



Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di *Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari*

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN : Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali

INDIRIZZO: Scienze Geriatriche ed Ematologiche e Fisiopatologia clinica

CICLO XXVIII

***LA PRESSIONE ARTERIOSA NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE PRIMA E
DOPO CARDIOVERSIONE ELETTRICA: AFFIDABILITÀ E UTILITÀ DELLA MISURAZIONE
OSCILLOMETRICA PRESSORIA***

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Fabrizio Fabris

Supervisore :Ch.mo Prof. Enzo Manzato

Dottorando : Monica Maselli

INDICE

RIASSUNTO.....pag. 4

ABSTRACT.....pag. 6

1. INTRODUZIONE.....pag. 8

1.1 Ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale

1.1.1 Epidemiologia

1.1.2 Patofisiologia

1.1.3 Misurazione della pressione arteriosa in presenza di fibrillazione atriale

1.1.4 Fibrillazione atriale e terapia antipertensiva

1.2 Conseguenze della fibrillazione atriale

1.3 ABPM: misurazione ambulatoria della pressione arteriosa

1.3.1 Fattori importanti per la corretta misurazione della PA delle 24 ore

1.3.2 Indicazioni e controindicazioni del monitoraggio ambulatorio delle 24 ore e suo valore diagnostico

1.3.3 Vantaggi e limiti

1.3.4 Attrezzatura e tecnica

1.3.5. Lettura dei risultati

2. SCOPI.....pag. 25

3. MATERIALI E METODI..... pag.26

3.1 Popolazione dello studio

3.2 Popolazione del sottostudio

3.3 Rilevazione dei Dati Anamnestici e Clinici

3.4 Metodi e procedure di misura della pressione arteriosa

3.5 Metodi e procedure di misura della pressione arteriosa con ABPM nel sottostudio

3.5.1 Analisi dei dati dell'ABPM	
3.6. Analisi statistica	
4. RISULTATI.....	pag. 32
4.1 Descrizione della casistica	
4.2 Caratteristiche cliniche dei soggetti	
4.3 Valori pressori registrati con lo strumento oscillometrico e con lo sfigmomanometro	
4.4 Descrizione della casistica del sottostudio	
4.5 Caratteristiche cliniche dei soggetti del sottostudio	
4.6 Valori di pressione arteriosa ottenuti con l'ABPM	
5. DISCUSSIONE.....	pag.43
6. CONCLUSIONE.....	pag.49
BIBLIOGRAFIA.....	pag.50

RIASSUNTO

Introduzione e scopo: La fibrillazione atriale (FA) e l'ipertensione arteriosa sono patologie molto comuni nella popolazione anziana. Con la progressiva scomparsa dall'uso clinico dello sfigmomanometro a mercurio emerge la necessità di poter fare affidamento su strumenti automatici oscillometrici per il monitoraggio della pressione arteriosa (PA). Tuttavia l'utilizzo di tali strumenti in presenza di FA è ancora controverso, data l'alta variabilità della frequenza e della gittata cardiaca. Ad oggi, l'affidabilità di questi strumenti in presenza di FA è stata scarsamente studiata e solo utilizzando il confronto tra soggetti diversi con FA e con ritmo sinusale (RS), metodo influenzato dalle caratteristiche individuali come età, sesso, valori pressori. Questo studio analizza l'affidabilità di uno strumento oscillometrico paragonato ad uno sfigmomanometro a mercurio in presenza e in assenza di FA negli stessi soggetti, ossia pazienti fibrillanti con ripristino del RS dopo cardioversione elettrica (CVE) in condizioni di trattamento stabile. E' stato inoltre eseguito un sottostudio che si proponeva di utilizzare il monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore (ABPM) per analizzare i cambiamenti pressori nei pazienti ipertesi dopo CVE. Gli effetti a lungo termine della FA nei valori pressori nei pazienti ipertesi infatti sono stati ad ora poco analizzati.

Metodi: Lo studio è stato condotto presso la Clinica Geriatrica dell'Università di Padova e ha coinvolto 125 soggetti con FA persistente candidati alla CVE presso la Cardiologia (Centro Gallucci) di Padova. Il giorno prima della CVE (basale) e dopo circa 30 giorni dalla stessa (follow-up) i soggetti hanno eseguito un ECG e misurazioni della PA mediante uno sfigmomanometro a mercurio (Erkameter 300) e uno strumento oscillometrico (A&D TM-2430) validati. Per la valutazione dell'affidabilità della misura oscillometrica della PA i valori pressori sono stati calcolati come la media di tre misurazioni consecutive eseguite con i due strumenti al basale e al follow-up. I pazienti

con ipertensione arteriosa anamnestica sono stati selezionati per l'esecuzione del sottostudio; questi hanno eseguito un ABPM (sempre con lo strumento A&D TM-2430) al basale e al follow-up. I pazienti erano in condizioni di terapia stabile.

Risultati: Nei pazienti che presentavano un ritmo sinusale al follow-up (Gruppo FA-RS, n = 63) non c'erano differenze significative nel bias (differenza tra la media delle misurazioni di pressione arteriosa ottenute con lo sfigmomanometro e la media di quelle ottenute con lo strumento automatico) sistolico e diastolico prima (0.6 ± 10.5 mmHg; 2.4 ± 8.5 mmHg) e dopo (-0.6 ± 13.4 mmHg; 2.2 ± 8.7 mmHg) cardioversione elettrica all'analisi di Bland-Altman ($p > 0.05$ ciascuno). La variabilità intra-individuale (espressa come coefficiente di variazione: DS/media) delle misure oscillometriche era maggiore prima della cardioversione elettrica.

Per quanto riguarda il sottostudio, dei 54 pazienti ipertesi sottoposti ad ABPM, 34 presentavano un RS al follow-up e mostravano un aumento significativo nella pressione arteriosa sistolica (PAS) delle 24 ore, notturna ($p < 0.05$) e diurna ($p: 0.074$), e un calo significativo nella PA diastolica (PAD) delle 24 ore, diurna ($p < 0.05$) e notturna ($p: 0.078$). I pazienti con fisiologico dipping notturno diminuivano da 20 a 14, mentre quelli con reverse dipping aumentavano da 1 a 7.

Conclusioni: L'affidabilità della misura oscillometrica della pressione arteriosa con lo strumento analizzato non è alterata in presenza di FA. Questa aritmia aumenta la variabilità intra-individuale dei valori pressori registrati con lo strumento oscillometrico ma ciò non altera l'affidabilità del metodo se vengono ripetute tre misurazioni consecutive. Il ripristino del RS in pazienti ipertesi con FA porta ad un significativo aumento nella PAS (specialmente la notte) e ad un calo nella PAD. Pertanto i pazienti ipertesi fibrillanti, in seguito a CVE, dovrebbero monitorare la PA con ABPM per permettere un più appropriato trattamento antiipertensivo.

ABSTRACT

Background and aim: Atrial fibrillation (AF) and hypertension are very common diseases in elderly individuals. With the progressive disappearance of mercury sphygmomanometers from clinical use emerges the need to rely on automated oscillometric blood pressure (BP) - measuring devices. However, the use of such tools in patients with AF is still controversial, given the high variability of heart rate and cardiac output.

The reliability of automated oscillometric blood pressure (BP) monitors in atrial fibrillation (AF) has been poorly investigated, and only comparing different subjects with AF and sinus rhythm (SR), method influenced by individual characteristics, such as age and sex and BP levels.

This study compared the reliability of an oscillometric device with that of a mercury sphygmomanometer in the same individuals with and without AF - i.e. in AF patients with a restored SR after electric cardioversion (ECV) - under stable treatment conditions. A substudy was also performed with the aim to apply ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) to analyze blood pressure changes in hypertensive patients after ECV. Little is known about the long-term effects of AF on blood pressure levels in hypertensive patients.

Methods: The study was conducted at the Geriatrics Department of Padua University, and involved 125 patients candidates for ECV to treat AF at the Department of Cardiology (Centro Gallucci - Padua). The day before ECV (baseline) and about 30 days later (follow-up) all participants had a 12-lead ECG and BP measurements obtained with a mercury sphygmomanometer (Erkameter 300) and an oscillometric device (A&D TM-2430) validated. To analyze the reliability of oscillometric BP measurements, blood pressure values were averaged over three consecutive measurements performed at baseline and at follow-up using the two devices. Patients

with a history of hypertension were included in the substudy. They performed ABPM (using A&D TM-2430 device) at baseline and at follow-up. Patients were in stable treatment conditions.

Results: In patients with a SR at follow-up (AF-SR group) there were no significant differences ($p>0.05$) in the systolic and diastolic biases (difference between the mean of the sphygmomanometric measurements and the mean of the oscillometric measurements) between before ($0.6\pm 10.5\text{mmHg}$; $2.4\pm 8.5\text{mmHg}$) and after ECV ($-0.6\pm 13.4\text{mmHg}$; $2.2\pm 8.7\text{mmHg}$) using Bland Altman analysis. BP variability (expressed as a coefficient of variation: SD/mean) of the oscillometric BP measurements was significantly greater before ECV.

In the substudy, of the 54 hypertensive patients who performed ABPM, 34 maintained a SR at follow-up and they showed a significant increase in 24-h, night-time (significant, $p< 0.05$) and daytime (marginally significant, $p: 0.074$) systolic BP (SBP), and a decrease in 24-h, daytime (significant, $p< 0.05$) and night-time (marginally significant, $p: 0.078$) diastolic BP (DBP). The number of patients with physiological nocturnal dipping dropped from 20 to 14 after ECV, while the number of those with reverse dipping rose from 1 to 7.

Conclusions: The reliability of oscillometric BP measurements using the device analyzed is unaffected by the presence of AF. The presence of this arrhythmia increases the intra-individual variability of BP values recorded by the oscillometric device, but this has no negative effect on the method's reliability if three measurements are obtained. After ECV has restored a SR, hypertensive patients tend to experience an increase in their SBP (especially during the night) and a reduction in their DBP. Hence the recommendation that hypertensive AF patients have their BP measured using ABPM after ECV with a view to adjusting their antihypertensive therapy.

1. INTRODUZIONE

La misurazione della PA in pazienti con FA è difficoltosa in quanto ad ogni battito cardiaco vi sono variazioni nel riempimento ventricolare, nella gittata cardiaca e nella contrattilità che danno luogo a marcate variazioni nella PA (O'Brien E,2003; Stergiou GS, 2012).

Le linee guida attuali raccomandano di effettuare misurazioni ripetute della PA utilizzando uno strumento auscultatorio standard per superare questa variabilità (O'Brien E,2003).

Gli strumenti automatici oscillometrici della PA si stanno diffondendo con la progressiva scomparsa dall'uso clinico dello sfigmomanometro a mercurio (Watson T, 2006), ma sono considerati inaffidabili in presenza di FA in quanto misurano la PA da un profilo regolare di successive onde pressorie (O'Brien E,2003).

Gli strumenti automatici per la misurazione della PA hanno dimostrato perciò una sufficiente affidabilità in procedure di validazione solo per pazienti con RS e non con FA (Stergiou GS, 2012). Le linee guida SIIA 2008 annoverano addirittura la FA tra le controindicazioni assolute al monitoraggio automatico della PA (Parati G, 2008).

Alcuni studi hanno dimostrato, tuttavia, che le misurazioni oscillometriche sono fattibili anche in pazienti con FA (Lip GY ,1996; Jani B, 2006; Pagonas N,2013; Giantin V, 2013).

Una recente meta-analisi osserva come gli strumenti automatici della PA, già validati per l'uso in soggetti con RS, sembrano misurare accuratamente la PA sistolica (PAS), ma non la PA diastolica (PAD) in soggetti con FA (Stergiou GS, 2012). Per analizzare l'affidabilità degli strumenti oscillometrici in presenza di FA, tali studi hanno confrontato la variabilità pressoria e il bias (differenza di PA tra le misurazioni automatiche e quelle del metodo di riferimento) in pazienti diversi con FA e RS, ma è

noto come il bias sia influenzato dalle caratteristiche del paziente, quali età, sesso e valori pressori (Pannarale G,1993).

Il solo studio che ha confrontato i valori pressori negli stessi soggetti con FA e RS prima e dopo CVE per FA (Olsen R,2002) non garantiva l'assenza di modifiche terapeutiche nell'intervallo tra le due rilevazioni pressorie.

Lo scopo principale di questo studio è perciò analizzare l'affidabilità delle misure oscillometriche della PA negli stessi soggetti con e senza FA, ossia pazienti fibrillanti con ripristino del RS dopo CVE, in condizioni di trattamento stabili. All'analisi sono stati considerati anche i pazienti con ricorrenza di FA dopo CVE.

Un sottostudio è stato inoltre condotto nei pazienti con ipertensione arteriosa anamnestica utilizzando l'ABPM per analizzare le modifiche nei valori pressori dopo circa 30 giorni dalla CVE, sempre in condizioni di trattamento stabile.

Se è ben noto che l'ipertensione è un fattore di rischio per la comparsa di FA e per le complicanze correlate alla FA, quali l'ictus e il tromboembolismo (Camm AJ, 2010; Psaty BM, 1997; Lloyd-Jones DM, 2004), gli effetti a lungo termine della FA nei valori di PA non sono stati molto indagati. I pochi studi che hanno analizzato gli effetti del ripristino del RS dopo CVE nei valori pressori di pazienti con FA, hanno rilevato un significativo calo nei valori di PAD, ma non cambiamenti significativi nei valori di PAS (Olsen R,2002; Elbers PW,2012; Sanders NA, 2012).

Sulla base di questi riscontri, alcuni autori hanno suggerito che la FA potrebbe contribuire all'aumento della PA in pazienti con storia di ipertensione come risultato di alcuni cambiamenti neuro-ormonali, ossia un'aumentata attività simpatica, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e la disfunzione endoteliale (Masood SO,2010).

Una normalizzazione di questi cambiamenti, che avviene a breve dopo il ripristino del RS, potrebbe perciò migliorare il controllo pressorio (Sanders NA, 2012; Masood

SO,2010). Questi studi tuttavia sono stati condotti su un numero esiguo di soggetti (Olsen R,2002; Sanders NA, 2012), e pertanto i loro risultati possono non essere statisticamente significativi. Alcuni studi inoltre non erano in grado di garantire l'assenza di modifiche terapeutiche nell'intervallo tra le due misurazioni pressorie (Olsen R,2002; Elbers PW,2012).

Questo sottostudio origina dall'ipotesi che la FA potrebbe portare ad un calo dei valori pressori come risultato di un'alterata performance emodinamica dovuta ad una perdita di funzione sistolica atriale e ad una irregolare risposta ventricolare (Wozakowska-Kaplon B, 2003). Se così fosse, il ripristino del RS potrebbe portare ad un miglioramento nella performance cardiaca e ad un aumento nei valori pressori che potrebbe essere più facile da rilevare utilizzando il monitoraggio pressorio ambulatoriale (ABPM).

1.1 Ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale

1.1.1 Epidemiologia

L'ipertensione arteriosa rappresenta la più frequente malattia cardiovascolare; essa coinvolge circa il 20-50% della popolazione adulta nei paesi sviluppati (Kearney PM, 2004). La prevalenza di ipertensione aumenta con l'età, e coinvolge più della metà delle persone tra i 60 e i 69 anni e circa tre quarti delle persone dai 70 anni in su (Chobanian AV, 2003).

La fibrillazione atriale rappresenta l'aritmia cardiaca clinicamente significativa più comune, coinvolgendo l'1-2% della popolazione generale, più di 6 milioni di persone in Europa. La prevalenza della FA è destinata a crescere e si stima che nei prossimi 50 anni raddoppierà almeno con l'invecchiamento della popolazione (Kannel WB,1998).

L'ipertensione aumenta il rischio di FA negli uomini e nelle donne rispettivamente di 1.5 e 1.4 volte e rappresenta il più comune fattore di rischio per lo sviluppo di FA

(Benjamin EJ, 1994). Dato che l'ipertensione presenta un'elevata prevalenza nella popolazione, essa è responsabile della maggior parte dei casi di FA rispetto a qualsiasi altro fattore di rischio (diabete mellito, obesità, apnee nel sonno, età, sindrome metabolica, ipertrofia ventricolare sinistra, coronaropatie, scompenso cardiaco ecc..) (Manolis AJ, 2012). L'ipertensione di lunga data determina dei cambiamenti a livello cardiaco quali l'ipertrofia ventricolare sinistra, cambiamenti strutturali e ingrandimento dell'atrio sinistro, eterogeneità della conduzione atriale e fibrosi, che concorrono allo sviluppo di fibrillazione atriale (Verdecchia P, 2003; Ciaroni S,2000).

La FA rappresenta l'aritmia più frequente nei pazienti con scompenso cardiaco ed è stato dimostrato come essa peggiori la prognosi nelle classi NYHA (New York Heart Association) III e IV (Vardas P, 2004). Una metanalisi che ha considerato più di 54000 pazienti, ha rivelato come vi sia un'associazione significativa tra la FA e la mortalità da tutte le cause (Mamas MA, 2009). Anche l'insorgenza ex novo di FA determina un maggior rischio cardiovascolare nei pazienti con scompenso cardiaco.

I tassi di ospedalizzazione per FA sono aumentati negli ultimi anni da due a tre volte: la FA rappresenta la causa principale di ospedalizzazione per aritmie e un terzo delle cause di ospedalizzazione per disturbi del ritmo cardiaco (Manolis AJ, 2012).

1.1.2 Patofisiologia

L'ipertensione non trattata o trattata in maniera non ottimale porta allo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra, espressione di danno d'organo subclinico e fattore di rischio indipendente di eventi cardiovascolari tra cui lo sviluppo di fibrillazione atriale. L'ipertrofia ventricolare sinistra determina una ridotta compliance del ventricolo sinistro e un aumento della rigidità del ventricolo sinistro e della pressione di riempimento. Inoltre si assiste ad una diminuzione della riserva di flusso coronarico, ad

un aumento dello stress di parete, ad un'attivazione del sistema nervoso simpatico a del sistema renina-angiotensina-aldosterone (Fig.1) (Manolis AJ, 2012).

Nell'atrio si assiste alla proliferazione e differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti e ad un'aumentata deposizione di tessuto connettivo e fibrosi. Questo rimodellamento strutturale determina una dissociazione elettrica tra i fasci muscolari e eterogeneità nella conduzione locale facilitando l'inizio e il perpetuarsi della FA. Tale substrato permette il formarsi di multipli piccoli circuiti da rientro che possono stabilizzare l'aritmia.

Il rimodellamento atriale comprende tre componenti:

1. Rimodellamento elettrico: ad elevate frequenze atriali si assiste a modifiche intracellulari del calcio che portano ad una riduzione della durata del potenziale d'azione. Tale rimodellamento torna alla normalità rapidamente e completamente con il ripristino del RS anche in caso di una FA prolungata.
2. Rimodellamento contrattile: l'aumento della concentrazione intracellulare di calcio osservata ad alte frequenze nella FA può essere responsabile della perdita di contrattilità. Un'alterata contrazione atriale porta a stasi ematica, primariamente nell'auricola del ventricolo di sinistra, promuovendo perciò gli eventi tromboembolici. Tale rimodellamento avviene rapidamente.
3. Rimodellamento tissutale strutturale: si tratta di modifiche macro e microscopiche nel miocardio che contribuiscono alla disfunzione contrattile e alla diminuzione della gettata cardiaca. Avviene dopo periodi di settimane o mesi (Van Gelder, 2006).

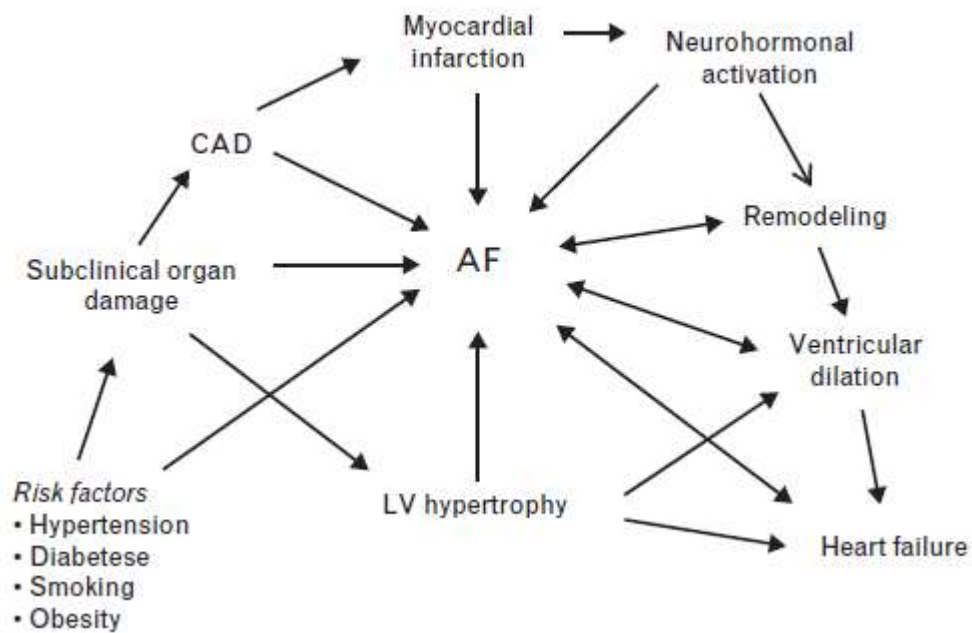


Fig. 1 La presenza di fibrillazione atriale nei diversi stadi del continuum cardiovascolare (tratto da Manolis AJ et al, 2012).

Nel Framingham Heart Study i livelli di PAS e la durata dell’ipertensione erano predittivi di rimodellamento atriale sinistro (Vaziri SM,1995), mentre un’ampia pressione differenziale era associata con un’aumentata incidenza di FA (Mitchell GF, 2007). Uno studio condotto in 1665 soggetti anziani ha riscontrato un rischio maggiore di FA del 48% in quelli con un aumento del 30% nel volume atriale sinistro (Tsang TS, 2001).

La FA è classificata come “di prima diagnosi” (senza riguardo alla durata), “parossistica” (termina spontaneamente solitamente entro 48 ore o in meno di 7 gg), “persistente” (dura più di 7 giorni o termina con la cardioversione), “persistente di lunga durata” (dura da più di un anno quando si decide di adottare una strategia per il controllo del ritmo), e “permanente” (la presenza dell’aritmia è accettata dal paziente e dal medico).

1.1.3 Misurazione della pressione arteriosa in presenza di fibrillazione atriale

Nei pazienti con aritmie cardiache, è più complesso misurare la pressione arteriosa in quanto l'irregolarità del ritmo cardiaco determina grandi variazioni nella PA da battito a battito. Perciò nelle aritmie come la fibrillazione atriale, la gittata cardiaca (e di conseguenza la PA) varia a seconda del precedente intervallo di impulsi. Inoltre, in alcune circostanze, non esiste un metodo condiviso di determinazione degli endpoints auscultatori. Non è da dimenticare poi che gli strumenti per la misurazione della PA variano molto nella loro capacità di registrare accuratamente la PA nei pazienti con aritmie, suggerendo quindi la necessità di una validazione indipendente degli strumenti in questo tipo di pazienti (O'Brien E, 2003).

In presenza di aritmie alcuni medici utilizzano il primo tono di Korotkoff come pressione sistolica, mentre altri uguagliano la pressione sistolica con la presenza costante di suoni. Un problema simile esiste nell'interpretare la pressione diastolica. Sembra che la pressione sistolica venga sovrastimata e la diastolica sottostimata se viene interpretata la prima comparsa del suono come sistolica e la scomparsa finale di tutti i suoni come diastolica. Perciò la misurazione della pressione arteriosa nella fibrillazione atriale sarà al massimo costituita da una stima approssimativa, la cui validità può essere migliorata mediante ripetute misure o con la misurazione intra arteriosa (O'Brien E, 2003).

1.1.4 Fibrillazione atriale e terapia antipertensiva

I farmaci antiipertensivi riducono il rischio di FA soprattutto abbassando la PA; tuttavia alcuni sono in grado di ridurre il rischio di FA anche attraverso altri meccanismi.

- Farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina (RAS): inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina (ACEI) e bloccanti il recettore dell'angiotensina (ARB).

Il blocco del RAS può prevenire la dilatazione dell'atrio sinistro, la fibrosi atriale, la disfunzione e il rallentamento della velocità di conduzione. Sono state segnalate anche proprietà antiaritmiche dirette in alcuni studi. Gli effetti favorevoli di tali farmaci sull'ingrandimento atriale e l'ipertrofia ventricolare sinistra possono spiegare la diminuzione di FA di nuova insorgenza (Yusuf F, 2008; Salehian O, 2007). In prevenzione primaria il blocco del RAS è più efficace nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco. In prevenzione secondaria riduce il rischio di ricorrenza di FA dopo cardioversione del 45% (Manolis AJ, 2012).

- Beta bloccanti: tali farmaci risultano essere efficaci nel controllo della frequenza cardiaca durante la fibrillazione atriale. In una review sistematica di 12000 pazienti con scompenso cardiaco sistolico, l'incidenza di FA di nuova insorgenza era significativamente più bassa nei pazienti trattati con beta bloccanti rispetto a quelli con placebo (Nasr IA, 2007). Possibili meccanismi alla base di questo effetto potrebbero essere la prevenzione del rimodellamento e ischemia o la neutralizzazione dell'azione di accorciamento beta-adrenergico del potenziale d'azione.
- Calcio antagonisti: i non diidropiridinici (verapamil e diltiazem) vengono usati per controllare la frequenza cardiaca nella FA. Vi sono tutt'ora risultati contrastanti sul ridotto rischio di ricorrenza di FA con l'uso di tali farmaci (Manolis AJ, 2012).

1.2 Conseguenze della fibrillazione atriale

La FA è fattore di rischio indipendente di morte; soggetti con FA presentano un rischio maggiore del 40-90% di mortalità per tutte le cause rispetto ai soggetti con RS (Benjamin, 1998).

La FA complica od è frequentemente associata ad altre malattie cardiovascolari tra cui l'ictus e lo scompenso cardiaco; è fattore di rischio indipendente per ictus e eventi tromboembolici (Manolis AJ, 2012). E' responsabile del 15-20% di tutti gli ictus ischemici, aumentando il rischio di ictus da 4 a 5 volte (Wolf PA,1991). Altre conseguenze della FA sono il peggioramento della funzione cognitiva - è stato riscontrato che la FA è associata indipendentemente con tutte le forme di demenza e con un aumentato rischio di malattia di Alzheimer (Bunch 2010)- aumentato rischio di ospedalizzazione e costi, alterata qualità di vita.

In soggetti con FA associata a ipertensione o diabete o precedente ictus è stato dimostrato che il rischio di ictus raddoppia (10.4%) rispetto a soggetti senza queste comorbidità (4.3%) (Atrial Fibrillation Investigators, 1994).

La FA può essere asintomatica in almeno il 33% dei soggetti con l'aritmia. L'Asintomatic Stroke and Atrial Fibrillation Evaluation in Pacemakers Patients Trial ha seguito 2600 pazienti di almeno 65 anni senza storia di FA che ricevevano un pacemaker o un defibrillatore impiantabile e ha riscontrato che più del 36% avevano un'aritmia rilevata dal device. Quelli che avevano avuto un episodio entro i primi tre mesi avevano un rischio di ictus o embolismo sistemico più che raddoppiato (Healey J, 2010).

1.3 ABPM: misurazione ambulatoria della pressione arteriosa

Nella gestione del paziente con ipertensione arteriosa è fondamentale affidarsi a strumenti che riescano a riflettere nella maniera più accurata il reale profilo pressorio del paziente. Le linee guida europee e americane sottolineano l'importanza dell'uso del monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa (ABPM: Ambulatory Blood Pressure Monitoring) in particolar modo negli anziani, poiché in questa categoria di

pazienti la pressione clinica non riesce a riflettere i reali valori pressori (Parati G., 2009).

Le informazioni derivabili dal monitoraggio pressorio delle 24 ore non devono essere considerate sostitutive di quelle ottenute con la metodica tradizionale di rilevazione pressoria (sfigmomanometro (SF) clinico a colonna tipo Riva-Rocci), ma rappresentano un valore aggiunto in quanto è stato dimostrato che la misurazione ambulatoria della pressione nelle 24 ore:

- correla più strettamente col danno d'organo dell'ipertensione arteriosa rispetto alla rilevazione sfigmomanometrica. Infatti, il cambiamento nella pressione ambulatoria indotto dal trattamento è miglior predittore della regressione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro nei soggetti ipertesi rispetto al cambiamento nella pressione clinica (Mancia G, 1997).
- predice la morbilità cardiovascolare (Bjorklund K et al, 2003) in maniera più accurata. Permette infatti, rispetto alla misurazione con SF, una miglior stima della pressione differenziale che sembra essere la miglior singola misura della pressione che predice la mortalità sia CV che totale negli anziani (Glynn RJ, 2000). E' stato riscontrato che per ogni aumento di 10 mmHg nella PAS ambulatoria diurna e notturna, aumenta la mortalità cardiovascolare rispettivamente del 10 e del 18%, ma lo stesso aumento nella PAS con sfigmomanometro non è associato ad un aumento significativo di mortalità (Burr ML, 2008).
- È in grado di diagnosticare pazienti ipertesi con normali valori pressori in ambulatorio (ipertensione mascherata o "masked hypertension" - MH) e pazienti con ipertensione da camice bianco ("white-coat hypertension" - WCH).

- Permette di rilevare episodi di ipotensione ortostatica e post-prandiale, frequenti nei soggetti anziani (Hekman PR, 2010).
- Fornisce informazioni sul ritmo circadiano della pressione arteriosa, come l'andamento pressorio notturno e il rialzo mattutino. Tali rilievi sono particolarmente importanti nel soggetto anziano in cui vi è spesso un'attenuazione del calo pressorio notturno ("non dipper"), che sembra predire eventi cardiovascolari (Cuspidi C, 2010).
- Rileva in maniera più accurata rispetto alla misurazione sfigmomanometrica (Coats AJS, 1992) l'entità della riduzione pressoria indotta dal trattamento in conseguenza della mancanza dell'effetto "da camice bianco" (Mancia G, 1995).

1.3.1 Fattori importanti per la corretta misurazione della pressione arteriosa delle 24 ore

Per un uso corretto del monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa è necessario prestare attenzione ad una serie di fattori (ESH-ESC 2007-2013):

- impiegare solo strumenti validati secondo protocolli standardizzati internazionali, affinché sia accurato il calcolo della misurazione della PA sistolica e diastolica, realizzato mediante algoritmi coperti da brevetto;
- impiegare bracciali di dimensioni appropriate
- confrontare i valori all'inizio del monitoraggio con quelli di uno sfigmomanometro per essere certi che le differenze non superino ± 5 mmHg;
- programmare le misurazioni pressorie ad intervalli non superiori a 30 minuti per ottenere un numero adeguato di misurazioni, in modo da disporre di più rilevazioni orarie nel caso qualche misura debba essere scartata per artefatti;
- assicurarsi che il manicotto si sgonfi automaticamente ad una velocità non superiore ai 2 mmHg/sec;

- istruire il paziente affinché svolga un'attività fisica normale, ma non si impegni in esercizi estenuanti e mantenga il braccio esteso al momento della misurazione;
- chiedere al paziente di compilare un diario su cui annotare informazioni relative a eventi usuali (orari lavoro, attività fisica, pasti) ed inusuali (sintomi o segni), e alla durata e qualità del sonno;
- eseguire un secondo monitoraggio pressorio se la prima registrazione presenta meno del 70 % dei valori programmati a causa dell'elevata frequenza di artefatti;
- ricordare che i valori di pressione arteriosa misurati con ABPM sono più bassi rispetto ai rilievi sfigmomanometrici. Ad un valore sfigmomanometrico di 140/90 mmHg corrisponde un valore medio delle 24 ore all'ABPM di circa 130/80 mmHg (Tabella 1). Durante il periodo diurno e notturno i valori medi rilevati risultano rispettivamente pari a 135/85 e a 120/70 mmHg. Questi valori possono essere considerati livelli soglia per porre la diagnosi di ipertensione mediante il monitoraggio ambulatorio.
- le decisioni cliniche con l'ABPM dovrebbero basarsi sul valore medio delle 24 ore, del giorno e/o della notte.

Tabella 1: Valori soglia di pressione arteriosa (mm Hg) per la diagnosi di ipertensione a seconda delle diverse modalità di misurazione (ESC-ESH, 2013)

	PA sistolica (mmHg)	PA diastolica (mmHg)
Sfigmomanometrica o clinica	140	90
Domiciliare (automisurazione)	135	85
Monitoraggio ambulatorio delle 24 ore (ABPM)	130	80
Periodo diurno	135	85
Periodo notturno	120	70

1.3.2 Indicazioni e controindicazioni del monitoraggio ambulatorio delle 24 ore e suo valore diagnostico

Nella tabella 2 vengono elencate le condizioni in cui l'ABPM può essere utile (Parati G, Linee guida SIIA 2008).

Tabella 2: Condizioni in cui l'ABPM può essere utile.

Pazienti con ipertensione borderline
Pazienti con sospetta ipertensione da camice bianco o mascherata
Pazienti con ipertensione notturna
Pazienti con ampia variabilità della PA sia a lungo che a breve termine
Anziani
Pazienti diabetici
Gravidanza
Ipertensione episodica o ipotensione (sintomatica)
Scopi di ricerca
Valutazione di nuovi farmaci anti-ipertensivi in pazienti con: 1. ipertensione nello studio medico e basso rischio cardiovascolare totale 2. netta discrepanza nei valori di PA misurati nello studio medico e domiciliari 3. resistenza al trattamento farmacologico 4. sospette apnee durante il sonno

Secondo le linee guida SIIA 2008 le **controindicazioni assolute** al monitoraggio automatico della PAO sono le seguenti:

1. Fibrillazione atriale o frequenti battiti ectopici o altre aritmie che impediscono di registrare una regolare serie di battiti cardiaci;
2. Soggetti sottoposti ad attività fisica pesante o che usano frequentemente il braccio monitorato durante la registrazione (lavoratori manuali, atleti, ecc.);
3. Scarsa compliance del paziente: particolarmente rilevante per il monitoraggio domiciliare della PA che richiede il coinvolgimento diretto del paziente nella misurazione della stessa.

Sono considerate **controindicazioni relative** le seguenti condizioni, in cui si deve prestare una particolare attenzione nell'interpretare i risultati ottenuti a causa di un'elevata probabilità di misurazioni inaccurate della PA:

1. Notevole ipertrofia muscolare del braccio o soggetti obesi con una circonferenza delle braccia di grandi dimensioni (circonferenza nella porzione media del braccio > 32 cm). In questo caso si devono usare dei bracciali per adulto adeguatamente dimensionati;
2. Soggetti magri con una circonferenza del braccio < 26 cm. In questo caso si devono usare dei bracciali adeguatamente dimensionati;
3. Grave compromissione della funzione del braccio (emiplegici o paraplegici);
4. Significativa differenza nella PA sfigmomanometrica media misurata simultaneamente in entrambe le braccia (≥ 20 mmHg per la PA sistolica o ≥ 10 mmHg per la diastolica), indicante l'esistenza di una patologia arteriosa.

1.3.3 Vantaggi e limiti

I **vantaggi** riportati con la misurazione ambulatoria della pressione arteriosa (ABPM) sono i seguenti (Parati G, 1990):

1. non è presente l'errore dovuto all'osservatore e l'arrotondamento dei valori
2. viene fornito un ampio numero di valori pressori durante le 24 ore, nella vita di tutti i giorni; è possibile ricavare automaticamente la PA media che ha un miglior valore prognostico ed è maggiormente correlata al danno d'organo.
3. non è presente la reazione d'allarme alla misurazione, per cui è assente l'ipertensione da camice bianco;
4. è possibile valutare la variabilità della PA

5. misurazioni sequenziali rilevano variazioni giorno-notte della PA utili per identificare i profili dei pazienti “dipper”, “non dipper”, “dipper estremi”, “dipper invertiti”
6. è utile per impostare un adeguato trattamento farmacologico in base all’analisi della distribuzione temporale del controllo pressorio e per valutarne quindi l’efficacia nell’arco delle 24 ore, anche attraverso indici matematici (rapporto valle-picco e smoothness index).

Gli **svantaggi** (Parati G, 1990) principali derivano da:

1. possibile inaccuratezza delle misurazioni automatiche della PA, in particolare durante la deambulazione;
2. interferenza con le attività quotidiane del paziente e sulla qualità del sonno
3. limitata riproducibilità dei valori orari della PA
4. necessità di ulteriori evidenze sul valore prognostico dei diversi parametri del monitoraggio ambulatorio della PA
5. errori intrinseci nel metodo oscillometrico, dovuti al fatto che i valori della PA sistolica e diastolica sono calcolati mediante un algoritmo coperto da brevetto, che non è svelato agli operatori. Questi strumenti devono perciò essere validati da protocolli internazionalmente riconosciuti (Linee Guida SIIA 2008).
6. riscontro in alcuni soggetti di ampie discrepanze tra il metodo auscultatorio e quello oscillometrico. Tali differenze non sono prevedibili e sono legate alle caratteristiche cliniche del soggetto.

1.3.4 Attrezzatura e tecnica

Ad oggi gli strumenti automatici per la misurazione automatica della pressione arteriosa si basano soprattutto sulla tecnica oscillometrica e sull’uso di trasduttori elettronici

stabili. Viene misurato il punto di massima oscillazione della pressione dell'aria nel bracciale durante lo sgonfiaggio, che corrisponde alla PA media. Da qui, mediante algoritmi brevettati che considerano anche la frequenza cardiaca registrata durante lo sgonfiaggio dell'apparecchio, vengono calcolati i valori di PA sistolica e diastolica (Linee guida SIIA, 2008).

Il bracciale del misuratore viene avvolto intorno alla porzione intermedia dell'arto superiore non dominante, con il margine inferiore 2-3 cm al di sopra del punto ove si cerca la pulsazione dell'arteria brachiale e la camera d'aria deve essere centrata sopra l'arteria brachiale. Il bracciale può essere fissato alla cute mediante nastri adesivi nei casi in cui il bracciale tende a spostarsi facilmente (Linee guida SIIA, 2008).

Il bracciale è collegato mediante un tubo di gomma al misuratore, un apparecchio provvisto di una pompa, che ha lo scopo di gonfiare e sgonfiare automaticamente il manicotto a intervalli prestabiliti, ed è dotato di una memoria solida per la registrazione delle singole misure pressorie.

È necessario utilizzare una camera d'aria di dimensioni adeguate rispetto al braccio; infatti un bracciale troppo piccolo o troppo grande può causare errori nella rilevazione dei valori pressori.

1.3.5 Lettura dei risultati

La registrazione ambulatoria della pressione arteriosa presenta un certo rischio di artefatti che possono verificarsi per spostamento del bracciale durante il monitoraggio, per l'uso di un bracciale troppo piccolo o troppo grande, per uno scorretto posizionamento del bracciale o per posizionamento del braccio costantemente sopra o sotto il livello del cuore (come può avvenire durante il sonno) (O'Brien, 2003). È necessario perciò, prima di analizzare i risultati ottenuti, eseguire l'editing dei dati, ossia non considerare per l'analisi le misurazioni al di fuori dei limiti.

Nel riepilogo della registrazione ambulatoria della PA, vengono forniti diversi parametri rispettivamente per la pressione sistolica, diastolica e la frequenza cardiaca (Linee guida SIIA 2008):

- elenco di ogni singola misurazione con ora e minuti dell'evento
- grafico delle singole misurazioni con il valore della PA o della frequenza cardiaca sull'asse verticale e il tempo della misura sull'asse orizzontale
- valore massimo e minimo che si sono verificati nel corso della registrazione e l'orario in cui si sono verificati
- valore medio delle 24 ore
- valore medio del periodo diurno e notturno
- differenza assoluta e relativa, in termini percentuali, di pressione tra giorno e notte

La determinazione del periodo diurno e notturno dovrebbe essere effettuata in base al diario compilato dal paziente in quanto si è notato come i valori pressori diurni siano più elevati se calcolati con i dati reali rispetto a quelli arbitrari (Gosse P, 1996).

2. SCOPI

Lo studio è stato condotto su pazienti ambulatoriali candidati a cardioversione elettrica per FA persistente.

A. Nello studio principale lo scopo era analizzare l'affidabilità della misura oscillometrica della pressione arteriosa negli stessi soggetti con e senza FA, ossia pazienti fibrillanti con ripristino del ritmo sinusale dopo CVE, in condizioni di trattamento stabili.

Sono state pertanto eseguite misurazioni della pressione arteriosa con sfigmomanometro a mercurio e con strumento oscillometrico il giorno prima della CVE (basale) e dopo circa 30 giorni dalla stessa (follow-up).

B. Nel sottostudio lo scopo era analizzare eventuali modifiche nei valori pressori dopo la CVE nei pazienti con ipertensione arteriosa anamnestica.

E' stato pertanto eseguito un monitoraggio pressorio delle 24 ore con ABPM il giorno prima della CVE e dopo circa 30 giorni dalla stessa sempre in condizioni di trattamento stabile.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione dello studio

Lo studio è stato condotto presso l'Ambulatorio per la cura dell'Ipertensione nell'anziano della Clinica Geriatrica di Padova ed ha coinvolto soggetti candidati alla CVE per presenza di FA presso la Cardiologia (Centro Gallucci) di Padova.

Lo studio ha coinvolto pazienti con FA persistente, stabile a 60-100 bpm con o senza farmaci per controllare la frequenza cardiaca, come confermato dall'ECG eseguito al basale.

I criteri di esclusione dallo studio erano i seguenti:

1. grave stato di denutrizione o cachessia ($BMI < 17 \text{ kg/m}^2$);
2. soggetti con notevole ipertrofia muscolare o alterazioni muscolo-scheletriche degli arti superiori;
3. neoplasie in fase di attività;
4. gravi collagenopatie;
5. pazienti non collaboranti per agitazione, demenza grave o psicosi;
6. riscontro anamnestico di cerebro e cardio-vasculopatie gravi, recenti o non stabilizzate (ad esempio: IMA recente o angina instabile, aritmie sintomatiche non controllate, stenosi aortica severa sintomatica, scompenso cardiaco non controllato, TVP-TEP recenti, ictus ischemico o emorragico recente di epoca inferiore a 6 mesi);
7. modifiche nella terapia antipertensiva dopo CVE.

Tutti i partecipanti sono stati informati ed hanno dato il loro consenso per la partecipazione allo studio.

Al basale e dopo circa 30 giorni dalla CVE tutti i partecipanti hanno eseguito un ECG e misurazioni pressorie con uno sfigmomanometro a mercurio e con uno strumento oscillometrico.

3.2 Popolazione del sottostudio

I pazienti dello studio che avevano una storia di ipertensione, riportata dagli stessi o con diagnosi registrata, sono stati arruolati anche per la partecipazione al sottostudio.

3.3 Rilevazione dei Dati Anamnestici e Clinici

Al basale, il giorno prima della CVE, venivano rilevate le seguenti caratteristiche anamnestiche e cliniche:

- Parametri antropometrici: peso, altezza, BMI;
- Storia di ipertensione, sua durata ed eventuale terapia farmacologica;
- Fattori di rischio cardiovascolare e patologie metaboliche e vascolari associate (diabete mellito, obesità, dislipidemie, sindrome metabolica, cerebropatie vascolari, cardiopatie, arteriopatie periferiche, patologia carotidea, sindromi demenziali vascolari, etc.);
- Presenza di fibrillazione atriale, *confermata con l'esecuzione di un elettrocardiogramma*, sua durata, modalità d'esordio, precedenti tentativi di cardioversione e terapia in atto.

Al follow up venivano rilevate eventuali variazioni nella terapia farmacologica cardiologica, motivo di esclusione dallo studio.

3.4 Metodi e procedure di misura della pressione arteriosa

In seguito all'indagine anamnestica veniva misurata la pressione arteriosa dopo aver misurato la circonferenza del braccio per scegliere la corretta taglia del bracciale. Sia per le misurazioni auscultatorie che oscillometriche, venivano usati bracciali standard per adulti (15 x 55 cm e 14 x 50 cm rispettivamente) quando la circonferenza del braccio era compresa tra 26 e 35 cm, e bracciali per obesi (16 x 65 cm) quando la circonferenza del braccio era tra 35 e 45 cm. Il bracciale veniva posizionato attorno al braccio al livello del cuore, con la sua estremità più bassa 2-3 cm sopra il punto di pulsazione dell'arteria brachiale.

Come metodo di riferimento è stato utilizzato uno sfigmomanometro a mercurio (Erkameter 300, Erka, Germany), come stabilito dai protocolli di validazione (O'Brien,2010; ANSI/AAMI/ISO, 2009).

La procedura di misurazione clinica della PA è stata condotta secondo le linee guida internazionali (Mancia G, 2013). Le misurazioni pressorie con sfigmomanometro venivano ottenute dopo 5 minuti di riposo, prima in entrambe le braccia simultaneamente per rilevare eventuali differenze significative (>10 mmHg) di PA sistolica (PAS) tra le braccia, quindi altre tre misurazioni pressorie venivano ottenute nel braccio non dominante con il paziente in posizione supina. Se emergevano significative differenze tra le due braccia, veniva considerata quella con il valore pressorio più elevato. Per la registrazione della PA sistolica e diastolica sono stati considerati rispettivamente il I ed il V tono di Korotkoff.

Dopo aver utilizzato lo sfigmomanometro, venivano ottenute tre misurazioni pressorie con uno strumento oscillometrico (TM-2430; A&D Company, Tokyo, Japan), sempre con il paziente in posizione supina e considerando lo stesso braccio utilizzato per le misurazioni sfigmomanometriche.

L' A&D TM-2430 è stato validato secondo i protocolli della British Hypertension Society (BHS) e l'Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) (Palatini P, 1998), ed è stato utilizzato seguendo le istruzioni del produttore.

3.5 Metodi e procedure di misura della pressione arteriosa con ABPM nel sottostudio

Al basale e circa un mese dopo CVE, tutti i partecipanti al sottostudio hanno eseguito un ABPM con lo strumento A&D TM-2430 posizionato sul braccio non dominante.

Prima dell'inizio delle registrazioni veniva effettuata la taratura dello strumento, tramite la misurazione della pressione arteriosa con strumento ABPM in contemporanea ad auscultazione con fonendoscopio del I e del V tono di Korotkoff. Differenze maggiori di ± 5 mmHg imponevano un riposizionamento del bracciale o l'uso di un altro strumento.

Il monitoraggio durava mediamente 26 ± 2 ore, con intervalli regolari tra le misurazioni di 15 minuti durante il periodo diurno (programmato dalle ore 7 alle ore 22) e di 20 minuti durante il periodo notturno (programmato dalle ore 22 alle ore 7). Il paziente veniva istruito a mantenere il braccio immobile e disteso durante la fase di gonfiaggio del manicotto, ad evitare attività fisica intensa o lavori pesanti durante il monitoraggio e a non dormire dal lato ove era applicato l'ABPM. Inoltre si raccomandava al paziente di annotare su apposito diario: l'ora della sveglia, dei pasti, della terapia, i periodi di riposo diurno e notturno, le attività svolte durante il corso della giornata, eventuali situazioni comportanti un elevato carico emotivo. Se il paziente non presentava tale diario correttamente compilato le informazioni venivano recuperate, per quanto possibile, al momento della rimozione dello strumento.

Sulla base dei risultati dell'ABPM, se necessario, veniva suggerita un'eventuale modifica di terapia antipertensiva al medico di medicina generale del paziente. I

soggetti che modificavano la terapia cardiologica o antipertensiva dopo la CVE non proseguivano lo studio.

3.5.1 Analisi dei dati dell'ABPM

I valori di pressione arteriosa e frequenza delle 24 ore venivano sottoposti ad editing dall'operatore: sono stati eliminati dal monitoraggio solo i dati che rappresentavano artefatti assoluti o sospetti sulla base del diario compilato dal paziente, in accordo con le linee guida italiane ed europee (Parati G, 2008).

Un monitoraggio era considerato appropriato per l'analisi statistica se soddisfaceva i criteri riportati secondo le Linee Guida SIIA 2008:

- almeno 24 ore di misure valide di registrazione;
- almeno 1 misura valida per ora durante la notte e almeno 2 misurazioni valide per ora durante il giorno;
- almeno il 70 % delle misurazioni attese sulla base della frequenza predefinita delle misurazioni.

L'elaborazione dei dati registrati dallo strumento è stata effettuata utilizzando il software di elaborazione dati Sigma 2000 fornito con lo strumento.

3.6 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software statistico SPSS (v. 19 per Windows, SPSS inc. Chicago, Illinois) con il livello di significatività a due code impostato a 0.05, e distinguendo i risultati per gruppo di soggetti che al follow up presentavano un RS (gruppo FA-RS) o FA (gruppo FA-FA).

Le caratteristiche cliniche dei due gruppi sono state confrontate con test statistici post-hoc (T per campioni indipendenti e con test Chi-quadro (χ^2) rispettivamente per variabili con distribuzione normale e variabili categoriali).

I valori pressori sono stati calcolati come la media di tre misurazioni consecutive.

La variabilità intraindividuale dei valori pressori delle misure sfigmomanometriche e oscillometriche è stata espressa come coefficiente di variazione (deviazione standard [DS] /media) delle tre misure.

Per l'elaborazione statistica dei dati ottenuti con l'ABPM sono state prese in considerazione le medie di PAS, PAD dei periodi diurno (7-22), notturno (22-7) e dell'intero periodo di monitoraggio; differenza assoluta e percentuale (%) giorno-notte dei valori medi di PAS, PAD. I risultati sono stati espressi come media \pm DS.

Per tutte le variabili, le differenze riscontrate al follow-up sono state valutate utilizzando il t-test di Student per campioni appaiati. Le correlazioni lineari tra le variabili quantitative sono state analizzate utilizzando il coefficiente di correlazione semplice di Pearson. L'affidabilità delle misurazioni oscillometriche è stata analizzata valutando il bias assoluto (differenza tra la media di tre misure sfigmomanometriche e la media di tre misure oscillometriche), il bias relativo (diviso per la media delle misurazioni pressorie col metodo di riferimento) e i limiti di concordanza (differenza \pm 2 x DS) usando i grafici di Bland-Altman. L'ipotesi nulla di assenza di correlazione tra il bias e l'intensità dei valori pressori e la frequenza cardiaca è stata analizzata usando il coefficiente di correlazione semplice di Pearson.

4. RISULTATI

4.1 Descrizione della casistica

Dei 125 soggetti inizialmente arruolati, 25 non hanno continuato lo studio per le seguenti ragioni: 5 non hanno eseguito la CVE a causa di un'alterazione nell'INR (International Normalized Ratio); 8 hanno rifiutato di continuare lo studio affermando che la loro PA era sotto controllo, 12 sono stati esclusi a causa di modifiche nella terapia antipertensiva dopo CVE.

La popolazione finale dello studio era rappresentata da 100 pazienti (F/M =26/74; età media 68.3 ± 8.5 anni, range 37-86 anni). Quando i pazienti sono stati rivalutati, dopo una mediana di 29 giorni dalla CVE, 63 riportavano un RS (gruppo FA-RS) all'ECG, mentre 37 presentavano una ricorrenza di FA (gruppo FA-FA).

4.2 Caratteristiche cliniche dei soggetti

Le caratteristiche cliniche dei 100 soggetti in studio sono riportate in tabella 3, distinte anche per gruppo (FA-RS, FA-FA).

I due gruppi non differivano significativamente per sesso, età, peso, altezza o BMI ($p > 0.05$ ciascuno).

Non c'erano differenze nella prevalenza di malattie coronariche, storia di scompenso cardiaco, malattia arteriosa periferica, storia di ictus, malattie renali o epatiche, iperlipidemia o diabete mellito ($p > 0.05$ ciascuno).

Tabella 3 Caratterizzazione della popolazione dei 100 pazienti sottoposti a CVE.

	Popolazione totale	FA-RS	FA-FA
N°	100	63	37
Sesso (F/M)	26/74	16/47	10/27
Età (anni ± DS)	68.3 ± 8.5	67.4 ± 8.7	70.0 ± 8.0
Peso (kg ± DS)	82.5 ± 16.2	82.8 ± 16.7	82.0 ± 15.8
Altezza (m ± DS)	1.69 ± 0.001	1.70 ± 0.001	1.68 ± 0.001
Body mass index (kg/m²±DS)	28.7 ± 4.8	28.6 ± 4.7	28.9 ± 4.9
Malattie concomitanti n (%)			
Ipertensione	75 (75)	50 (79.4)	25 (67.6)
Coronaropatie	15 (15)	10 (15.9)	5 (13.5)
Storia di scompenso cardiaco	13 (13)	8 (12.7)	5 (13.5)
Arteriopatie periferiche	7 (7)	4 (6.3)	3 (8.1)
Storia di ictus	2 (2)	1 (1.6)	1 (2.7)
Nefropatie	12 (12)	5 (7.9)	7 (18.9)
Epatopatie	19 (19)	11 (17.5)	8 (21.6)
Iperlipidemia	38 (38)	24 (38.2)	14 (37.8)
Diabete mellito	15 (15)	11 (17.5)	4 (10.8)

FA: fibrillazione atriale, RS: ritmo sinusale.

4.3 Valori pressori registrati con lo strumento oscillometrico e con lo sfigmomanometro

Le tabelle 4A e 4B mostrano la media ± DS dei valori pressori ottenuti con lo strumento oscillometrico e con lo sfigmomanometro prima e dopo CVE, così come la loro differenza dai valori basali, rispettivamente nel gruppo FA-RS e FA-FA.

Dopo CVE nel gruppo FA-RS è stato riscontrato un aumento nei valori di PAS di 4-5 mmHg, significativo per lo strumento oscillometrico [$p < 0.05$], e marginalmente significativo per lo sfigmomanometro [$p < 0.10$]), e un calo di 5 mmHg nei valori di PAD, significativo con entrambi i metodi utilizzati (Tab. 4A).

Nel gruppo FA-FA dopo CVE non vi erano modifiche significative nei valori di PAS e PAD, con entrambi gli strumenti utilizzati (Tab. 4B).

Nel gruppo FA-RS, la variabilità pressoria delle tre misure sfigmomanometriche, espressa come coefficiente di variazione (DS/media), era 0.03 sia prima che dopo CVE (differenza non significativa). Il coefficiente di variazione delle tre misure oscillometriche era significativamente maggiore prima della CVE (Tab.4A).

Nel gruppo FA-FA, la variabilità pressoria delle misure sfigmomanometriche e delle misure oscillometriche non differiva significativamente prima e dopo CVE (Tab 4B).

Tabella 4A e 4B. Valori di pressione arteriosa ottenuti con lo strumento oscillometrico e con lo sfigmomanometro prima e dopo CVE nel gruppo FA-RS (4A) e nel gruppo FA-FA (4B).

A				
Gruppo FA-RS	Pre CVE Media ± DS	Post CVE Media ± DS	Δ PA Media ± DS	p
<i>Strumento oscillometrico</i>				
PAS (mmHg)	133.0 ± 16.6	137.9 ± 18.5	5.0 ± 16.1	0.017
PAD (mmHg)	84.3 ± 10.3	79.1 ± 10.6	- 5.2 ± 9.0	< 0.01
CV di PAS (mmHg)	0.042 ± 0.021	0.034 ± 0.023	- 0.008 ± 0.031	0.032
CV di PAD (mmHg)	0.055 ± 0.032	0.037 ± 0.030	- 0.019 ± 0.038	< 0.01
<i>Sfigmomanometro</i>				
PAS (mmHg)	133.5 ± 16.2	137.4 ± 19.4	3.8 ± 18.2	0.098
PAD (mmHg)	86.6 ± 12	81.3 ± 11.3	-5.4 ± 9.3	< 0.01
CV di PAS (mmHg)	0.026 ± 0.017	0.029 ± 0.019	0.003 ± 0.025	0.306
CV di PAD (mmHg)	0.028 ± 0.024	0.026 ± 0.024	-0.002 ± 0.035	0.611

B				
Gruppo FA-FA	Pre CVE Media ± DS	Post CVE Media ± DS	Δ PA Media ± DS	p
<i>Strumento oscillometrico</i>				
PAS (mmHg)	138.9 ± 19.0	136.5 ± 21.1	-2.5 ± 13.5	0.278
PAD (mmHg)	85.3 ± 10.1	84.1 ± 9.8	-1.2 ± 8.4	0.394
CV di PAS (mmHg)	0.045 ± 0.021	0.041 ± 0.032	-0.005 ± 0.036	0.445
CV di PAD (mmHg)	0.055 ± 0.024	0.056 ± 0.030	0.001 ± 0.033	0.810
<i>Sfigmomanometro</i>				
PAS (mmHg)	139.4 ± 16.4	137.7 ± 19.2	- 1.8 ± 13.6	0.435
PAD (mmHg)	87.7 ± 10.7	86.3 ± 11.1	- 1.4 ± 9.8	0.408
CV di PAS (mmHg)	0.028 ± 0.023	0.036 ± 0.031	0.008 ± 0.031	0.120
CV di PAD (mmHg)	0.033 ± 0.024	0.037 ± 0.029	0.004 ± 0.345	0.466

FA: fibrillazione atriale, RS: ritmo sinusale, CVE: cardioversione elettrica; CV: coefficiente di variazione; Δ PA: differenza dei valori pressori dai valori basali.

La pressione arteriosa sistolica (PAS) e la pressione arteriosa diastolica (PAD) rappresentano la media di tre misure consecutive (media ± DS). Valori in mmHg. Le differenze al follow-up sono state valutate usando il test-T di Student per dati appaiati. $p < 0.05$ era considerato significativo.

Le tabelle 5A e 5B quantificano le differenze tra i due metodi di misura prima e dopo CVE, con i corrispondenti limiti di concordanza, rispettivamente nel gruppo FA-RS e FA-FA.

Nel gruppo FA-RS (Tab 5A) non c'erano differenze significative tra i valori di PAS ottenuti con gli strumenti sia prima che dopo CVE ($p > 0.05$), mentre i valori di PAD erano significativamente più bassi di circa 2 mmHg quando veniva utilizzato lo strumento oscillometrico.

Nel gruppo FA-FA (Tab 5B) non c'erano differenze significative tra i valori pressori ottenuti con i due strumenti sia prima che dopo CVE ($p > 0.05$).

L'analisi di Bland Altman non ha rivelato differenze significative nei bias sistolico e diastolico tra prima e dopo CVE ($p > 0.05$), sia nel gruppo FA-RS (Figura 2) che nel gruppo FA-FA (dati non mostrati).

Non c'erano differenze significative nemmeno nei bias relativi sistolico e diastolico tra prima e dopo CVE, sia nel gruppo FA-RS che nel gruppo FA-FA ($p > 0.05$) (Tab 5A e 5B).

Tabelle 5A e 5B. Confronto tra misurazioni sfigmomanometriche e oscillometriche, prima e dopo cardioversione elettrica nel gruppo FA-RS (Tab 5A) e nel gruppo FA-FA (Tab 5B).

A									
Gruppo FA-RS		Sfig Media \pm DS	Oscill Media \pm DS	Sfig-Oscill Media \pm DS	p*	r [#]	Sfig-Oscill Media \pm DS(%)	Limiti di concordanza	r [§]
PAS	Pre CVE	133.5 \pm 16.2	133.0 \pm 16.6	0.6 \pm 10.5	0.67	0.79	0.16 \pm 0.08	-20.4; 21.6	0.05
	Post CVE	137.4 \pm 19.4	137.9 \pm 18.5	-0.6 \pm 13.4	0.74	0.75	-0.96 \pm 0.10	-27.4; 26.2	0.07
PAD	Pre CVE	86.6 \pm 12	84.3 \pm 10.3	2.4 \pm 8.5	0.03	0.72	2.11 \pm 0.09	-14.6; 19.4	0.21
	Post CVE	81.3 \pm 11.3	79.1 \pm 10.6	2.2 \pm 8.7	0.05	0.69	2.08 \pm 0.10	-15.2; 19.6	0.08
B									
Gruppo FA-FA		Sfig Media \pm DS	Oscill Media \pm DS	Sfig-Oscill Media \pm DS	p*	r [#]	Sfig-Oscill Media \pm DS(%)	Limiti di concordanza	r [§]
PAS	Pre CVE	139.4 \pm 16.4	138.9 \pm 19.0	0.5 \pm 11.7	0.79	0.79	0.21 \pm 0.09	-22.9; 23.9	0.23
	Post CVE	137.7 \pm 19.2	136.5 \pm 21.1	1.2 \pm 13.6	0.90	0.78	0.62 \pm 0.10	-26; 28.4	0.24
PAD	Pre CVE	87.7 \pm 10.7	85.3 \pm 10.1	2.4 \pm 9.2	0.12	0.61	2.19 \pm 0.10	-16; 20.8	0.08
	Post CVE	86.3 \pm 11.1	84.1 \pm 9.8	2.3 \pm 9.6	0.16	0.59	1.90 \pm 0.11	-16.9; 21.5	0.16

FA: fibrillazione atriale; RS: ritmo sinusale; Sfig: sfigmomanometro; Oscill: strumento oscillometrico; CVE: cardioversione elettrica.

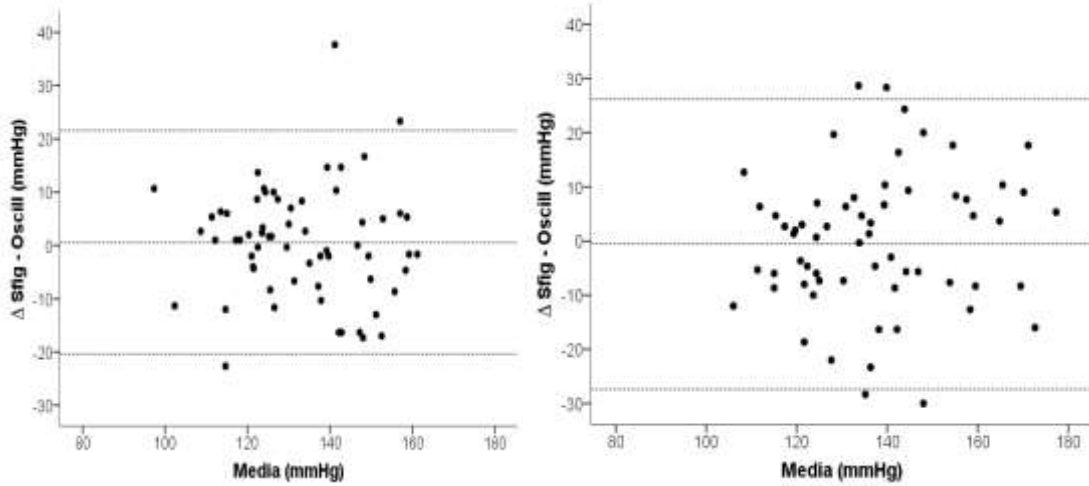
La pressione arteriosa sistolica (PAS) e la pressione arteriosa diastolica (PAD) rappresentano la media di tre misure consecutive (media \pm DS); valori in mmHg. $p < 0.05$ era considerato significativo.

* t-test per campioni appaiati; # correlazione semplice di Pearson tra PA sfig e PA Oscill; § correlazione semplice di Pearson tra PA (Sfig+Oscill)/2 e PA (Sfig-Oscill).

Pre CVE

Post CVE

Pressione arteriosa sistolica



Pressione arteriosa diastolica

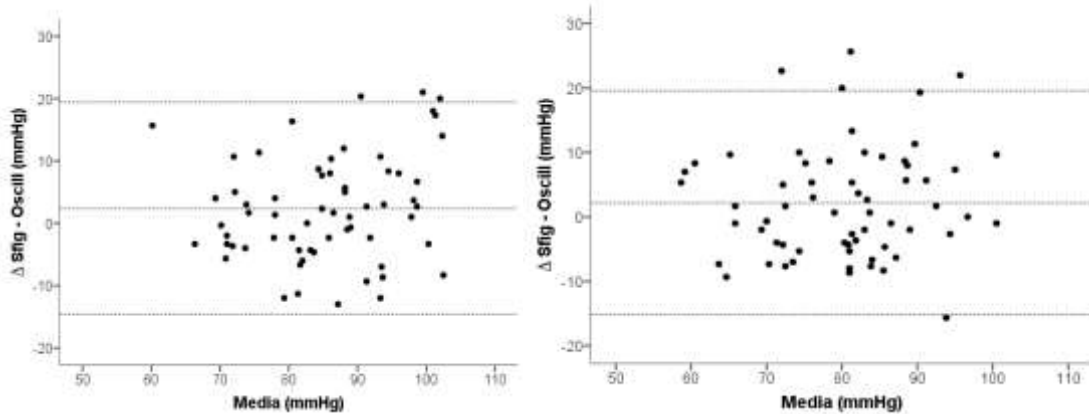


Figura 2. I grafici di Bland-Altman confrontano i valori di PAS e PAD ottenuti con lo strumento oscillo metrico (Oscill) e con lo sfigmomanometro (Sfig) nel gruppo FA-RS prima e dopo cardioversione elettrica (CVE). Le linee tratteggiate mostrano il bias medio e i limiti di concordanza al 95% ($\pm 2 \times \text{SDS}$).

Media: pressione arteriosa (Sfig+Oscill)/2.

4.4 Descrizione della casistica del sottostudio

Per quanto riguarda il sottostudio, di 89 soggetti inizialmente arruolati, 35 non hanno continuato lo studio per le seguenti ragioni: 11 sono stati esclusi perchè avevano un ABPM non valido al basale o al follow-up (meno del 70% del numero atteso di registrazioni pressorie); 12 hanno rifiutato di continuare lo studio, affermando che la loro PA era sotto controllo o per una intolleranza allo strumento; in 12 casi erano intercorse modifiche alla terapia cardiaca o antipertensiva.

La popolazione finale del sottostudio includeva 54 soggetti (F/M =9/45; età media 69.2 ± 7.0 anni, range 53-86 anni). Quando i pazienti sono stati rivalutati, dopo una mediana di 29 giorni dalla CVE, 34 riportavano un RS (sottogruppo FA-RS), mentre 20 presentavano una ricorrenza di FA (sottogruppo FA-FA).

4.5 Caratteristiche cliniche dei soggetti del sottostudio

Le caratteristiche cliniche dei soggetti partecipanti al sottostudio sono illustrate in Tabella 6, suddivise per i sottogruppi FA-RS e FA-FA. Tutti i pazienti avevano una storia di ipertensione (durata media: 10.7 ± 8.6 anni); la durata media della FA era 1.72 ± 4.04 anni.

I pazienti nei due sottogruppi non differivano significativamente in termini di sesso, età, peso, altezza o BMI ($p > 0.05$ in tutti i casi). Non c'erano differenze nella prevalenza di malattie concomitanti o nell'uso di farmaci cardiologici.

Tabella 6. Caratterizzazione della popolazione del sottostudio

	FA-RS (n=34)	FA-FA (n=20)
Sesso (F/M)	6/28	3/17
Età (anni ± DS)	68.8±6.3	69.9±8.2
Peso (Kg ± DS)	80.4±14.4	84.8±16.8
Altezza (m ± DS)	1.7±0.1	1.7±0.1
Body mass index (Kg/m²±DS)	28.2±4.1	29.9±5.6
Malattie concomitanti n(%)		
Coronaropatie	8 (23.5)	2 (10)
Storia di scompenso cardiaco	4 (11.7)	2 (10)
Arteriopatie periferiche	3 (8.8)	2 (10)
Storia di ictus	1 (2.9)	1(5)
Nefropatie	2 (5.9)	3 (15)
Epatopatie	5 (14.7)	6 (30)
Iperlipidemia	15 (44.2)	9 (45)
Diabete mellito	17 (50)	6 (30)
Farmaci n (%)		
Diuretici	15 (44.2)	13 (65)
ACEI	20 (58.8)	9 (45)
ARBs	8 (23.4)	9 (45)
Ca++antagonisti diidropiridinici	8 (23.4)	3 (15)
Ca++antagonisti centrali	6 (17.6)	4 (20)
B-bloccanti	16 (47)	12 (60)
Doxazosina	2 (5.9)	3 (15)
Clonidina	2 (5.9)	1 (5)
Antiaritmici di Classe I	2 (5.9)	0
Antiaritmici di Classe III	7 (20.6)	1 (5)
Digossina	2 (5.9)	0

FA: fibrillazione atriale; RS: ritmo sinusale

4.6 Valori di pressione arteriosa ottenuti con l'ABPM

Nel sottogruppo FA-RS, l'ABPM ha riportato una media di misurazioni pressorie adeguate del 97.1% (range 93-100%) prima della CVE, e del 96.9% (range 86-100%) dopo la CVE.

Nel sottogruppo FA-FA, l'ABPM ha riportato una media di misurazioni pressorie adeguate del 96.0 % (range 86-100%) prima della CVE, e il 94.4% (range 82-100%) dopo la CVE.

Tabelle 7A e 7B. Valori pressori ottenuti con ABPM prima e dopo CVE, durante il monitoraggio delle 24 ore, diurno e notturno, rispettivamente nel sottogruppo FA-RS (Tab 7A) e nel sottogruppo FA-FA (Tab 7B).

A				
Sottogruppo FA-RS	Pre CVE Media \pm DS	Post CVE Media \pm DS	Δ PA Media \pm DS	<i>p</i>
PAS media 24-h	131.5 \pm 13.2	136.6 \pm 12.4	5.1 \pm 11.5	0.015
PAS media diurna	136.0 \pm 13.8	140.0 \pm 13.3	3.9 \pm 12.4	0.074
PAS media notturna	120.8 \pm 14.2	128.5 \pm 14.8	7.7 \pm 12.2	0.001
PAD media 24-h	77.7 \pm 7.3	75.3 \pm 6.5	-2.4 \pm 5.9	0.024
PAD media diurna	80.1 \pm 7.5	77.5 \pm 7.6	-2.6 \pm 6.4	0.025
PAD media notturna	72.0 \pm 8.7	70.1 \pm 6.9	-2.0 \pm 6.3	0.078

B				
Sottogruppo FA-FA	Pre CVE Media \pm DS	Post CVE Media \pm DS	Δ PA Media \pm DS	<i>p</i>
PAS media 24-h	132.7 \pm 17.1	132.5 \pm 15.1	-0.2 \pm 10.2	0.916
PAS media diurna	135.7 \pm 16.5	136.6 \pm 14.7	0.9 \pm 10.9	0.705
PAS media notturna	126.1 \pm 20.2	123.3 \pm 18.0	-2.8 \pm 12.2	0.314
PAD media 24-h	77.3 \pm 9.1	76.5 \pm 9.6	-0.9 \pm 3.7	0.294
PAD media diurna	78.9 \pm 8.9	78.7 \pm 9.5	-0.2 \pm 4.1	0.841
PAD media notturna	73.7 \pm 11.0	72.0 \pm 11.4	-1.7 \pm 4.1	0.098

Valori in mmHg, espressi come medie e DS. AF: fibrillazione atriale; Δ PA: differenza di pressione arteriosa dai valori basali; PAD: pressione arteriosa diastolica; CVE: cardioversione elettrica; PAS: pressione arteriosa sistolica; RS: ritmo sinusale. $P < 0.05$ era considerato significativo.

Le tabelle 7A e 7B mostrano i valori pressori medi \pm DS ottenuti con l'ABPM prima e dopo CVE, e le differenze dai valori basali rispettivamente nel sottogruppo FA-RS e FA-FA.

Dopo CVE, il sottogruppo FA-RS presentava un aumento nella PAS delle 24 ore, notturno (significativo, $p < 0.05$) e diurno (marginalmente significativo, $p: 0.074$) e un calo della PAD delle 24 ore, diurna (significativo, $p < 0.05$) e notturno (marginalmente significativo $p: 0.078$).

Nel sottogruppo FA-FA non c'erano significative modifiche nei valori pressori al follow-up ($p > 0.05$).

E' stato analizzato il decremento pressorio notturno rispetto alla media diurna espressa in percentuale nel nostro gruppo di pazienti.

Sono stati individuati i pazienti *Dipper (DP)*, in cui la caduta pressoria risultava maggiore o uguale al 10% ma inferiore al 20%, *Non Dipper (ND)* quelli in cui la caduta pressoria era maggiore o uguale allo 0% ma inferiore al 10%, *Extreme Dipper (ED)* pazienti con caduta pressoria superiore al 20% ed infine *Reverse Dipper (RD)* soggetti che presentavano un incremento della pressione notturna.

Nel sottogruppo FA-RS, il numero di pazienti con un fisiologico dipping notturno diminuiva da 20 a 14 dopo CVE, mentre il numero di quelli con reverse dipping aumentava da 1 a 7; il numero di pazienti senza dipping o con extreme dipping cambiava leggermente (da 11 a 12 e da 2 a 1, rispettivamente).

Nel sottogruppo FA-FA non vi erano significativi cambiamenti al follow up nei profili pressori notturni (Figura 3).

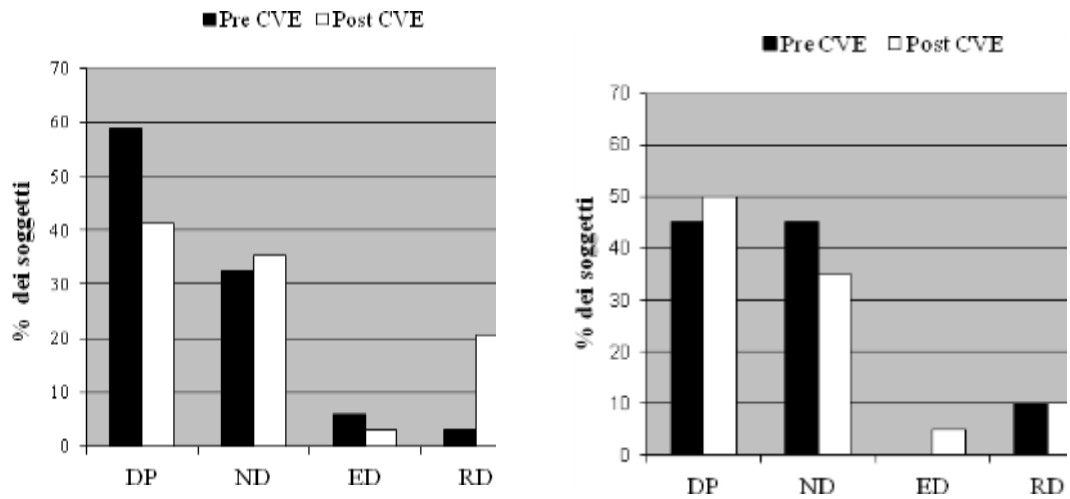


Figura 3. Dipping notturno prima e dopo CVE nel sottogruppo FA-RS (sinistra) e nel sottogruppo FA-FA (destra).

CVE: cardioversione elettrica, FA: fibrillazione atriale; RS: ritmo sinusale; DP: dipper, ND: non-dipper, ED: extreme dipper, RD: reverse dipper.

5. DISCUSSIONE

Questo studio ha analizzato l'affidabilità di uno strumento oscillometrico della PA negli stessi soggetti (pazienti candidati alla CVE) in presenza e in assenza di FA in condizioni di trattamento stabile. Infatti i pazienti che al basale non assumevano terapia antipertensiva rimanevano non trattati al follow-up e coloro che assumevano una terapia antipertensiva al basale non modificavano la dose o il tipo di farmaco al follow-up.

Nel nostro campione (n = 100; età media 68.3 ±8.5 anni, range 37-86 anni), il 74% dei soggetti avevano un'età maggiore di 65 anni e il 75 % erano ipertesi. In questa tipologia di pazienti la FA è molto frequente (Lyp GY, 2007; Manolis AJ 2012) ed è pertanto fondamentale un adeguato monitoraggio della PA con strumenti automatici validati. Negli anziani si riscontra una maggior prevalenza di ipertensione arteriosa ma risulta difficile in questi soggetti l'automisurazione pressoria con strumenti auscultatori in quanto essi presentano difficoltà nel rilevare i toni di Korotkoff a causa di deficit uditivi o riscontrano difficoltà nel corretto posizionamento del bracciale (Pagonas, 2013).

Nei soggetti ipertesi con FA è particolarmente importante monitorare la PA in quanto questo tipo di pazienti presenta una maggior frequenza di complicanze cardiovascolari come l'ictus e il tromboembolismo rispetto ai pazienti con sola FA senza storia di ipertensione (Manolis AJ,2012).

Il monitoraggio della PA *out-of-office*, ossia l'automisurazione domiciliare e il monitoraggio pressorio ambulatoriale della pressione arteriosa, permette una diagnosi e un trattamento più accurati dell'ipertensione, dato che è in grado di rilevare casi di ipertensione mascherata e di ipertensione da camice bianco (Ohkubo T,2005; Dolan E, 2004).

Questi strumenti di monitoraggio della PA fanno affidamento quasi esclusivamente su metodi automatici.

Nel nostro studio il ripristino del ritmo sinusale dopo CVE nel gruppo FA-RS ha determinato significative variazioni della PA rilevate con entrambi gli strumenti, con un aumento della PAS media e un calo della PAD media. La variabilità dei valori pressori invece, come dimostrato dal coefficiente di variazione, è rimasta la stessa per le misurazioni sfigmomanometriche, mentre è risultata maggiore nei soggetti con FA rispetto a quelli con RS utilizzando lo strumento oscillometrico. Tuttavia questa differenza era minima sia per la PAS (-0.01 ± 0.03 mmHg) che per la PAD (0.02 ± 0.04 mmHg). Non possiamo escludere la possibilità di un “*recall bias*” poiché le misurazioni sfigmomanometriche sono state raccolte in modo tale che l’osservatore conosceva la prima lettura e potrebbe aver aggiustato di conseguenza i successivi valori pressori. Un errore di questo tipo potrebbe aver reso simili le tre misure sfigmomanometriche e di conseguenza potrebbe aver ridotto la variabilità pressoria osservata sia prima che dopo CVE con le misure non automatiche.

Come già dimostrato da Pagonas e colleghi, tre misurazioni oscillometriche ripetute della PA sono sufficienti a controbilanciare la maggior variabilità pressoria osservata con questo metodo di misura senza alterare l’affidabilità dello strumento. Infatti il bias medio non cambiava in maniera significativa tra prima e dopo la CVE, confermando pertanto precedenti studi sulla possibilità di utilizzare gli strumenti oscillometrici anche in pazienti con FA (Lyp GY 1996; Jani B 2006; Pagonas N 2013; Giantin V 2013).

Dopo la CVE non abbiamo riscontrato significativi cambiamenti nei valori di PA e nella variabilità pressoria nel gruppo FA-FA, come rilevato con i due strumenti. Non abbiamo nemmeno riscontrato differenze significative nei bias sistolico e diastolico prima e dopo CVE.

Anche questi riscontri supportano la convinzione che le misure oscillometriche sono affidabili in pazienti con FA.

Nel nostro studio quasi tutti i valori pressori medi ottenuti con lo sfigmomanometro erano leggermente più alti rispetto i valori pressori medi ottenuti con lo strumento oscillometrico sia nei pazienti con FA che a RS. Questa differenza potrebbe essere ricondotta all'ordine con cui i dati sono stati acquisiti in quanto le misure sfigmomanometriche sono state ottenute sempre prima e le oscillometriche dopo in ordine temporale. Di conseguenza potrebbero esserci state reazioni di allarme con un associato aumento nella variabilità pressoria, il che è tipico del soggetto anziano (Zito M 1991). Questo effetto correlato all'ordine può solo essere ipotizzato dato che non sono disponibili altre misurazioni pressorie per confermare la nostra teoria. Tuttavia la differenza media nei valori di PA tra i due strumenti è inferiore a 5 mmHg cosicché il criterio di validazione dell'AAMI per l'accuratezza risulta essere soddisfatto (ANSI/AAMI/ISO 2009).

Il nostro riscontro di un'elevata DS dei bias ($DS > 8$ mmHg; non soddisfa il criterio di precisione dell'AAMI) sia nei pazienti con FA che a RS suggerisce che ciò sia dovuto non alla presenza dell'aritmia di per sé ma piuttosto al tipo di campione analizzato; il nostro campione infatti era costituito principalmente da persone anziane.

E' importante ricordare che l'accuratezza di ogni metodo di misurazione indiretto della PA, incluso lo sfigmomanometro, è limitata in confronto al monitoraggio intra-arterioso (Pickering TG, 2005; Hunyor SN, 1978; Holland WW, 1964).

Non abbiamo riscontrato relazioni tra la frequenza cardiaca e la dimensione del bias né (a differenza di altri studi - Pannarale 2003), tra i valori di PA e le dimensioni del bias. Infatti le correlazioni tra la frequenza cardiaca e i bias e tra i valori pressori e i bias non erano significative ($p > 0.05$). Il bias relativo sistolico e diastolico inoltre non cambiava significativamente prima e dopo CVE.

Mediante l'utilizzo dell'ABPM, il nostro sottostudio ha identificato un aumento nei valori di PAS e un calo nei valori di PAD in seguito al ripristino del RS in pazienti ipertesi con FA in condizioni di trattamento medico stabile. I soggetti con ricorrenza di FA al follow up non presentavano significativi cambiamenti pressori.

I nostri risultati confermano solo in parte precedenti studi che hanno analizzato le modifiche pressorie in pazienti con FA dopo il ripristino del RS; tali studi rilevavano un calo significativo nella PAD ma non modifiche significative nei valori di PAS (Olsen R, 2002; Elbers PW 2012; Sanders NA 2012).

I risultati di questi studi precedenti tuttavia sono discutibili, dato che riguardavano un campione esiguo di soggetti (9-13 pazienti) e alcuni di essi non assicuravano che la terapia cardiologica dei pazienti fosse rimasta stabile nell'intervallo tra i due monitoraggi pressori, prima e dopo il ripristino del RS (Olsen R, 2002; Elbers PW 2012).

Il calo nei valori di PAD (di circa 2 mmHg nel nostro studio) comunemente riscontrato dopo il ripristino del RS, potrebbe essere attribuibile – come alcuni autori hanno già spiegato (Masood SO 2010) - alla normalizzazione di certe modifiche neuro-ormonali associate con la FA (aumentata attività simpatica, attivazione del RAAS, disfunzione endoteliale), che aumentano le resistenze vascolari correlate con la PAD durante l'aritmia (Franco V, 2008).

I principali cambiamenti che avvengono dopo il ripristino del RS nel presente studio riguardano invece i valori di PAS.

Al follow-up i pazienti presentavano valori di PAS medi più alti durante il giorno (+3.9 mmHg), e particolarmente alla notte (+7.7 mmHg). Questo potrebbe essere dovuto ad un miglioramento nella performance cardiaca conseguente al ripristino del RS. Infatti, i pazienti con FA hanno un alterato output cardiaco come risultato di un ridotto volume sistolico dovuto ad una perdita di funzione sistolica atriale e ad una irregolare risposta

ventricolare (Wozakowska-Kapłon B, 2003). Anche un ridotto tempo di riempimento passivo diastolico, cicli cardiaci irregolari (Wozakowska-Kapłon B, 2003) e un aumento nei livelli di peptide natriuretico atriale (ANP) (Arakawa M, 1995) possono alterare la performance emodinamica.

In seguito al ripristino del RS, è riportato un aumento nella contrattilità atriale, una maggior frazione di eiezione del ventricolo sinistro, una minore frequenza cardiaca, un tempo più lungo di riempimento diastolico (Wozakowska-Kapłon B, 2003; Giglioli C, 2013) e una normalizzazione nei livelli di ANP plasmatico (Arakawa M, 1995); ed è già stato dimostrato che questi cambiamenti sono responsabili dell'aumento della PAS al picco dell'esercizio (Wozakowska-Kapłon B, 2003). Inoltre è già stato dimostrato un aumento nella frazione di eiezione media del ventricolo sinistro entro un mese da una CVE riuscita (ma non in pazienti con ricorrenza di FA) (Wozakowska-Kapłon B, 2003). E' importante identificare un aumento nella PAS in seguito al ripristino del RS considerata l'età media dei pazienti con FA. La prevalenza di FA aumenta con l'età, dallo 0.5% a 40-50 anni, al 5-15% a 80 (Camm AJ, 2010).

L'età media dei pazienti nella coorte del nostro sottostudio era 68.8 anni nel sottogruppo FA-RS e 69.9 anni nel sottogruppo FA-FA. Dall'età adulta in poi, la più comune forma di ipertensione è l'ipertensione sistolica isolata perché la PAS aumenta gradualmente con l'età, mentre la PAD tende a calare dopo i 60 anni (Franklin SS, 2011).

L'ABPM ha dimostrato che l'aumento nella PAS osservato nei nostri pazienti avviene soprattutto durante la notte, di conseguenza al follow up meno pazienti presentavano un dipping notturno e più pazienti presentavano un reverse dipping, condizione che sembra associata ad un maggior rischio cardiovascolare (Ben-Dov IZ, 2007). E' stato riscontrato che per ogni riduzione del 5% nel declino della PA notturna sistolica/diastolica vi sia un aumento del 20% del rischio di mortalità cardio-vascolare,

anche se tali dati non sono stati raccolti in pazienti con caratteristiche simili a quelli da noi studiati. L'Ohasama study evidenzia come, anche quando i valori pressori delle 24 h si trovano all'interno del range di normalità, un diminuito calo pressorio notturno è associato con un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare (Ohkubo T, 2002). L'identikit del paziente non dipping risulta sovrapponibile a quello di un paziente a elevato rischio CV: è più spesso anziano, obeso, diabetico o con nota malattia CV o renale, con sindrome metabolica, più spesso assume diversi farmaci anti IPA (de la Sierra A, 2010). Presenta inoltre un'eccessiva risposta inotropica all'esercizio, più alti livelli di uricemia, maggior rigidità arteriosa e maggiore spessore dell'intima-media carotidea. E' stato riscontrato come la percentuale di abbassamento della pressione dal giorno alla notte diminuisca col numero di anomalie metaboliche (Ukkola O, 2009). Inoltre, sia la PA notturna sistolica che diastolica dimostrano una forte correlazione con le lesioni subcliniche cardiache, aortiche, dei vasi periferici, della vascolarizzazione renale (Chatzistamatiou EI, 2012).

6.CONCLUSIONE

L'affidabilità delle misurazioni oscillometriche della PA utilizzando lo strumento analizzato non viene ad essere alterata dalla presenza della FA, se la frequenza cardiaca rimane stabile tra 60 e 100 bpm. La presenza di questa aritmia aumenta la variabilità intraindividuale dei valori pressori rilevati con lo strumento oscillometrico, ma questo non ha effetti negativi sull'affidabilità del metodo se vengono effettuate tre misurazioni. I nostri risultati supportano l'utilizzo degli strumenti oscillometrici in ambulatorio, come raccomandato dalle recenti linee guida (Mancia G, 2013), e anche a casa, specialmente quando sono disponibili strumenti elettronici che automaticamente effettuano multiple registrazioni, oggi già disponibili sul mercato. Tuttavia i nostri risultati non possono essere estesi alla tecnica oscillometrica in generale; per far ciò sono infatti necessari studi analoghi al nostro che utilizzando diversi strumenti oscillometrici permettano di raggiungere risultati sovrapponibili.

In seguito al ripristino del RS dopo CVE, i pazienti ipertesi con FA hanno dimostrato un aumento nella PAS e un calo nella PAD. L'ABPM ci ha permesso di rilevare un maggior incremento nella PAS durante la notte, con un conseguente aumento nel numero di pazienti con reverse dipping, condizione associata con un elevato rischio cardiovascolare. Tale riscontro ci suggerisce di raccomandare il monitoraggio pressorio con ABPM nei pazienti fibrillanti ipertesi dopo la CVE in modo tale da poter effettuare eventuali aggiustamenti terapeutici (in termini di dosaggio, scelta e tempi di somministrazione del farmaco). Ulteriori studi sono necessari per confermare i nostri risultati, preferibilmente su campioni ancor più ampi di soggetti.

BIBLIOGRAFIA

American National Standards Institute. Noninvasive sphygmomanometers. Part 2: Clinical validation of automated measurement type. ANSI/AAMI/ISO 81060-2. 2009. Available at: <http://webstore.ansi.org>.

Arakawa M, Miwa H, Noda T, Ito Y, Kambara K, Kagawa K, Nishigaki K, Kano A, Hirakawa S. Alterations in atrial natriuretic peptide release after DC cardioversion of non-valvular chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1995; 16: 977-985.

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 Intern Med* 1994; 154:1449–1457.

Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49: 1235-1241.

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98:946–952.

Benjamin EJ.; D Levy; SM. Vaziri; RB. D'Agostino; AJ. Belanger; PA. Wolf. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. The Framingham Heart Study *JAMA*. 1994;271(11):840-844.

Björklund K, Lind L, Zethelius B et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1297-302.

Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7:433–437.

Burr ML, Dolan E, O'Brien EW, et al. The value of ambulatory blood pressure in older adults: the Dublin outcome study. *Age Ageing*. 2008;37:201– 6.

Camm AJ, Kirchhof P, Lip G Y.H., Schotten U 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) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429

Chatzistamatiou EI, Moustakas GN, Veioglanis S et al. Nocturnal hypertension: poor correlation with office blood pressure but strong prognostic factor for target organ damage. *Hellenic J Cardiol*. 2012 Jul;53(4):263-72.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al., Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206e52.

Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000; 139:814–819.

Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ et al. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertens* 1992;10: 385-391.

Cuspidi C, Vaccarella A, Leonetti G et al. Ambulatory blood pressure and diabetes: targeting non dipping. *Curr Diabetes Rev.* 2010 Mar;6(2):111-5.

De la Sierra A, Segura J, Gorostidi M. Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment. *Hypertens Res.* 2010 Aug;33(8):767-71.

Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004; 9(6): 307-309.

Elbers PW, Prins WB, Plokker HW, van Dongen EP, van Iterson M, Ince C. Electrical cardioversion for atrial fibrillation improves microvascular flow independent of blood pressure changes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 799-803.

European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. 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: 2369-2429.

Franco V, Calhoun DA, Oparil S. Fisiopatologia dell'ipertensione. In Black HR, Elliott WJ (eds), *Ipertensione: Braunwald Malattie del cuore Compendio*. Elsevier: Milano, Italy, 2008, 25-45.

Franklin SS, Levy D. Aging, blood pressure, and heart failure: what are the connections? *Hypertension* 2011; 58: 760-762.

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864–2870.

Giantin V, Perissinotto E, Franchin A et al. Ambulatory blood pressure monitoring in elderly patients with chronic atrial fibrillation: is it absolutely contraindicated or a useful tool in clinical practice and research? *Hypertens Res.* 2013;36(10):889-894.

Giglioli C, Nesti M, Cecchi E, Landi D, Chiostrri M, Gensini GF, Spini V, Romano SM. Hemodynamic effects in patients with atrial fibrillation submitted to electrical cardioversion. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4447-4450.

Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM et al. Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 9;160(18):2765-72.

Gosse P, Ansoborlo P, Lemetayer P et al. Daytime and nighttime ambulatory blood pressures should be calculated over the true sleep-waking cycle and not over arbitrary periods. *Am J Hypertens* 1996;9:269-272

Healey J, et al. The relationship between atrial high-rate episodes and stroke: the Asymptomatic Stroke and Atrial Fibrillation Evaluation in Pacemaker Patients Trial (ASSERT) AHA 2010; Abstract 21838.

Hekman PR, Barbisan JN, Menezes HS et al. 24-hour blood pressure in normotensive elderly women and elderly women with white-coat hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Apr;94(4):431-7.

Holland WW, Humerfelt S. Measurement of blood-pressure: comparison of intra-arterial and cuff values. *Br Med J.* 1964; 2(5419):1241-1243.

Hunyor SN, Flynn JM, Cochineas C. Comparison of performance of various sphygmomanometers with intra-arterial blood-pressure readings. *Br Med J.* 1978; 2(6131):159-162.

Jani B, Bulpitt CJ, Rajkumar C. Blood pressure measurement in patients with rate controlled atrial fibrillation using mercury sphygmomanometer and Omron HEM-750CP device in the clinic setting. *J Hum Hypertens.* 2006;20(7):543-545.

Kannel WB, PA Wolf, EJ Benjamin, D Levy. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American Journal of Cardiology* 1998; Volume 82, Issue 7, Supplement 1, Pages 2N–9N.

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11–19.

Lip GY, Kakar P, Watson T. Atrial fibrillation-the growing epidemic. *Heart* 2007; 93(5): 542-543.

Lip GY, Zarifis J, Beevers M, Beevers DG. Ambulatory blood pressure monitoring in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1996;78(3):350-353.

Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-1046.

Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:676–683.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press.* 2007;16(3):135-232.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357

Mancia G, Omboni S, Parati G et al. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8:311-315

Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation.* 1997 Mar 18;95(6):1464-70.

Manolis AJ., Enrico Agabiti Rosei, Antonio Coca, Renata Cifkova, Serap E. Erdine, Sverre Kjeldsen et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 2012; 30(2): 239-252.

Masood SO, Wasmund SL, Akoum NW, Egger MJ, Hsiai T, Hamdan MH. The effects of rate and rhythm control on blood pressure and antihypertensive drug usage in patients with atrial fibrillation and hypertension enrolled in the AFFIRM trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 1094-1098.

Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007; 297:709–715.

Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28:457–462.

O'Brien E, Asmar R, Beilin L et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003;21:821–848.

O'Brien E, Atkins N, Stergiou G et al; Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit.* 2010;15:23–38.

Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002 Nov;20(11):2183-9.

Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J et al. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring: 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 508-515.

Olsen R, Amlie A, Omvik P. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in atrial fibrillation. *Blood Press Monit.* 2002;7(3):149-156.

Pagonas N, Schmidt S, Eysel J et al. Impact of atrial fibrillation on the reliability of oscillometric blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2013;62(3):579-584.

Palatini P, Frigo G, Bertolo O et al. Validation of the A&D TM-2430 device for ambulatory blood pressure monitoring and evaluation of performance according to subjects' characteristics. *Blood Press Monit*. 1998; 3(4):255-260.

Pannarale G, Bebb G, Clark S et al. Bias and variability in blood pressure measurement with ambulatory recorders. *Hypertension*. 1993;22(4):591-598.

Parati G, Mutti E, Ravogli A et al. Advantages and disadvantages of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens Suppl*. 1990 Dec;8(6):S33-8.

Parati G, Omboni S, Palatini P. Linee Guida della Società Italiana dell'Ipertensione arteriosa sulla misurazione convenzionale e automatica della pressione arteriosa nello studio medico, a domicilio e nelle 24 ore. Edizione 2008. *Ipertensione prev. cardiovasc.* pp 63-115.

Parati G, Pickering TG. Home blood-pressure monitoring: US and European consensus. *The Lancet*, vol. 373, no. 9667, pp. 876–878, 2009.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ et al. Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005; 45(1):142-161.

Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-2461.

Salehian O, Healey J, Stambler B, Alnemer K, Almerri K, Grover J, et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007; 154:448–453.

Sanders NA, Bertolone C, Jetter TL, Wasmund SL, Croci F, Solano A, Brignole M, Hamdan MH. Restoring sinus rhythm results in blood pressure reduction in patients with persistent atrial fibrillation and a history of hypertension. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; **23**: 722-726.

Stergiou GS, Kollias A, Destounis A et al. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2012;30(11):2074-2082.

Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:467–475.

Ukkola O, Vasunta RL, Kesäniemi YA. Non-dipping pattern in ambulatory blood pressure monitoring is associated with metabolic abnormalities in a random sample of middle-aged subjects. *Hypertens Res.* 2009 Nov;32(11):1022-7.

Van Gelder IC, Hemels ME. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006; 8:943–949.

Vardas P, Marakis H. Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Hellenic J Cardiol* 2004; 45:277–281.

Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1995; 25:1155–1160.

Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41:218–223.

Watson T, Lip GY. Blood pressure measurement in atrial fibrillation: goodbye mercury? *J Hum Hypertens*. 2006;20(9):638-640.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–988.

Wozakowska-Kapłon B, Opolski G. Effects of sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation: a clinical, echocardiographic and hormonal study. *Int J Cardiol* 2003; 96: 171-176.

Wozakowska-Kapłon B, Opolski G. Improvement in exercise performance after successful cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation and symptoms of heart failure. *Kardiologia Pol* 2003; 59: 213-223.

Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al., PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359:1225–1237.

Zito M, Parati G, Omboni S, et al. Effect of ageing on blood pressure variability. *J Hypertens. Suppl* 1991; 9:S328e9