei cani affetti da fibrillazione atriale isolata).

condotto su 39 cani affetti da FA trattati mediante cardioversione elettrica transtoracica, il tasso di cardioversione immediato è alto (circa il 92%) a prescindere dal tipo di paziente.⁴⁹ Tuttavia, l'aspettativa di mantenimento del ritmo sinusale risulta relativamente breve nei cani che sono stati sottoposti a cardioversione elettrica dopo molto tempo dalla diagnosi di FA (poiché in questi casi la FA ha avuto modo di istaurare un sostanziale rimodellamento elettrico atriale, creando così un substrato ideale per future recidive) e in quelli affetti da una cardiopatia sottostante (in quanto un cuore strutturalmente alterato è più propenso alla ricomparsa di FA rispetto a un cuore sano).^{49,50} Ad esempio, secondo uno studio condotto su 41 cani, la presenza di una cardiopatia sottostante si associa ad un tasso di recidiva di FA post-cardioversione elettrica del 50% entro 2 mesi, del 70% entro 3 mesi e di quasi il 100% entro 5 mesi.⁵⁰ Per queste ragioni, gli esperti raccomandano l'attuazione della cardioversione elettrica primariamente nei cani affetti da FAI, meglio ancora se di recente insorgenza.^{4,39} Nel caso si decida di attuare la cardioversione elettrica, diversi cardiologi con-

Tabella 1 - Farmaci antiaritmici più comunemente impiegati per il controllo del ritmo e della frequenza in corso di fibrillazione atriale nel cane.

Farmaco antiaritmico	Via di somministrazione	Dose*
Diltiazem	Orale (formulazione a rilascio prolungato) Endovenosa	2-4 mg/kg ogni 12 ore Bolo (lentamente nell'arco di 5 minuti): 0.05-0.25 mg/kg Infusione continua: 2-6 µg/kg/minuto
Digossina	Orale	0.0025-0.005 mg/kg ogni 12 ore
Amiodarone	Orale Endovenosa (nuova formulazione)	Dose di carico (solitamente per una settimana): 15 mg/kg ogni 12-24 ore Dose di mantenimento: 5-10 mg/kg ogni 24 ore Bolo (lentamente nell'arco di 10 minuti): 2 mg/kg Infusione continua: 0.8 mg/kg/ora per 6 ore, poi da ridurre a 0.4 mg/kg/ora
Sotalolo	Orale	1-3 mg/kg ogni 12 ore
Atenololo	Orale	0.2-1 mg/kg ogni 12 ore (da incrementare gradualmente secondo necessità)
Esmololo	Endovenosa	Bolo (lentamente): 200-300 µg/kg (ripetibile fino ad un dosaggio massimo di 500 µg/kg) Infusione continua: 50-200 µg/kg/minuto
Lidocaina [#]	Endovenosa	Bolo (lentamente): 2 mg/kg (ripetibile fino ad un dosaggio massimo di 8 mg/kg) Infusione continua: 25-80 µg/kg/minuto

*Si specifica che le dosi riportate vanno intese come indicazioni generali (basate su quanto descritto in precedenza in questa specie^{1,4,39,48,55,57,64}) da adattare di volta in volta sulla base delle specifiche esigenze e caratteristiche di ciascun paziente.
[#]Da impiegarsi esclusivamente nel caso in cui si sospetti una fibrillazione atriale su base vagale.

sigliano il pretrattamento con amiodarone (2-3 settimane prima della procedura) per ridurre i rischi di recidiva.^{4,49} Inoltre, può essere utile il monitoraggio della concentrazione sierica di potassio e magnesio del paziente e la correzione di eventuali stati di ipokaliemia e ipomagnesiemia prima dell'induzione dell'anestesia generale.^{49,50,54}

A) Controllo della frequenza

Le molecole tradizionalmente citate nei testi veterinari per tale finalità includono i β -bloccanti, i bloccanti dei canali del potassio, la digossina e il diltiazem (Tabella 1).^{1,4,39}

- β -bloccanti: includono sia molecole ad uso orale (*in primis* l'atenololo) che ad uso endovenoso (come l'esmololo).^{1,4,55} Molti cardiologi non considerano tali molecole come agenti di prima scelta, soprattutto nel caso della FAS associata a cardiopatie in stadio avanzato.⁴ Il motivo è che, sebbene queste molecole possano effettivamente aiutare a controllare la FC media rallentando la conduzione atrioventricolare, la loro azione inotropica negativa potrebbe compromettere ulteriormente l'assetto emodinamico del paziente (soprattutto nei cani affetti da disfunzione sistolica), favorendo lo sviluppo di ipotensione.⁵⁶ Inoltre, i β -bloccanti non selettivi potrebbero aggravare il quadro respiratorio mediante broncocostrizione (evento particolarmente pericoloso in corso di CHF);⁵⁶

I β -bloccanti e i bloccanti dei canali del potassio non rappresentano generalmente farmaci di prima scelta per il controllo della frequenza nei cani affetti da fibrillazione atriale secondaria, soprattutto se usati come monoterapia.

- bloccanti dei canali del potassio: le molecole maggiormente impiegate includono il sotalolo e l'amiodarone.^{1,4,38,45,47,57} Entrambi i farmaci hanno un'azione mista caratterizzata dall'associazione del blocco dei canali del potassio e quella β -bloccante (nel caso dell'amiodarone coesiste anche il blocco dei canali del sodio e del calcio).⁵⁸ Come diretta conseguenza, sia il sotalolo che l'amiodarone sono in grado di ridurre la frequenza di stimolazione ventricolare, sebbene in modo limitato rispetto ad altre molecole.^{4,45} Va anche considerato che l'uso di queste molecole può associarsi a possibili effetti avversi: nel caso del sotalolo, questi sono generalmente associati all'azione β -bloccante (ovvero, possibile peggioramento della funzione sistolica e ipotensione);^{57,59,60} invece, nel caso dell'amiodarone, includono primariamente lo sviluppo di danno epatico, citopenie e disfunzione tiroidea (ragion per cui, durante la somministrazione di tale farmaco, si raccomandano controlli clinico-patologici regolari).^{47,57,58,61-}

⁶³ La possibilità che si manifestino effetti avversi associata al parziale controllo della FC media spiega perché queste molecole solitamente non rappresentano agenti di prima scelta in corso di FAS canina, soprattutto se impiegate come monoterapia;

- diltiazem e digossina: il diltiazem è un bloccante dei canali del calcio non-diidropiridinico che esplica un'azione primariamente cronotropa e dromotropa negativa.⁵⁸ È dunque in grado di rallentare la propagazione del potenziale d'azione attraverso il nodo atrioventricolare, riducendo significativamente il numero di depolarizzazioni ventricolari.⁵⁸ Tale farmaco risulta non solo utile, ma anche sicuro nei cani, in quanto non sembrerebbe avere effetti rilevanti sul tono vascolare e sulla funzione sistolica.⁶⁴ Pertanto, a differenza di altre molecole, può essere generalmente impiegato con un certo margine di sicurezza anche nei cani affetti da cardiopatie a fenotipo ipocinetico o CHF.⁴ Un ulteriore vantaggio offerto da tale molecola è che può essere somministrata anche per via endovenosa in caso d'emergenza.^{1,4,65} La digossina è un farmaco dal meccanismo d'azione complesso, variabile in base alla dose prescritta: a dosi basse ha un effetto principalmente vagotonico (stimolazione dei recettori muscarinici M_2), con conseguente prolungamento del periodo refrattario del nodo atrioventricolare e calo della frequenza di stimolazione ventricolare; invece, a dosi maggiori, blocca la pompa Na^+/K^+ ATP-dipendente, evento che a sua volta attiva lo scambiatore Na^+-Ca^{2+} con incremento dell'ingresso di calcio all'interno del cardiomiocita.⁶⁵ Anche se quest'ultimo evento potrebbe essere inteso come apparente beneficio (in quanto associato ad un certo effetto inotropo positivo), un'eccessiva quota di calcio intracellulare può favorire l'insorgenza di aritmie ventricolari.⁴ Ciò spiega perché diversi cardiologi tendono a sconsigliare, laddove possibile, l'uso di dosi di digossina particolarmente elevate. Dosi alte possono predisporre inoltre all'intossicazione digitalica, condizione associata alla comparsa di sintomi di carattere primariamente gastroenterico (anoressia, vomito e diarrea)⁴ particolarmente pericolosi in pazienti fragili come i cani affetti da FAS (in quanto possono predisporli ad eccessiva disidratazione e danno renale). È importante considerare che molti di questi cani soffrono di concomitante CHF e che, dunque, sono spesso trattati anche con diuretici d'ansa.^{38,66-68} All'atto pratico, tale considerazione è rilevante poiché la contestuale terapia diuretica può, in alcuni casi, ulteriormente incrementare il rischio d'intossicazione digitalica. Difatti, i diuretici d'ansa, soprattutto se usati a dosi elevate, possono indurre ipokaliemia (incrementando la perdita di potassio con le urine).^{69,70} Poiché la digossina normalmente si lega alla pompa Na^+/K^+ ATP-dipendente

Il diltiazem è un farmaco generalmente sicuro nel cane, mentre la digossina può causare effetti indesiderati, soprattutto quando impiegata a dosaggi elevati e in pazienti ipokaliemici.

a livello dello stesso sito utilizzato dal potassio, l'ipokaliemia documentabile in diversi pazienti cardiopatici⁷¹ può esasperare l'interazione tra la digossina e tale sito d'azione (favorendo così l'intossicazione digitalica),⁷² soprattutto nei cani trattati con alte dosi di digossina (dosi che non infrequentemente si è costretti a prescrivere qualora si scelga di trattare la FA solo con questa molecola, in quanto in caso di monoterapia sono generalmente necessari dosaggi imponenti per ottenere un certo controllo della FC media). Per monitorare il paziente e prevenire/riconoscere per tempo l'intossicazione digitalica, può essere utile monitorare la concentrazione sierica della digossina 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia (misurandola 6-8 ore dopo la somministrazione del farmaco e valutando se sia entro o oltre l'intervallo di riferimento).⁴ A prescindere da tale misurazione, il modo ideale per mantenere dosaggi di digossina contenuti, ridurre il rischio di possibili effetti avversi e al contempo ottenere un controllo ottimale della FC media è quello di associarla al diltiazem, in quanto l'azione sinergica delle due mo-

lecole permette di impiegarle con successo anche a dosaggi non massimali. Il beneficio garantito dalla combinazione di diltiazem e digossina è confermato da diverse pubblicazioni. Ad esempio, uno studio condotto su 18 cani affetti da FAS trattati con monoterapia a base di diltiazem, monoterapia a base di digossina e duplice terapia (ovvero, diltiazem + digossina) ha dimostrato che la duplice terapia consente un calo della FC media migliore (mediana 126 battiti/minuto) rispetto ad entrambi i tipi di monoterapia (mediana pari a circa 160 battiti/minuto).⁶⁶ Inoltre, la duplice terapia consente di mantenere la FC media <140 battiti/minuto per il 60% della giornata, mentre i due tipi di monoterapia solo per il 12% (Figura 2).⁶⁶ Successivamente, uno studio condotto su cani affetti da MMVD complicata da CHF e FA ha documentato tempi mediani di sopravvivenza maggiori nei soggetti trattati con duplice terapia rispetto a quelli trattati con monoterapia a base di diltiazem (130 giorni vs 35 giorni).⁶⁷ Inoltre, in uno studio condotto dal nostro gruppo di ricerca, è stato osservato un tempo mediano di sopravvivenza maggiore nel caso della duplice terapia rispetto alla monoterapia a base di digossina (359 giorni vs 212 giorni) nei cani affetti da FAS associata a MMVD e DCM.⁶⁸ Per queste ragioni, molti cardiologi veterinari attualmente considera-

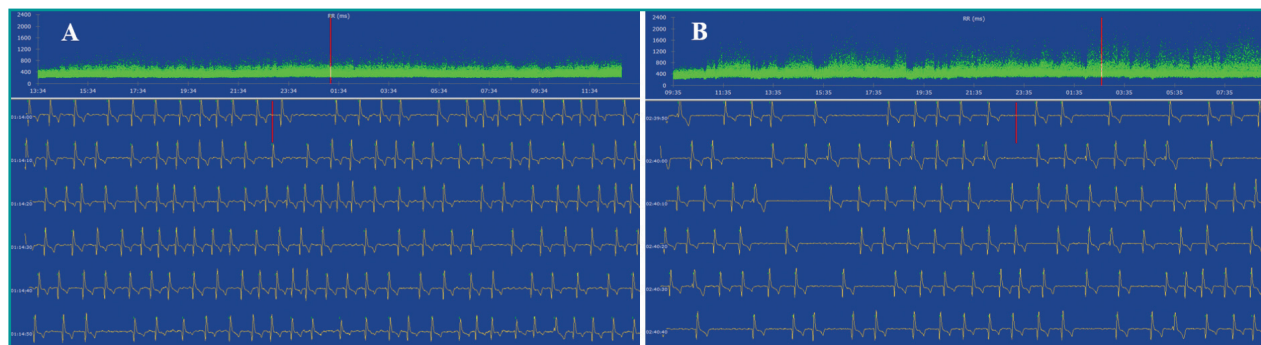


Figura 2 - Monitoraggio Holter ottenuto in un cane Pastore Tedesco affetto da fibrillazione atriale secondaria a degenerazione miasmatica mitralica in stadio C secondo il sistema di classificazione proposto dall'*American College of Veterinary Internal Medicine*, prima (A) e dopo (B) l'ottimizzazione della terapia antiaritmica. Nella sezione inferiore di ciascuna immagine è possibile osservare parte del tracciato elettrocardiografico, mentre nella sezione superiore è presente il tacogramma relativo alle 24 ore di monitoraggio. Sull'asse delle X sono riportate le ore di registrazione, mentre sull'asse delle Y la durata degli intervalli R-R dei singoli battiti misurata in millisecondi. Ad ogni intervallo di accoppiamento corrisponde un punto nel tacogramma. In tale contesto, dunque, una fase di bradicardia genera un insieme di punti nella porzione superiore del tacogramma (banda di intervalli R-R più lunghi), mentre una fase di tachicardia genera un addensamento dei punti nella porzione inferiore (banda di intervalli R-R più brevi). Va inoltre considerato che ogni punto presente sul tacogramma viene identificato con una colorazione differente a seconda del complesso in questione. Nel caso del software qui impiegato, a complessi caratterizzati da QRS stretti (≤ 70 ms) corrispondono punti verdi, mentre a complessi caratterizzati da QRS larghi (> 70 ms, come nel caso dei complessi ectopici prematuri ventricolari) corrispondono punti rossi. La banda rossa presente sia nel tacogramma che nel tracciato elettrocardiografico permette di identificare la corrispondente fase temporale in esame. A. Al momento dell'acquisizione del primo monitoraggio Holter, il cane era trattato solamente mediante diltiazem a rilascio prolungato (3 mg/kg q12h). In questa fase la frequenza cardiaca (FC) media non risultava bene controllata, in quanto pari a 177 battiti/minuto. Ciò era attestato graficamente anche dal tacogramma, il quale mostrava dei punti verdi costantemente concentrati nella porzione inferiore del tacogramma. L'assenza di punti rossi dimostrava l'assenza di concomitanti aritmie ventricolari. Canale = X; ampiezza = 10 mm/mV; velocità = 50.9. B. Monitoraggio Holter di controllo eseguito dopo aver integrato il protocollo terapeutico con la prescrizione di digossina (0.003 mg/kg q12h). In questa fase la FC media era pari a 125 battiti/minuto. Si noti come il calo della FC media fosse espresso graficamente nel tacogramma sotto forma di dispersione dei punti verdi verso l'alto e nel tracciato elettrocardiografico come prolungamento degli intervalli R-R. Canale = X; ampiezza = 10 mm/mV; velocità = 50.9.

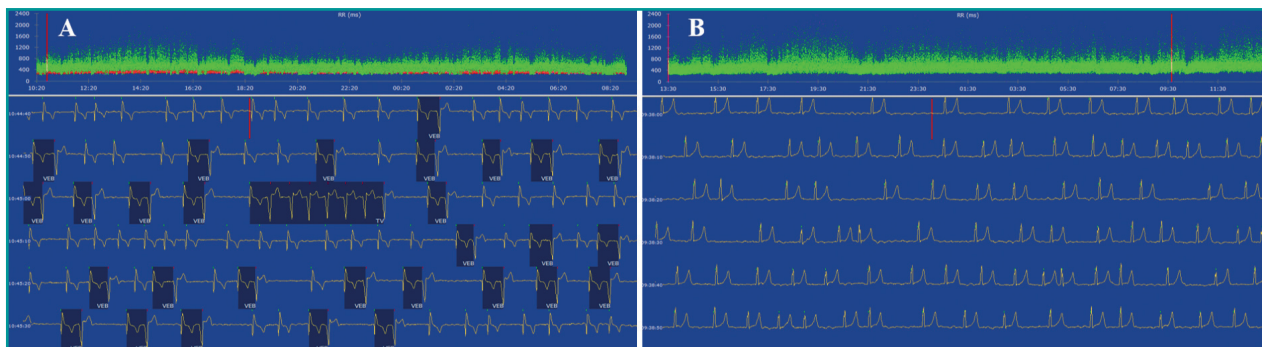


Figura 3 - Monitoraggio Holter ottenuto in un cane American Staffordshire Terrier affetto da fibrillazione atriale secondaria a degenerazione mixomatosa mitralica in stadio C secondo il sistema di classificazione proposto dall'*American College of Veterinary Internal Medicine* ed associata a concomitanti aritmie ventricolari, prima (A) e dopo (B) l'ottimizzazione della terapia antiaritmica. Come nella figura precedente, anche in questo caso è possibile apprezzare nella sezione superiore del tacogramma, mentre in quella inferiore il tracciato elettrocardiografico. L'interpretazione del tacogramma segue le regole riportate nella legenda della Figura 3. A. Al momento dell'acquisizione del primo monitoraggio Holter, il cane era trattato mediante diltiazem a rilascio prolungato (2 mg/kg q12h) e digossina (0.002 mg/kg q12h). In questa fase la frequenza cardiaca (FC) media era pari a 145 battiti/minuto. L'alta densità di punti rossi nella parte inferiore del tacogramma indicava la presenza di numerosi complessi ectopici prematuri ventricolari, come d'altronde evidenziato anche dal tracciato elettrocardiografico sottostante (numero complessivo nelle 24 ore: 22426; percentuale di complessi ectopici sul numero di complessi totali registrati: 13%). Da notare che le ectopie si organizzavano anche in lembi di tachicardia ventricolare. Canale = Y; ampiezza = 10 mm/mV; velocità = 50.9 mm/s B. Monitoraggio Holter di controllo eseguito dopo aver addizionato al summenzionato protocollo terapeutico l'amiodarone (dose di mantenimento: 8 mg/kg q24h). In questa fase la FC media era pari a 111 battiti/minuto. Si noti come il calo della FC media fosse espresso graficamente nel tacogramma sotto forma di dispersione dei punti verdi verso l'alto e nel tracciato elettrocardiografico come prolungamento degli intervalli R-R. Da notare anche la quasi totale assenza di punti rossi nella parte inferiore del tacogramma, ad indicare l'ottimo controllo delle aritmie ventricolari. Queste ultime risultavano, difatti, migliorate sia in termini di quantità (numero complessivo nelle 24 ore: 145; percentuale di complessi ectopici sul numero di complessi totali registrati: <1%) che di grado d'organizzazione (tutte le ectopie risultavano isolate, ad eccezione di una sola coppia). Canale = X; ampiezza = 10 mm/mV; velocità = 50.9. VEB: ventricular ectopic beats; TV: tachicardia ventricolare.

L'associazione di diltiazem e digossina consente di ottenere risultati clinici superiori rispetto alla monoterapia a base di diltiazem o digossina.

no la somministrazione della duplice terapia a base di diltiazem e digossina come l'opzione farmacologica di prima scelta nella maggior parte dei cani affetti da FAS;^{1,4,38,66-68,73} al contrario, sulla base dei dati scientifici attualmente disponibili, la monoterapia a base di diltiazem o digossina rappresenta una strategia di seconda scelta. Un'ultima considerazione va fatta in merito alla gestione dei cani affetti da FA e concomitanti aritmie ventricolari emodinamicamente rilevanti (Figura 3). Alcuni cardiologi veterinari tendono ad aggiungere a diltiazem e digossina anche un agente bloccante i canali del potassio (*in primis* l'amiodarone), altri invece preferiscono sospendere la digossina (data la sua azione favorente le aritmie ventricolari) proseguendo solamente con il diltiazem e un bloccante dei canali del potassio; assolutamente infrequente, invece, l'associazione di più di tre antiaritmici.^{4,38} Sono molto rari, infatti, i cani in cui si giunge progressivamente ad una quadrupla terapia.³⁸ È comunque essenziale ricordare che ogni antiaritmico si associa a possibili effetti avversi; dunque, l'associazione di molteplici mo-

lecole richiede grande esperienza, assoluta cautela e controlli regolari del paziente.

MONITORAGGIO DELL'EFFICACIA TERAPEUTICA E PROGNOSI

La prognosi dei cani affetti da FAI è certamente migliore di quella dei cani affetti da FAS.¹³ Nel caso della FAS, la riduzione della FC media gioca un ruolo cardine in termini prognostici: tanto più importante è questo calo, tanto migliori sono le prospettive di sopravvivenza. Basti pensare che, in uno studio condotto su cani affetti da MMVD complicata da FA, il tempo mediano di sopravvivenza passava da 161 giorni a solo 71 giorni a seconda che la FC media fosse inferiore o maggiore a 160 battiti/minuto.⁶⁷ In un altro studio, il tempo mediano di sopravvivenza di cani affetti da cardiopatie di varia natura associate a FA passava da 1037 giorni a soli 105 giorni a seconda che la FC media fosse inferiore o uguale/superiore a 125 battiti/minuto.⁷⁴ La valenza di quest'ultimo *cut-off* è stata ulteriormente confermata da un

La prognosi dei cani affetti da fibrillazione atriale secondaria migliora significativamente qualora la frequenza cardiaca media scenda al di sotto dei 125 battiti/minuto dopo l'inizio della terapia antiaritmica.

recente studio condotto su 60 cani affetti da FAS associata a diverse cardiopatie; difatti, in questa popolazione, il tempo mediano di sopravvivenza passava da 608 giorni a soli 33 giorni a seconda che la FC media fosse uguale/inferiore o superiore a 125 battiti/minuto.⁷⁵ Si può dunque concludere che la prognosi dei cani affetti da FAS dipenda primariamente dall'efficacia nel controllo della FC media e che l'obiettivo ideale da conseguire sia una FC media entro i 125 battiti/minuto. Il fatto che i cani mostrino decorsi più favorevoli qualora si raggiungano frequenze cardiache prossime ai 100 battiti/minuto non è del tutto sorprendente, soprattutto se si tiene in considerazione che la FC media documentata mediante Holter nei cani sani varia da circa 60 a 100 battiti/minuto.⁷⁶⁻⁷⁹ In quest'ottica, quindi, si può asserire che l'aumentata sopravvivenza dipenda dal fatto che l'adeguata terapia antiaritmica aiuti a "normalizzare", per quanto possibile, la FC media del paziente (migliorando così il suo assetto emodinamico). Va tuttavia considerato che, in alcuni pazienti, certi fattori potrebbero limitare le *chances* di successo come, ad esempio, una pressione bassa o un aumento delle dimensioni atriali sinistre e dei valori di proteina C reattiva al momento della diagnosi di FA (tutte manifestazioni di un quadro cardiologico particolarmente avanzato).⁷⁵

Data l'importanza prognostica del calo della FC media post-terapia, è essenziale monitorare tale parametro in

Il monitoraggio Holter di 24 ore rappresenta la metodica migliore per monitorare la risposta alla terapia antiaritmica ed oggettivare in modo adeguato la frequenza cardiaca media del paziente.

modo preciso. A differenza di quanto si potesse ipotizzare in passato, né l'auscultazione cardiaca né la valutazione elettrocardiografica condotte nell'arco di alcuni secondi/minuti sono in grado di fornire informazioni idonee in merito alla FC media del paziente.^{80,81} Al contrario, l'indagine diagnostica ideale per questa finalità è il monitoraggio Holter di 24 ore^{66,67,74,75,81} (mentre, sulla base di un recente studio, l'estensione della durata del monitoraggio Holter, arrivando a 48 ore, non sembrerebbe offrire vantaggi rilevanti in questi pazienti).⁸²

CONCLUSIONI

Nel corso degli anni, sono incrementate le nozioni riguardanti i fattori di rischio per lo sviluppo di FA e i fattori prognostici dei cani affetti. Parallelamente sono evolute le indicazioni per il trattamento e il monitoraggio di questa aritmia. Un approccio medico basato su un'approfondita conoscenza dell'attuale evidenza scientifica può garantire ai cani affetti da FA prospettive di sopravvivenza sempre maggiori.

PUNTI CHIAVE

- La conoscenza delle caratteristiche epidemiologiche e delle conseguenze fisiopatologiche della fibrillazione è fondamentale per intraprendere un percorso diagnostico e terapeutico adeguato.
- Nei cani affetti da fibrillazione atriale isolata, il controllo del ritmo mediante cardioversione elettrica transtoracica rappresenta una valida opzione terapeutica.
- Nella maggior parte dei cani affetti da fibrillazione atriale secondaria, l'associazione di diltiazem e digossina rappresenta l'opzione farmacologica di prima scelta.
- Il monitoraggio Holter di 24 ore è essenziale per un corretto monitoraggio della risposta alla terapia antiaritmica.
- Nei cani affetti da fibrillazione atriale secondaria, la riduzione della frequenza cardiaca media giornaliera (idealmente ≤ 125 battiti/minuto) rappresenta il principale *target* terapeutico della terapia antiaritmica.

Atrial fibrillation in dogs: an old foe, new evidences

Summary

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common tachyarrhythmias in dogs and has been recognized in this species for almost a century. Over the years, numerous studies have been conducted on this topic, contributing to a better understanding of this «old foe.» Nevertheless, managing dogs with AF is still challenging for veterinarians, especially considering the different types of AF encountered in clinical practice and various cardiac diseases associated with this arrhythmia. Therefore, the purpose of this article is to share updated scientific data to support veterinarians in recognizing and treating dogs affected by AF. For this purpose, the risk factors for the development of the arrhythmia, different treatment strategies, ways of monitoring affected dogs during therapy, and prognostic factors associated with AF have been extensively described. The hope is that an evidence-based approach to this tachyarrhythmia can ensure increasingly longer survival times for affected dogs.

BIBLIOGRAFIA

1. Pariaut R, Santilli RA, Moïse NS. Supraventricular tachyarrhythmias in dogs. In: Bonagura JD, Twedt DC. Eds. *Current Veterinary Therapy XV*. Eds. St. Louis: Elsevier Saunders, 2014, pp. 737-744.
2. Santilli RA, Moïse NS, Pariaut R, *et al.* Supraventricular tachycardias. In: Santilli RA, Moïse NS, Pariaut R, Perego M. Eds. *Electrocardiography of the Dog and Cat - Diagnosis of Arrhythmia*. 2nd ed. Milan: Edra, 2018, pp. 145-187.
3. Pedro B, Fontes-Sousa AP, Gelzer AR. Canine atrial fibrillation: pathophysiology, epidemiology and classification. *Veterinary Journal* 265:105548, 2020.
4. Pedro B, Fontes-Sousa AP, Gelzer AR. Diagnosis and management of canine atrial fibrillation. *Veterinary Journal* 265:105549, 2020.
5. Noszczyk-Nowak A, Michalek M, Kaluza E, *et al.* Prevalence of arrhythmias in dogs examined between 2008 and 2014. *Journal of Veterinary Research* 61:103-110, 2017.
6. Hellemans A, Schittekatte M, Covents M, *et al.* Diagnosis and management of arrhythmias in dogs: A cross-sectional online survey among Flemish veterinary practitioners. *Veterinary Records Open* 9:e35, 2022.
7. Heijman J, Voigt N, Nattel S, *et al.* Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circulatory Research* 114:1483-1499, 2014.
8. Ioannidis P, Zografos T, Christoforatu E, *et al.* The electrophysiology of atrial fibrillation: from basic mechanisms to catheter ablation. *Cardiology Research and Practice* 2021:4109269, 2021.
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* 42:373-498, 2021.
10. Porteiro Vázquez DM, Perego M, Santos L, *et al.* Paroxysmal atrial fibrillation in seven dogs with presumed neurally-mediated syncope. *Journal of Veterinary Cardiology* 18:1-9, 2016.
11. Hornsey SJ, Carr AP, Loewen JM. Paroxysmal atrial fibrillation in a dog that was presented for neck wounds. *Canadian Veterinary Journal* 62:32-36, 2021.
12. Romito G, Summerfield N, Baron Toaldo M. Presumptive vagally-mediated atrial flutter in a dog. *Journal of Veterinary Cardiology* 39:46-50, 2022.
13. Menaut P, Bélanger MC, Beauchamp G, *et al.* Atrial fibrillation in dogs with and without structural or functional cardiac disease: A retrospective study of 109 cases. *Journal of Veterinary Cardiology* 7:75-83, 2005.
14. Gerritsen RJ, van den Brom WE, Stokhof AA. Relationship between atrial fibrillation and primary hypothyroidism in the dog. *Veterinary Quarterly* 18:49-51, 1996.
15. Chow B, French A. Conversion of atrial fibrillation after levothyroxine in a dog with hypothyroidism and arterial thromboembolism. *Journal of Small Animal Practice* 55:278-282, 2014.
16. Westling J, Westling W, Pyle. Epidemiology of atrial fibrillation in the dog. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 6:151-154, 2008.
17. Guglielmini C, Chetboul V, Pietra M, *et al.* Influence of left atrial enlargement and body weight on the development of atrial fibrillation: retrospective study on 205 dogs. *Veterinary Journal* 160:235-241, 2000.
18. Patterson DF, Detweiler DK, Hubben K, *et al.* Spontaneous abnormal cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the dog. A clinical and pathologic study of 3,000 dogs. *American Journal of Veterinary Research* 22:355-369, 1961.
19. Bohn F. Atrial fibrillation in dogs. *British Veterinary Journal* 127:485-496, 1971.
20. Baron Toaldo M, Mazzoldi C, Romito G, *et al.* Echocardiographic predictors of first onset of atrial fibrillation in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34:1787-1793, 2020.
21. Guglielmini C, Goncalves Sousa M, Baron Toaldo M, *et al.* Prevalence and risk factors for atrial fibrillation in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34:2223-2231, 2020.
22. Guglielmini C, Valente C, Romito G, *et al.* Risk factors for atrial fibrillation in dogs with dilated cardiomyopathy. *Frontiers in Veterinary Sciences* 10:1183689, 2023.
23. Neves J, Pedro B, Christley R, *et al.* Usefulness of pulsed-wave tissue Doppler imaging at the mitral annulus for prediction of new-onset atrial fibrillation in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 20:425-437, 2018.
24. Fousse SL, Tyrrell WD, Dentino ME, *et al.* Pedigree analysis of atrial fibrillation in Irish wolfhounds supports a high heritability with a dominant mode of inheritance. *Canine Genetics and Epidemiology* 6:11, 2019.
25. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *American Journal of Cardiology* 91:2D-8D, 2003.
26. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, *et al.* Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 124:2264-2274, 2011.
27. Katz AM. Regulation of cardiac muscle performance. In: Katz AM. Ed. *Physiology of the heart*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp. 266-293.
28. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, *et al.* Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 30:1039-1045, 1997.
29. Naito M, David D, Michelson EL, *et al.* The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *American Heart Journal* 106:284-291, 1983.
30. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, *et al.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *Journal of the American College of Cardiology* 29:709-715, 1997.
31. Umama E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *American Journal of Medicine* 114:51-55, 2003.
32. Wright KN, Connor CE, Irvin HM, *et al.* Atrioventricular accessory pathways in 89 dogs: Clinical features and outcome after radiofrequency catheter ablation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:1517-1529, 2018.
33. Ward J, Ware W, Viall A. Association between atrial fibrillation and right-sided manifestations of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease or dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology* 21:18-27, 2019.
34. Galal Azzam HA. Thrombogenesis in atrial fibrillation. In: Liu T. Ed. *Atrial Fibrillation - Mechanisms and Treatment*. IntechOpen, 2013, pp.127-151.
35. Oyama MA, Prosek R. Acute conversion of atrial fibrillation in two dogs by intravenous amiodarone administration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20:1224-1227, 2006.
36. Usechak PJ, Bright JM, Day TK. Thrombotic complications associated with atrial fibrillation in three dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 14:453-458, 2012.
37. Heseltine L, Love BA, McAulay G, *et al.* A retrospective multi-centre study investigating evidence of thrombosis in dogs diagnosed with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33:1076-1077, 2019.
38. Borgeat K, Pack M, Harris J, *et al.* Prevalence of sudden cardiac death in dogs with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:2588-2595, 2021.
39. Pariaut R. Atrial fibrillation: current therapies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 47:977-988, 2017.
40. Wyse DG, Slee A, Epstein AE, *et al.* Alternative endpoints for mortality in studies of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study experience. *Heart Rhythm* 1:531-537, 2004.
41. Ahmed M, Belley-Coté EP, Qiu Y, *et al.* Rhythm vs. Rate Control in patients with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine* 12:4534, 2023.
42. Moïse NS, Pariaut R, Gelzer AR, *et al.* Cardioversion with lidocaine of vagally associated atrial fibrillation in two dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 7:143-148, 2005.
43. Pariaut R, Moïse NS, Koetje BD, *et al.* Lidocaine converts acute vagally associated atrial fibrillation to sinus rhythm in German Shepherd dogs with inherited arrhythmias. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:1274-1282, 2008.
44. Seo J, Spalla I, Porteiro Vázquez DM, *et al.* Rhythm disturbances associated with lidocaine administration in four dogs with supraventricular ta-

- chyarrhythmias. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 32:106-112, 2022.
45. Saunders AB, Miller MW, Gordon SG, *et al.* Oral amiodarone therapy in dogs with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20:921-926, 2006.
 46. Cober RE, Schober KE, Hildebrandt N, *et al.* Adverse effects of intravenous amiodarone in 5 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:657-661, 2009.
 47. Pedro B, Lopez-Alvarez J, Fonfara S, *et al.* Retrospective evaluation of the use of amiodarone in dogs with arrhythmias (from 2003 to 2010). *Journal of Small Animal Practice* 53:19-26, 2012.
 48. Levy NA, Koenigshof AM, Sanders RA. Retrospective evaluation of intravenous premixed amiodarone use and adverse effects in dogs (17 cases: 2011-2014). *Journal of Veterinary Cardiology* 18:10-14, 2016.
 49. Bright JM, Martin JM, Mama K. A retrospective evaluation of transthoracic biphasic electrical cardioversion for atrial fibrillation in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 7:85-96, 2005.
 50. Bright JM, zumBrunnen J. Chronicity of atrial fibrillation affects duration of sinus rhythm after transthoracic cardioversion of dogs with naturally occurring atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:114-119, 2008.
 51. Estrada AH, Pariaut R, Moise NS. Avoiding medical error during electrical cardioversion of atrial fibrillation: prevention of unsynchronized shock delivery. *Journal of Veterinary Cardiology* 11:137-139, 2009.
 52. Sanders RA, Ralph AG, Olivier NB. Cardioversion of atrial fibrillation in a dog with structural heart disease using an esophageal-right atrial lead configuration. *Journal of Veterinary Cardiology* 16:277-281, 2014.
 53. Jung SW, Newhard DK, Harrelson K. Transvenous electrical cardioversion of atrial fibrillation in two dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 19:175-181, 2017.
 54. Sultan A, Steven D, Rostock T, *et al.* Intravenous administration of magnesium and potassium solution lowers energy levels and increases success rates electrically cardioverting atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 23:54-59, 2012.
 55. Verschoor-Kirss M, Rozanski E, Rush JE. Use of esmolol for control of tachycardia in 28 dogs and cats (2003-2020). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 32:243-248, 2022.
 56. Opie LH. B-blocking agents. In: Opie LH, Gersh BJ. Eds. *Drugs for the heart*. 8th ed. Elsevier Philadelphia: Saunders, 2013, pp. 1-37.
 57. Romito G, Gemma N, Dondi F, *et al.* Clinical efficacy and tolerability of oral amiodarone and sotalol in dogs with tachyarrhythmias. 33th ECVIM-CA Congress, Barcelona, 22th September 2023.
 58. Nattel S, Gersh JB, Opie LH. Antiarrhythmic drugs and strategies. In: Opie LH, Gersh BJ. Eds. *Drugs for the heart*. 8th ed. Elsevier Philadelphia: Saunders, 2013, pp. 272-331.
 59. Visser LC, Kaplan JL, Nishimura S, *et al.* Acute echocardiographic effects of sotalol on ventricular systolic function in dogs with ventricular arrhythmias. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:1299-1307, 2018.
 60. Treseder JR, LeBlanc NL, Scollan KF. Inotropic and chronotropic effects of sotalol in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 25:14-24, 2019.
 61. Calvert CA, Sammarco C, Pickus C. Positive Coombs' test results in two dogs treated with amiodarone. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216:1933-1936, 2000.
 62. Jacobs G, Calvert C, Kraus M. Hepatopathy in 4 dogs treated with amiodarone. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14:96-99, 2000.
 63. Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, *et al.* Toxicity in Doberman Pinschers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996-2005). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:1-6, 2009.
 64. Whitehouse WH, Thomason JD, Thompson-Butler DA, *et al.* A clinically utilized intravenous continuous rate infusion of diltiazem does not significantly decrease systolic function in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 84:ajvr.22.09.0158, 2023.
 65. Santilli R, Perego M. Terapia farmacologica ed elettrica delle aritmie. In: Santilli RA, Bussadori C, Borgarelli M. Eds. *Manuale di cardiologia del cane e del gatto*. Milano: Elsevier, 2012, pp. 325-356.
 66. Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M, *et al.* Combination therapy with digoxin and diltiazem controls ventricular rate in chronic atrial fibrillation in dogs better than digoxin or diltiazem monotherapy: a randomized crossover study in 18 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23:499-508, 2009.
 67. Jung SW, Sun W, Griffiths LG, *et al.* Atrial fibrillation as a prognostic indicator in medium to large-sized dogs with myxomatous mitral valvular degeneration and congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:51-57, 2016.
 68. Romito G, Darida S, Valente C, *et al.* Prevalence and prognostic role of L wave and selected clinical and echocardiographic variables in dogs with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37:47-57, 2023.
 69. Opie LH, Victor RG, Kaplan NM. Diuretics. In: Opie LH, Gersh BJ. Eds. *Drugs for the heart*. 8th ed. Elsevier Philadelphia: Saunders, 2013, pp. 93-118.
 70. Sabetti MC, Fidanio F, Troia R, *et al.* Effect of sampling time on urinary electrolytes following oral furosemide administration in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 41:57-69, 2022.
 71. Goutal CM, Keir I, Kenney S, *et al.* Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007-2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* (San Antonio) 20:330-337, 2010.
 72. Lelièvre LG, Lechat P. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity. *Heart and Metabolism* 35:9-11, 2007.
 73. Romito G, Guglielmini C, Poser H, *et al.* Lorenz plot analysis in dogs with sinus rhythm and tachyarrhythmias. *Animals* (Basel) 11:1645, 2021.
 74. Pedro B, Dukes-McEwan J, Oyama MA, *et al.* Retrospective evaluation of the effect of heart rate on survival in dogs with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32:86-92, 2018.
 75. Pedro B, Mavropoulou A, Oyama MA, *et al.* Optimal rate control in dogs with atrial fibrillation-ORCA study-Multicenter prospective observational study: Prognostic impact and predictors of rate control. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37:887-899, 2023.
 76. Meurs KM, Spier AW, Wright NA, *et al.* Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218:1291-1292, 2005.
 77. Noszczyk-Nowak A, Paśławska U, Nicpoń J. ECG parameters in 24-hour Holter monitoring in healthy dogs. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 53:499-502, 2009.
 78. Lamb AP, Meurs KM, Hamlin RL. Correlation of heart rate to body weight in apparently normal dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 12:107-110, 2010.
 79. Rasmussen CE, Vesterholm S, Ludvigsen TP, *et al.* Holter monitoring in clinically healthy Cavalier King Charles spaniels, Wire-haired Dachshunds, and Cairn terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25:460-468, 2011.
 80. Glaus TM, Hässig M, Keene BW. Accuracy of heart rate obtained by auscultation in atrial fibrillation. *Journal of the American Animal Hospital Association* 39:237-239, 2003.
 81. Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M. Evaluation of in-hospital electrocardiography versus 24-hour Holter for rate control in dogs with atrial fibrillation. *Journal of Small Animal Practice* 56:456-462, 2005.
 82. Escalda J, Pedro B, Novo Matos J, *et al.* Assessment of heart rate in dogs with atrial fibrillation: are two days better than one? 33rd ECVIM-CA Congress, Barcelona, 21th September 2023.