

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE VETERINARIE

Corso di Laurea in Medicina Veterinaria

Clinica e Terapia Medica degli Animali da Compagnia

**VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA
E DELLA TOLLERABILITÀ CLINICA
DI DIFFERENTI PROTOCOLLI ANTIARITMICI
IN CORSO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE SECONDARIA:
ANALISI MULTICENTRICA RETROSPETTIVA IN 54 CANI**

Tesi di laurea di:
Marina Bertarello

Relatore:
Dott. Giovanni Romito

Anno Accademico 2023/2024

Visto, si approva la tesi

(firma del relatore)

A Ciro e Lilly,
compagni silenziosi, ma fondamentali in questo viaggio.
Mi avete ispirato nel seguire
il sogno di diventare medico veterinario.

A Tom,
che con la sua forza e dolcezza
mi ha insegnato il valore della cura e della dedizione.

ABSTRACT

Introduzione: Gli studi volti a comparare gli effetti dei protocolli antiaritmici utilizzati per il controllo della frequenza cardiaca (FC) in corso di fibrillazione atriale secondaria (FAS) sono limitati nel cane. Pertanto, lo scopo del presente lavoro di tesi è stato quello di indagare il tasso di efficacia e quello correlato agli effetti collaterali farmaco-indotti (EC-FI) associati a differenti protocolli antiaritmici in un'ampia popolazione di cani affetti da FAS.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati, in modo retrospettivo, cani con FAS trattati con duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina, monoterapia a base di diltiazem, monoterapia a base di digossina e monoterapia a base di amiodarone, presso diversi ospedali veterinari, sia universitari che non universitari. Per ciascun paziente sono stati annotati dati inerenti a segnalamento, anamnesi, test diagnostici, protocolli terapeutici e *outcome*. È stata quindi eseguita un'analisi volta a confrontare dati selezionati tra i suddetti gruppi, inclusi tasso di efficacia, frequenza/tipo di EC-FI e tempo di sopravvivenza mediano.

Risultati: Sono stati inclusi nella ricerca 54 cani, di cui 28 trattati con duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina e 26 gestiti con monoterapia. Quest'ultima era basata sulla somministrazione di digossina in 16 casi, di diltiazem in 5 casi e di amiodarone in altri 5 casi. Il tasso di efficacia documentato nei cani gestiti con duplice terapia è risultato significativamente maggiore rispetto a quello osservato nell'insieme dei cani trattati mediante monoterapia (ovvero, considerando tutti i cani trattati con monoterapia collettivamente a prescindere dal tipo di antiaritmico impiegato [$P = 0.048$]). Il tasso di EC-FI documentato nei cani gestiti con duplice terapia è risultato simile a quello osservato nell'insieme dei cani trattati mediante monoterapia ($P = 0.129$). Il tempo mediano di sopravvivenza documentato nei cani gestiti con duplice terapia è risultato significativamente maggiore rispetto a quello osservato nei cani trattati mediante monoterapia a base di digossina ($P = 0.01$).

Conclusioni: Nei cani affetti da FAS, la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina è tollerata bene, tanto quanto i protocolli antiaritmici basati sull'uso di una singola molecola. Inoltre, la duplice terapia fornisce benefici clinicamente rilevanti rispetto alla monoterapia, sia in termini di controllo della FC che di sopravvivenza.

INDICE

INTRODUZIONE	1
---------------------------	----------

CAPITOLO 1

FIBRILLAZIONE ATRIALE

1.1 INTRODUZIONE	2
1.2 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE	2
1.3 MECCANISMI ELETTROFISIOLOGICI.....	3
1.4 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI PREDISPONENTI	8
1.5 FISIOPATOLOGIA E SEGNI CLINICI	9
1.6 DIAGNOSI.....	11
1.7 TERAPIA.....	15
1.7.1 RHYTHM CONTROL.....	17
1.7.2 RATE CONTROL.....	18
1.8 MONITORAGGIO DELL'EFFICACIA TERAPEUTICA E PROGNOSI.....	24

CAPITOLO 2

PARTE SPERIMENTALE

2.1 SCOPI DELLO STUDIO	26
2.2 MATERIALI E METODI.....	26
2.2.1 POPOLAZIONE DI STUDIO.....	26
2.2.2 ANALISI ELETTROCARDIOGRAFICA	27
2.2.3 ANALISI ECOCARDIOGRAFICA	28
2.2.4 ANALISI DI LABORATORIO	29

2.2.5 EFFICACIA ANTIARITMICA	30
2.2.6 TOLLERABILITA' CLINICA	30
2.2.7 OUTCOME	31
2.2.8 ANALISI STATISTICA	31
2.3 RISULTATI.....	32
2.3.1 POPOLAZIONE DI STUDIO.....	32
2.3.2 RISULTATI ELETTROCARDIOGRAFICI	35
2.3.3 RISULTATI ECOCARDIOGRAFICI	356
2.3.4 RISULTATI CLINICOPATOLOGICI	37
2.3.5 EFFICACIA ANTIARITMICA	38
2.3.6 TOLLERABILITA' CLINICA	38
2.3.7 OUTCOME	39

CAPITOLO 3

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

3.1 DISCUSSIONE.....	40
3.2 CONCLUSIONI	43
BIBLIOGRAFIA.....	44
SITOGRAFIA.....	62
RINGRAZIAMENTI.....	63

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA), tachiaritmia sopraventricolare contraddistinta da una attività elettrica atriale rapida e disorganizzata, rappresenta uno dei disturbi del ritmo cardiaco più comuni sia in medicina veterinaria che umana (Pedro *et al.*, 2020a). Nonostante sia conosciuta da circa un secolo nel cane, continua a rappresentare una vera e propria sfida per il medico veterinario, soprattutto dal punto di vista terapeutico (Romito e Guglielmini, 2024).

Nel cane si presenta solitamente come condizione “secondaria” (FAS), ovvero come una complicazione di una cardiopatia primaria sottostante (tipicamente caratterizzata da dilatazione atriale [Guglielmini *et al.*, 2000; Menaut *et al.*, 2005; Pedro *et al.* 2020a]). Le cardiopatie a cui è più frequentemente associata sono la malattia mixomatosa della valvola mitralica (MMVM), nei cani di piccola/media taglia, e la cardiomiopatia dilatativa (CMD), in quelli di taglia grande/gigante (Tidholm *et al.*, 1997; Jung *et al.*, 2016; Pedro *et al.*, 2018; Baron Toaldo *et al.*, 2020; Friederich *et al.*, 2020; Guglielmini *et al.*, 2020). Nei cani affetti da FAS, l’obiettivo della terapia non è tanto quello di far cessare la fibrillazione, quanto quello di rallentare la FC ad essa associata (Gelzer *et al.*, 2009; Pariaut *et al.*, 2014; Jung *et al.*, 2016; Pedro *et al.*, 2020b; Borgeat *et al.*, 2021; Romito *et al.*, 2021; Romito *et al.*, 2023). Sulla base di studi recenti, il *gold standard* terapeutico sarebbe quello di portare la FC media al di sotto dei 125 battiti/minuto, in quanto è stato dimostrato che frequenze di questo tipo si associano ad un incremento significativo dell’aspettativa di sopravvivenza (Jung *et al.*, 2016; Pedro *et al.*, 2018; Pedro *et al.*, 2023).

Sebbene sia ampiamente condivisa l’importanza di un calo della FC media tanto vigoroso (ovvero, tale da “normalizzare” la FC rendendola simile a quella dei cani sani [Meurs *et al.*, 2005; Noszczyk-Nowak *et al.*, 2009; Lamb *et al.*, 2010; Rasmussen *et al.*, 2011]), ad oggi non esistono studi che forniscano dati certi in merito a quale possa essere considerato il protocollo terapeutico ideale per raggiungere tale obiettivo (Romito e Guglielmini, 2024).

Lo scopo del presente lavoro è stato, pertanto, quello di analizzare un’ampia popolazione di cani affetti da FAS trattati con differenti protocolli antiaritmici, al fine di individuare il migliore, tenendo in considerazione, non solo il tasso di successo, ma anche i possibili EC-FI associati alla prescrizione di ciascun agente antiaritmico.

CAPITOLO 1

FIBRILLAZIONE ATRIALE

1.1 INTRODUZIONE

Questo primo capitolo è dedicato alla trattazione del sistema di classificazione, dei meccanismi elettrofisiologici, dell'epidemiologia, dei fattori predisponenti, della fisiopatologia, della diagnosi e della terapia della FA canina.

1.2 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

La FA è l'aritmia più comune nel cane (Buchanan, 1965; Noszczyk-Nowak *et al.*, 2017; Pedro *et al.*, 2020a; Hellemans *et al.*, 2022). È caratterizzata dall'attivazione caotica e rapida dell'attività elettrica a livello degli atri. Ciò altera non solo il riempimento ventricolare, portando a una diminuzione della gittata cardiaca, ma determina anche un aumento delle pressioni atriali, con conseguente predisposizione allo sviluppo dell'insufficienza cardiaca congestizia (ICC [Ward *et al.*, 2019; Pedro *et al.*, 2020a]). Sebbene i reperti elettrocardiografici e la fisiopatologia della FA siano comuni nel cane e nell'uomo, i sistemi di classificazione adottati nelle due specie divergono. Nello specifico, nell'uomo la classificazione della FA può essere effettuata in base alla sua durata:

- FA parossistica: comprende le forme che terminano spontaneamente o mediante cardioversione entro 7 giorni;
- FA persistente: comprende le forme che si risolvono in 7 giorni o oltre, ma che non lo fanno in modo spontaneo. Hanno quindi bisogno di un intervento terapeutico;
- FA permanente: si riferisce alle forme che hanno una durata prolungata, oltre un anno. In questi pazienti non è stata effettuata la cardioversione elettrica, oppure, se attuata, non ha avuto successo (Hindricks *et al.*, 2021).

Un'ulteriore classificazione usata in medicina umana prevede il raggruppamento secondo la sintomatologia clinica ed il numero di episodi riscontrati:

- FA di nuova insorgenza: comprende le forme che vengono documentate per la prima volta, indipendentemente dai sintomi clinici e dalla durata dell'episodio;
- FA ricorrente: comprende i pazienti che mostrano recidive di FA;
- FA silente o asintomatica: comprende i pazienti in cui la FA non si associa a sintomi; in questi casi la diagnosi è solitamente incidentale.

I sistemi di classificazione sopra riportati non vengono generalmente utilizzati in medicina veterinaria principalmente perché è difficile identificare il momento esatto di insorgenza della FA nei cani (Romito e Guglielmini, 2024). Inoltre, i casi di FA parossistica nel cane sono rari (Porteiro Vázquez *et al.*, 2016; Hornsey *et al.*, 2021; Romito *et al.*, 2022a). Al contrario, i cani presentano più frequentemente un'alterazione del ritmo che perdura fino al decesso (Menaut *et al.*, 2005; Pedro *et al.*, 2020b).

La classificazione maggiormente adottata nel cane si basa semplicemente su due categorie:

- FA “isolata” (FAI) o primaria o idiopatica (anche nota in inglese come “*lone atrial fibrillation*”): insorge in assenza di alterazioni strutturali o patologie sistemiche note (come, ad esempio, l'ipotiroidismo). Si verifica solitamente in cani di razza gigante, come, ad esempio, gli Irish Wolfhound (Gerritsen *et al.*, 1996; Chow e French, 2014);
- FA secondaria (FAS, anche nota in inglese come “*secondary atrial fibrillation*”): è presente una cardiopatia strutturale sottostante evidenziabile ecocardiograficamente, come, ad esempio, la MMVM e la CMD (Pedro *et al.*, 2020a).

Ciò che differenzia maggiormente questi tipi di FA è la FC ad essi associata: i cani con FAI presentano solitamente una FC media minore e un quadro clinico più lieve rispetto a quelli affetti da FAS. Questo è anche dovuto al fatto che i cani che sviluppano FAS presentano spesso concomitante ICC, condizione che determina inevitabilmente una significativa attivazione del sistema nervoso simpatico (Kittleson e Kienle, 1998). In virtù delle summenzionate considerazioni, anche la terapia è differente: i cani con FAI, infatti, rispondono in modo più duraturo alla cardioversione elettrica (Pedro *et al.*, 2020b), mentre nei cani affetti da FAS questa procedura non garantisce risultati soddisfacenti e la terapia si limita al controllo farmacologico della FC media. Tutto ciò influenza la prognosi, la quale risulta prolungata nei cani che presentano FAI rispetto ai cani affetti da FAS (secondo uno studio, 40 mesi vs 8 mesi [Menaut *et al.*, 2005]).

1.3 MECCANISMI ELETTROFISIOLOGICI

Fisiologicamente, l'attività meccanica (e, dunque, emodinamica) delle camere cardiache è regolata anche da quella elettrica. Difatti, il corretto funzionamento del sistema di conduzione cardiaco permette il fisiologico alternarsi di depolarizzazione e ripolarizzazione, a sua volta alla base del fisiologico succedersi di sistole e diastole.

Il sistema di conduzione cardiaco è principalmente composto da due tipi di tessuto: il tessuto nodale (nodo del seno e nodo atrioventricolare) ed il tessuto di conduzione. Il tessuto nodale è formato da cellule che sono in grado di generare in modo periodico un impulso elettrico (fronte

di depolarizzazione); sono quindi cellule caratterizzate da un proprio automatismo. Il tessuto di conduzione è, invece, composto da cellule (organizzate in fasci) che consentono la propagazione dello stimolo tra le varie camere cardiache (Santilli e Perego, 2015).

Normalmente, il fronte di depolarizzazione origina dal nodo del seno, segnapassi primario del cuore, localizzato a livello del tetto dell'atrio destro. Questo si diffonde, poi, sia attraverso le vie inter-atriali (fascicolo di Bachmann e fascicolo inferiore), propagando dunque dall'atrio destro al sinistro, sia attraverso le vie intra-atriali e inter-nodali (fascio anteriore, medio e posteriore), arrivando fino al nodo atrioventricolare. Quest'ultima struttura si localizza nella porzione destra del trigono fibroso atrioventricolare (alla base dell'atrio destro) ed è l'unica via attraverso cui, fisiologicamente, l'impulso può passare da atri a ventricoli (Santilli e Perego, 2015).

Dal nodo atrioventricolare, distalmente, si sviluppa il fascio di His, struttura che passa attraverso il trigono fibroso. Esso si divide, poi, in una branca destra e una branca sinistra. La branca sinistra, a sua volta, si divide in un fascicolo antero-superiore ed in un fascicolo postero-inferiore. Tali branche si diramano ulteriormente a livello ventricolare, formando la rete delle fibre del Purkinje, che sono alla base dell'attivazione elettrica ventricolare (Santilli e Perego, 2015).

In condizioni fisiologiche, ovvero quando è il nodo del seno a dare origine al ritmo cardiaco, nel cane la FC attesa all'interno degli atri corrisponde a quella ventricolare ed essa è generalmente compresa tra i 60 e 160 battiti/minuto (Santilli e Perego, 2015).

Nel caso della FA si assiste, invece, ad una disorganizzazione degli eventi sopradescritti e a un aumento della FC del paziente (con frequenze ventricolari tipicamente superiori a 180 battiti/minuto).

Nello specifico, all'interno degli atri non si osserva più l'esistenza di un unico fronte di depolarizzazione originante dal nodo del seno e diretto verso l'atrio sinistro ed il nodo atrioventricolare, ma la presenza di molteplici fronti di attivazione atriale, ciascuno in grado di innescare in modo rapido (frequenza negli atri superiore a 300 battiti/minuto) e disorganizzato "isole" di cardiomiociti atriali di diversa grandezza (**Figura 1**).

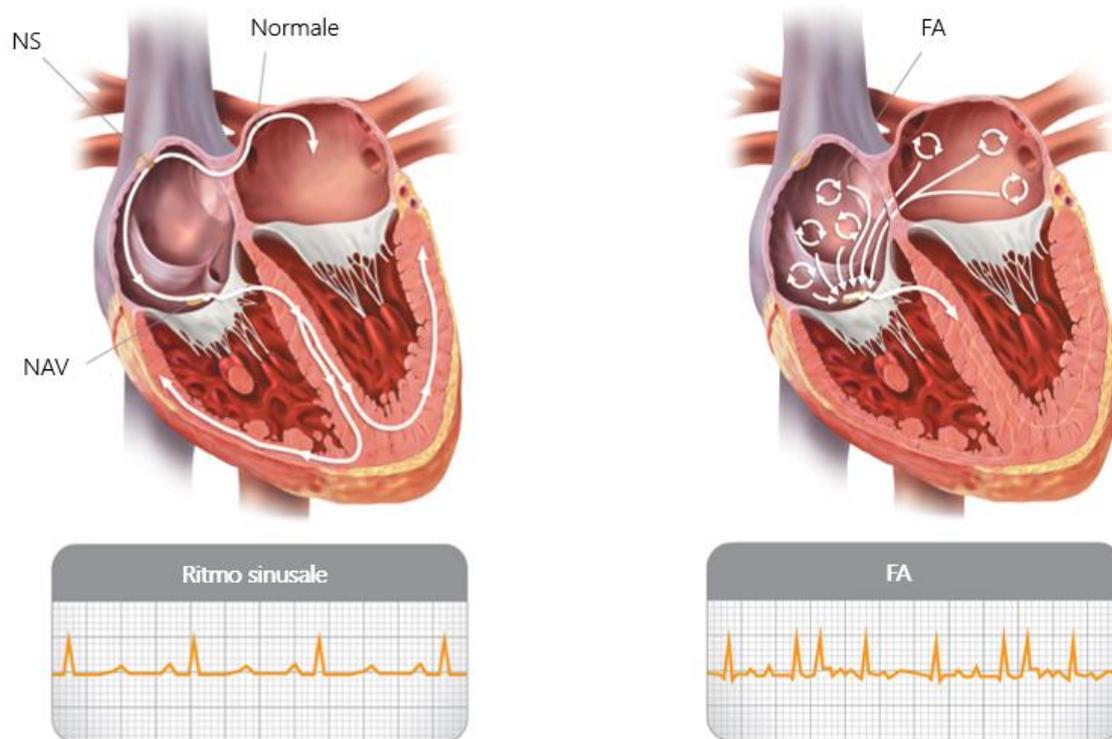


Figura 1. Confronto tra il fronte di depolarizzazione nel paziente sano (immagine sinistra) e nel paziente affetto da FA (immagine destra). NS: nodo del seno; NAV: nodo atrioventricolare; FA: fibrillazione atriale (modificato da <https://getsmartaboutafib.net/en-EMEA/hcp/atrial-fibrillation/what-is-atrial-fibrillation>).

Tra i vari meccanismi elettrofisiologici alla base dello sviluppo e del perdurare della FA, i due principali sono rappresentati dalla depolarizzazione atriale prematura mediata da foci ectopici ed i circuiti di rientro (Iwasaki *et al.*, 2011; Yamamoto e Trayanova, 2022). Nel caso della depolarizzazione atriale prematura mediata da foci ectopici, si assiste a fenomeni di automatismo che hanno origine a livello atriale, ma in sedi diverse dal nodo del seno (ad esempio, miocardio atriale, seno coronarico, *inlet* delle vene polmonari [Haïssaguerre *et al.*, 1998; Arora *et al.*, 2003; Stillitano *et al.*, 2008; Iwasaki *et al.*, 2011; Heijman *et al.*, 2018; Yamamoto e Trayanova, 2022]) (**Figura 2**). L'automatismo sopra citato può derivare da anomalie nel flusso transmembrana sia inerenti al potassio che al calcio (Iwasaki *et al.*, 2011). Le alterazioni del calcio intracellulare possono dipendere anche da anomalie inerenti all'attività del reticolo sarcoplasmatico e della pompa sodio-calcio (Yeh *et al.*, 2008).

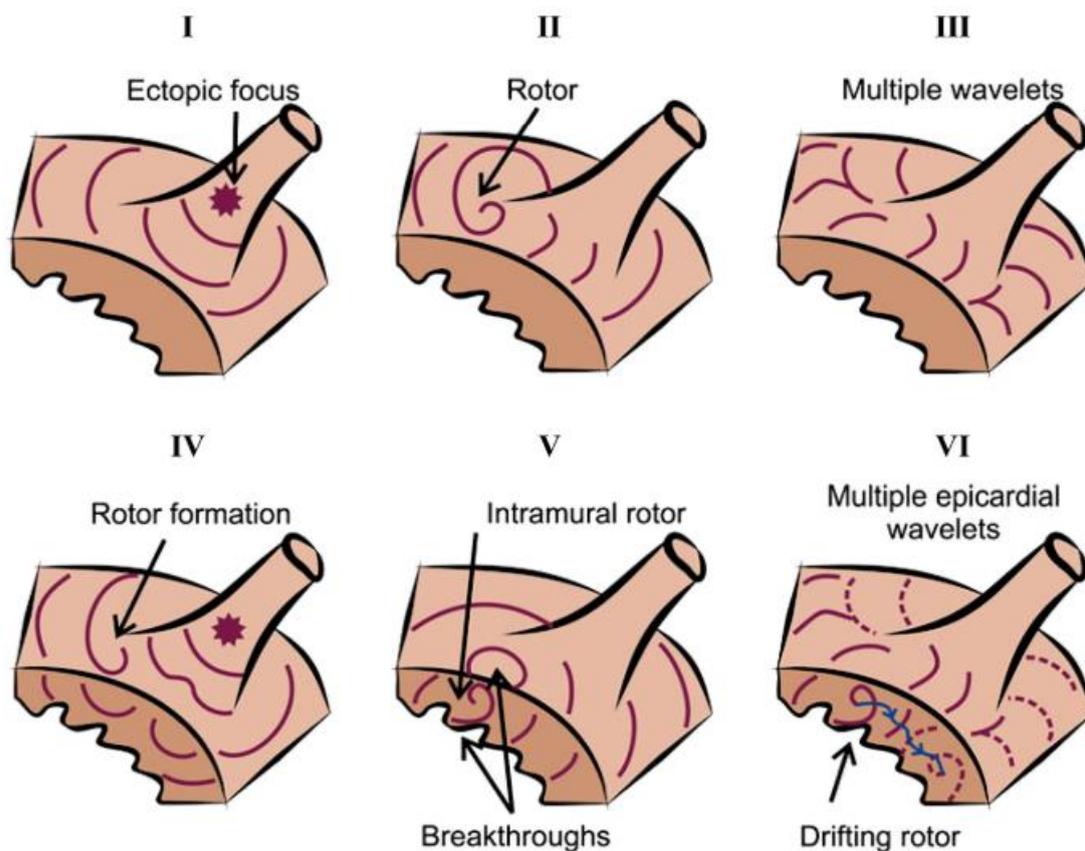


Figura 2. Figura che rappresenta i diversi meccanismi elettrofisiologici alla base della FA. In questa figura i foci ectopici sono rappresentati nell’immagine I, le *multiple wavelets* nelle immagini II e VI ed i rotori nelle immagini IV, V e VI (modificato da Yamamoto e Trayanova, 2022).

Per quanto concerne la possibilità dei circuiti di rientro (**Figure 2 e 3**), si tratta di un meccanismo elettrofisiologico secondo il quale l’impulso elettrico si propaga in modo anomalo e ripetitivo in “cerchio”. Esistono varie teorie che hanno cercato di spiegare i circuiti di rientro:

- “*multiple spiral waves hypothesis*”: secondo tale teoria esiste un numero critico di circuiti di rientro che attivano insieme gli atri. Gli atri si continuano ad eccitare e l’impulso, viaggiando attraverso essi, porta al mantenersi della FA (Moe e Abildskov, 1959). Tutto ciò nel tempo causa anche un rimodellamento patologico degli atri, sia macroscopico che microscopico, con stabilizzazione della FA (“*atrial fibrillation begets atrial fibrillation*” [Moe e Abildskov, 1959; Allesie *et al.*, 1985; Waks e Josephson, 2014; Yamamoto e Trayanova, 2022]);
- “*leading circle model*”: secondo tale teoria le onde elettriche ruotano intorno ad un ostacolo. La lunghezza d’onda diventa determinante per il mantenimento dell’aritmia perché se il fronte d’onda rientra troppo presto o ha un periodo refrattario troppo lungo,

il rientro potrebbe estinguersi precocemente. La dimensione atriale diventa importante perché se troppo piccola per la lunghezza d'onda, il rientro non si mantiene; dunque, ancora una volta, atri grandi favoriscono il mantenimento della FA (Alessie *et al.*, 1977; Iwasaki *et al.*, 2011; Waks e Josephson, 2014) (**Figura 3**);

- “teoria dei rotori”: tale teoria ipotizza la presenza di rotori che generano onde a spirale, alla base della formazione del ritmo cardiaco patologico. Il fronte dell'onda ha una velocità che dipende dalla sua curvatura e questa è maggiore in prossimità del punto focale. Va anche sottolineato che i rotori possono muoversi nello spazio e cambiare forma, influenzando il comportamento e la stabilità della FA (Krinskiĭ, 1966; Jalife *et al.*, 1998 Comtois *et al.*, 2005; Waks e Josephson, 2014; Hwang *et al.*, 2016; Yamamoto e Trayanova, 2022).

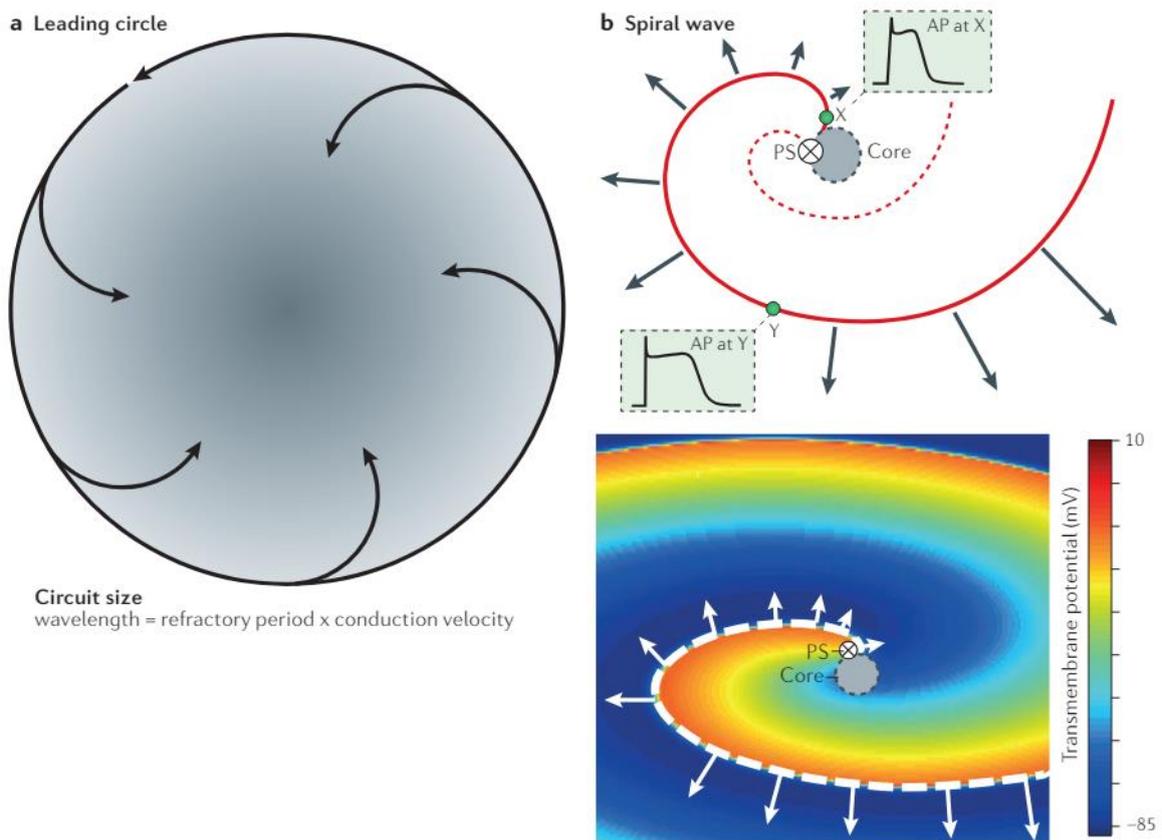


Figura 3. Rappresentazione del concetto di (a) “leading circle” e (b) “spiral waves” (modificato da Nattel *et al.*, 2017).

1.4 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI PREDISPONENTI

La FA presenta una prevalenza nella popolazione canina intorno allo 0,15% (Noszczyk-Nowak *et al.*, 2017). Se consideriamo solo i cani affetti da disturbi del ritmo cardiaco, raggiunge picchi del 33% (Westling *et al.*, 2008).

È stato inoltre dimostrato come la prevalenza aumenti nei cani adulti/anziani ed in quelli di taglia grande/gigante (Westling *et al.*, 2008; Noszczyk-Nowak *et al.*, 2017). I cani di taglia grande affetti da cardiopatie in stadi avanzati e ICC concomitante sembrano essere maggiormente colpiti da FA (Jung *et al.*, 2016; Ward *et al.*, 2019). Vi è un'associazione tra lo sviluppo della malattia ed il peso dell'animale: i cani sopra i 20 kg di peso hanno un rischio 5.8 più alto di sviluppare FA (Borgarelli *et al.*, 2004). I cani, per la loro mole hanno, infatti, degli atri più grandi. Di conseguenza, la superficie miocardica è propensa a sviluppare e mantenere i rientri multipli che sono alla base della FA (Guglielmini *et al.*, 2000). Le razze interessate maggiormente sono il Dogue de Bordeaux, l'Irish Wolfhound, l'Alano, il Newfoundland, il Mastiff, il Pastore Tedesco, il Rottweiler, il Labrador Retriever e l'Australian Shepherd (Menaut *et al.*, 2005; Jung *et al.*, 2016; Vollmar e Fox, 2016; Pedro *et al.*, 2018; Tyrell *et al.*, 2020). Dallo studio di Menaut *et al.* del 2005, sembra che la razza influenzi il tempo di sopravvivenza media: i cani di media/grossa taglia con FA sopravvivono tendenzialmente più a lungo di quelli di piccola taglia affetti dalla stessa patologia (Menaut *et al.*, 2005).

Oltre a razza ed età, sembra essere significativo anche il sesso dell'animale: i soggetti maschi tendono ad essere più predisposti delle femmine a sviluppare FA. La stessa predisposizione è stata evidenziata anche nell'uomo, soprattutto se è presente una FA primaria (Menaut *et al.*, 2005). Per quanto riportato in precedenza, i cani affetti da cardiopatie che dilatano gli atri (MMVM e CMD) presentano una prevalenza più alta della malattia (Patterson *et al.*, 1961; Bohn, 1971; Guglielmini *et al.*, 2000; Westing *et al.*, 2008; Baron Toaldo *et al.*, 2020; Guglielmini *et al.*, 2020; Guglielmini *et al.*, 2023). Negli studi di Guglielmini *et al.* del 2020 e del 2023 viene riportato come l'aumento delle dimensioni atriali (sinistre, nel caso della MMVM e della CMD, e sia sinistre che destre, nel caso della CMD) sia un importante fattore di rischio per lo sviluppo della malattia (Guglielmini *et al.*, 2020; Guglielmini *et al.*, 2023).

Baron Toaldo *et al.* nel 2020 hanno evidenziato l'associazione tra alterata funzione atriale e lo sviluppo della FA. In questo studio, utilizzando una valutazione ecocardiografica avanzata (*speckle tracking echocardiography*) in cani affetti da MMVM con o senza FA, si è dimostrato come la disfunzione atriale sinistra (intensa come un *peak atrial longitudinal strain* $\leq 28\%$) sia in grado di predire lo sviluppo di FA in questi soggetti (Baron Toaldo *et al.*, 2020). Neves *et al.* hanno dimostrato come il PA-TDI (misura relativa all'accoppiamento elettromeccanico atriale

sinistro basata sull'uso del *tissue Doppler imaging*) sia il parametro ecocardiografico più accurato nel predire lo sviluppo della FA nei cani affetti da cardiopatie (Neves *et al.*, 2018). Nello stesso studio viene rimarcato come le caratteristiche anatomico-funzionali dell'atrio sinistro abbiano un ruolo fondamentale nell'insorgenza della patologia (Neves *et al.*, 2018).

Una dilatazione atriale tanto severa da predisporre ad FA può essere conseguenza anche di altre patologie differenti dalle summenzionate MMVM e CMD; ne sono un esempio la displasia delle valvole atrioventricolari, il dotto arterioso pervio, la stenosi sub-aortica e la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (Menaut *et al.*, 2005; Gelzer *et al.*, 2015; Navarro-Cubas *et al.*, 2017; Pedro *et al.*, 2018).

Oltre alla dilatazione atriale, un altro potenziale trigger di FA è l'ipertonìa vagale, in quanto essa può modulare il potenziale d'azione dei cardiomiociti atriali, favorendo lo sviluppo di microcircuiti di rientro funzionale a tale livello (Coumel, 1998; Moïse *et al.*, 2005; Romito *et al.*, 2022a). Nello specifico, ciò dipende dal fatto che nel miocardio atriale l'acetilcolina può indurre una riduzione non omogenea del periodo refrattario, tramite attivazione di specifiche correnti del potassio (IKACh). Tale inomogeneità dipende da una variegata distribuzione delle fibre vagali, dei recettori muscarinici e dei canali IKACh a livello del miocardio atriale. Di conseguenza, in corso di ipertonìa vagale, il fronte di depolarizzazione può propagare a livello atriale in modo eterogeneo, ovvero incontrando aree di tessuto miocardico atriale eccitabile (pronte per la depolarizzazione) contigue ad aree di blocco funzionale (non depolarizzabili [Coumel, 1998; Moïse *et al.*, 2005; Romito *et al.*, 2022a]). In tal modo la stimolazione vagale può creare un substrato funzionale ideale per lo sviluppo di aritmie atriali basate su circuiti di rientro (Coumel, 1998; Moïse *et al.*, 2005; Porteiro Vázquez *et al.*, 2016; Romito *et al.*, 2022a), soprattutto in cani di taglia grande (ovvero cani in cui la massa miocardica atriale è sufficientemente ampia da garantire lo sviluppo e permettere il mantenimento dei circuiti di rientro).

1.5 FISIOPATOLOGIA E SEGNI CLINICI

Quando è presente FA, l'attivazione elettrica ventricolare è rapida e irregolare: questo va ad alterare il riempimento dei ventricoli perché riduce la durata della diastole. Il tutto si traduce in un calo del pre-carico ventricolare. Il ridotto pre-carico porta ad una diminuzione della gittata sistolica (Maisel e Stevenson, 2003; Iwasaki *et al.*, 2011).

Una FC elevata può portare ad un calo della funzione sistolica del paziente: è il fenomeno di Woodworth (o "*negative staircase*"). Tale fenomeno dipende dal fatto che, in corso di FA, si riduce il tempo necessario al calcio intracellulare per tornare dentro il reticolo sarcoplasmatico

(evento che avviene fisiologicamente in diastole ed è molto importante per la successiva sistole [Katz, 2011]). Un ulteriore problema causato dall'alta frequenza, consiste nel fatto che il tempo necessario per far sì che i canali di rilascio del calcio si riattivino, per il successivo evento cardiaco, sia ridotto (Katz, 2011). Vi è, quindi, la diminuzione della possibilità d'uso del calcio per l'apparato contrattile cellulare e, di conseguenza, viene alterata la contrattilità (Katz, 2011). L'attivazione elettrica rapida ed irregolare dei ventricoli porta ad effetti emodinamici deleteri e si può arrivare a un calo della gittata cardiaca (Clark *et al.*, 1997).

L'alterata attivazione ventricolare comporta anche un aumento della pressione atriale e della pressione dell'incuneamento capillare, predisponendo ulteriormente alla comparsa di ICC (Maisel e Stevenson, 2003; Iwasaki *et al.*, 2011).

Inoltre, in corso di FA, è anche presente una perdita del contributo al riempimento ventricolare da parte della contrazione atriale (dato il ritmo patologico che affligge gli atri [Maisel e Stevenson, 2003; Iwasaki *et al.*, 2011]).

Infine, nel tempo, a causa dell'attivazione ventricolare elevata, si può verificare una compromissione miocardica, nota come "tachicardiomiopatia" (o "cardiomiopatia tachicardia-indotta" [Shinbane *et al.*, 1997; Umana *et al.*, 2003]). Nel cane, tale condizione si sviluppa quando vi è una FC media superiore a 180 battiti/minuto che perdura per almeno 2-4 settimane. Sono coinvolti processi di varia natura, tra cui apoptosi e necrosi cellulare con perdita del tessuto contrattile, fibrosi interstiziale e mal allineamento delle fibre. Vengono, inoltre, riportati fenomeni ischemici per perfusione miocardica non ottimale, deplezione delle riserve energetiche cellulari, alterazioni funzionali mitocondriali, modifiche della citoarchitettura dei cardiomiociti e alterata gestione del calcio intracellulare (Shinbane *et al.*, 1997; Umana *et al.*, 2003).

La tachicardiomiopatia è però un fenomeno reversibile: se la FA è diagnosticata e trattata tempestivamente, si può ottenere un miglioramento della funzione sistolica (Wright *et al.*, 2018).

Per quanto riguarda i sintomi clinici, va sottolineato come i cani affetti da FAI possano essere asintomatici. Al contrario, quelli con FAS, di solito presentano segni clinici evidenti: ad esempio, letargia, intolleranza all'esercizio fisico, tachipnea, dispnea e sincopi (Menaut *et al.*, 2005). I segni clinici derivano non solo dalla FC media elevata, ma anche dalla ICC che si può associare all'aritmia. Infatti, si è visto che in cani affetti da MMVM e da CMD la prevalenza di segni di ICC destra è maggiore qualora sia concomitante FA (Ward *et al.*, 2019). Nel cane, al contrario dell'uomo (Galal Azzam, 2013; Hindricks *et al.*, 2021), la FA non si associa frequentemente a tromboembolismo (Oyama e Prosek, 2006; Usechak *et al.*, 2012; Chow e

French, 2014; Heseltine *et al.*, 2019). Ciononostante, tale aritmia può aumentare significativamente il rischio di morte improvvisa, come sottolineato nello studio condotto da Borgeat *et al.* del 2021 (Borgeat *et al.*, 2021).

1.6 DIAGNOSI

Il primo sospetto di FA può nascere già dall'esame fisico perché, all'auscultazione cardiaca, si rilevano una FC elevata e un ritmo irregolarmente irregolare. L'intensità del primo tono è variabile, dato che gli intervalli diastolici sono irregolari; inoltre, può essere presente anche il terzo tono. Invece, in corso di FA, non è possibile auscultare il quarto tono, non essendo presente contrazione atriale. Il tutto è associato a deficit cuore-polso (Pedro *et al.*, 2020b).

La tecnica principale con cui si può diagnosticare la FA è l'elettrocardiogramma di superficie (ECG). È uno strumento semplice e non invasivo che permette di registrare le variazioni del potenziale elettrico generato dal miocardio durante le fasi del ciclo cardiaco (Santilli e Perego, 2015). Nel tracciato elettrocardiografico normalmente si può valutare il battito cardiaco come un regolare susseguirsi di onde P-QRS-T: l'onda P corrisponde alla depolarizzazione atriale, l'intervallo PQ al tempo necessario affinché il fronte di depolarizzazione superi la giunzione atrioventricolare, il complesso QRS alla depolarizzazione ventricolare ed, infine, il segmento ST e l'onda T forniscono informazioni sulla ripolarizzazione del ventricolo (Santilli e Perego, 2015; Romito *et al.*, 2022b; Romito *et al.*, 2022c).

I rilievi elettrocardiografici che si riscontrano in caso di FA sono (**Figura 4**):

- assenza di onde P: al posto delle onde P troviamo le onde di fibrillazione ("f") che si presentano come ondulazioni continue, senza interposizione di un tratto di linea isoelettrica tra di esse. Le onde hanno una frequenza di 400-600 battiti/minuto. La morfologia ed il voltaggio sono variabili: possono essere più ampie, se è presente un importante ingrandimento atriale o per una recente insorgenza dell'aritmia ("*coarse FA*"), mentre, altre volte, non sono schiettamente evidenti sul tracciato ("*fine FA*"), a causa del voltaggio ridotto o della cronicità della FA (Thurmann e Janney, 1962; Herrold *et al.*, 2023);
- complesso QRS solitamente normale: la FA si presenta, dunque, come una tachicardia a complessi QRS stretti (<70 ms nel cane), a meno che la FA non risulti pre-eccitata (condizione in cui si assiste ad una conduzione anterograda mediata da una via accessoria atrioventricolare) (**Figura 5**), oppure che non coesista un concomitante disturbo della conduzione intraventricolare dovuto a un blocco di branca preesistente (ovvero su base anatomica), oppure funzionale (aberranza di conduzione, nel caso della

FA, espresso come blocco tachicardia-dipendente o in fase 3 [Brugada *et al.*, 1991; Wellens, 2001; Mavropoulou, 2018; Santilli *et al.*, 2018a; Santilli *et al.*, 2018b]) **(Figura 6)**;

- intervalli R-R di solito irregolarmente irregolari: ciò dipende dal fatto che solo una parte delle depolarizzazioni atriali arriva ai ventricoli. Il tempo di refrattarietà del nodo atrioventricolare influenza questo fenomeno. La refrattarietà dell'area giunzionale atrioventricolare si basa sul fenomeno di "conduzione decrementale". Si specifica che raramente gli intervalli R-R possono risultare regolari e solo nel caso in cui vi sia un concomitante blocco atrioventricolare di III grado;
- frequenza ventricolare variabile: nei cani affetti da FAS non ancora in terapia, essa è solitamente compresa tra 180 e 260 battiti/minuto a seconda della risposta (o "penetranza") ventricolare, la quale dipende, a sua volta, dall'azione del sistema nervoso autonomo e dalle proprietà elettrofisiologiche del nodo atrioventricolare (Kittleson e Kienle, 1998; Santilli *et al.*, 2012; Santilli e Perego 2015).

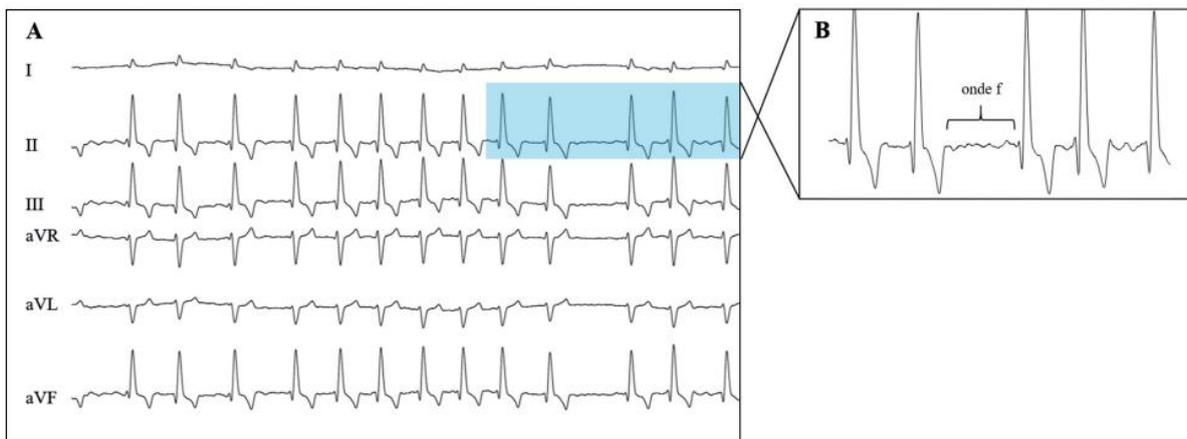


Figura 4. Nell'immagine A è presente un tracciato elettrocardiografico a 6 derivate ottenuto in un cane meticcio di grossa taglia affetto da FAS (ampiezza = 10 mm/mV; velocità = 50 mm/s). Nella figura B è riportato uno zoom di parte del tracciato elettrocardiografico. L'attività elettrica atriale caotica ed irregolare tipica si esprime con oscillazioni della linea isoelettrica (onde f), caratterizzate da morfologia e voltaggio variabili, le quali risultano maggiormente apprezzabili in concomitanza degli intervalli R-R più lunghi. Tali ondulazioni sostituiscono le onde P sinusali (assenti in corso di FA). L'attivazione elettrica ventricolare risulta irregolare e rapida (intervalli R-R variabili tra un minimo di 250 ms e un massimo di 480 ms; frequenza ventricolare corrispondente pari a 125-240 battiti/minuto). I complessi QRS mostrano morfologia, durata (60 ms) e asse elettrico medio sul piano frontale (79°) nei limiti della norma (modificato da Romito e Guglielmini, 2024).



Figura 5. Tracciato elettrocardiografico ottenuto in derivata II indicativo di FA pre-eccitata in cane Golden Retriever maschio intero di 2 anni (modificato da Santilli e Perego, 2015).

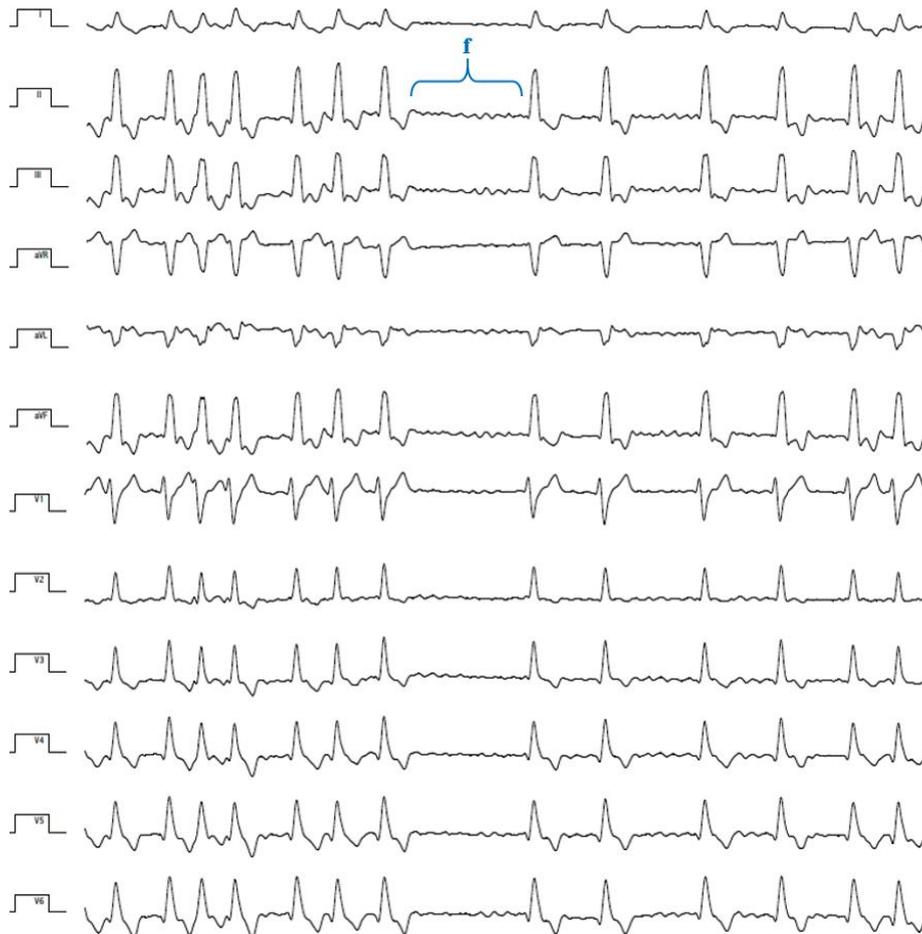


Figura 6. Tracciato elettrocardiografico a dodici derivazioni ottenuto in cane meticcio maschio intero di 5 anni. Si noti il ritmo iniziale: è irregolare e sono presenti complessi QRS larghi (100 ms). Analizzando la polarità dei complessi QRS, è possibile apprezzare una concordanza tra le derivazioni inferiori (II, III, aVF) e quelle precordiali sinistre (V2–V6), oltre ad una discordanza precordiale (asse elettrico medio sul piano frontale: 69°). Si noti anche come le caratteristiche dei QRS non varino al variare degli intervalli di accoppiamento, reperto che conferma la presenza di un blocco di branca sinistra su base anatomica. Da notare, infine, come in concomitanza degli intervalli R-R più lunghi sia possibile attestare la presenza delle onde di FA (onde f [parentesi graffa]). Ampiezza = 5 mm/mV; velocità = 50 mm/s (modificato da Romito e Cipone, 2024).

Un'altra metodica importante per la diagnosi ed il monitoraggio della FA è l'Holter (monitoraggio elettrocardiografico di 24 ore) (**Figura 7**). Tramite tale metodica diagnostica è possibile calcolare in modo adeguato la FC media nelle 24 ore, dato intrinsecamente correlato alla prognosi dei cani affetti da FA e non ottenibile in modo esatto mediante ECG in sede ambulatoriale (contesto in cui essa risulta incrementata per maggiore azione del tono simpatico [Uechi *et al.*, 2002]). La discrepanza tra la FC media ottenuta mediante Holter e mediante ECG nell'arco di alcuni minuti durante la visita clinica è più marcata di quanto si potesse immaginare in passato. In un recente studio Gelzer *et al.* hanno mostrato come il dato ottenuto mediante ECG sovrastimi la reale FC calcolabile mediante Holter di circa 26 battiti/minuto (Gelzer *et al.*, 2015).

Un'ulteriore informazione che possiamo ricavare dall'Holter è la possibile concomitante presenza di aritmie ventricolari, valutandone sia il numero che il grado di organizzazione, reperto relativamente comune in corso di FAS (Croasara *et al.*, 2010; Martin *et al.*, 2010; Wess *et al.*, 2010). Infine, l'Holter risulta utile per il monitoraggio della risposta alla terapia antiaritmica, in quanto, dopo aver impostato il protocollo terapeutico, è necessario capire se esso sia adeguato, oppure se sia, invece, indispensabile potenziare la terapia antiaritmica (Pedro *et al.*, 2020b).



Figura 7. Monitoraggio Holter applicato in due cani affetti da tachiaritmie. L'immagine a sinistra mostra un Boxer in cui il dispositivo è fissato mediante l'uso di un apposito cappottino. L'immagine a destra raffigura un Pastore Tedesco in cui il dispositivo è fissato mediante l'uso di benda elastica (da Archivio dell'Unità di Cardiologia del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie dell'Università di Bologna).

1.7 TERAPIA

Sia nell'uomo che nel cane vi sono due strategie per il trattamento della FA: il *rate control*, che mira ad abbassare la frequenza di scarica ventricolare in assenza di cardioversione, ed il *rhythm control*, che serve a ripristinare il ritmo sinusale (cardioversione [Wyse *et al.*, 2002; Hagens *et al.*, 2004; Ha *et al.*, 2014; Pedro *et al.*, 2020b]).

In medicina umana sono presenti delle linee guida al riguardo (Kirchhof *et al.*, 2016), ma la scelta definitiva dell'approccio terapeutico dipende dal singolo paziente, in base alla sua storia clinica, alla durata dell'aritmia, all'eventuale esistenza di una cardiopatia strutturale sottostante e alla presenza della ICC (Pedro *et al.*, 2020b).

Per quanto riguarda il cane, la decisione tra il *rhythm control* e il *rate control* si basa principalmente sulla presenza e severità della cardiopatia sottostante: nei cani affetti da FAS, anche se si optasse per la cardioversione e questa avvenisse con successo, il cuore strutturalmente rimodellato in modo patologico determinerebbe la ricomparsa della FA in breve tempo (generalmente <6 mesi [Bright *et al.*, 2005; Bright e zumBrunnen, 2008]).

Nella **Tabella 1**, sotto riportata e modificata dall'opera di revisione di Romito e Guglielmini del 2024, vengono esposti i farmaci antiaritmici più comunemente impiegati per il controllo del ritmo e della frequenza in corso di FA nel cane.

Farmaco antiaritmico	Via di somministrazione	Dose
Diltiazem	Orale (formulazione a rilascio prolungato) Endovenosa	2-4 mg/kg ogni 12 ore Bolo (lentamente nell'arco di 5 minuti): 0.05-0.25 mg/kg Infusione continua: 2-6 µg/kg/minuto
Digossina	Orale	0.0025-0.005 mg/kg ogni 12 ore
Amiodarone	Orale Endovenosa (nuova	Dose di carico (solitamente per una settimana): 15 mg/kg ogni 12-

	formulazione)	24 ore Dose di mantenimento: 5-10 mg/kg ogni 24 ore Bolo (lentamente nell'arco di 10 minuti): 2 mg/kg Infusione continua: 0.8 mg/kg/ora per 6 ore, poi da ridurre a 0.4 mg/kg/ora
Sotalolo	Orale	1-3 mg/kg ogni 12 ore
Atenololo	Orale	0.2-1 mg/kg ogni 12 ore (da incrementare gradualmente secondo necessità)
Esmololo	Endovenosa	Bolo (lentamente): 200-300 µg/kg (ripetibile fino ad un dosaggio massimo di 500 µg/kg) Infusione continua: 50-200 µg/kg/minuto
Lidocaina	Endovenosa	Bolo (lentamente): 2 mg/kg (ripetibile fino ad un dosaggio massimo di 8 mg/kg) Infusione continua: 25-80 µg/kg/minuto

Tabella 1. Le dosi sopra riportate vanno intese come indicazioni di carattere generale, da adattare di caso in caso, in base alle caratteristiche di ciascun paziente e si basano sugli studi di Pariaut *et al.*, 2014, Levy *et al.*, 2016, Pariaut, 2017, Pedro *et al.*, 2020b, Verschoor-Kirss *et al.*, 2022, Whitehouse *et al.*, 2023, Romito *et al.*, 2024.

1.7.1 RHYTHM CONTROL

Il *rhythm control* si può ottenere sia tramite cardioversione farmacologica che elettrica. I candidati idonei per questa procedura sono i cani senza cardiopatia sottostante (FAI), in quanto essi, a differenza dei cani affetti da FAS, hanno possibilità maggiori di mantenere un ritmo sinusale nel lungo tempo (Pedro *et al.*, 2020b).

Per quanto riguarda la cardioversione farmacologica, nel cane vengono impiegati principalmente lidocaina e amiodarone.

La lidocaina è il farmaco di elezione solo nel caso in cui sia presente una FA di tipo vagale, condizione che potrebbe manifestarsi, ad esempio, in corso di procedure anestesiolgiche/chirurgiche quando vengono utilizzati gli oppiacei che hanno effetto vasotonico (Moïse *et al.*, 2005; Pariaut *et al.*, 2008; Seo *et al.*, 2022). In questi casi, generalmente, si somministrano uno/due boli endovenosi di lidocaina, ottenendo la cardioversione in <2 minuti (Moïse *et al.*, 2005; Pariaut, 2017) (**Figura 8**).

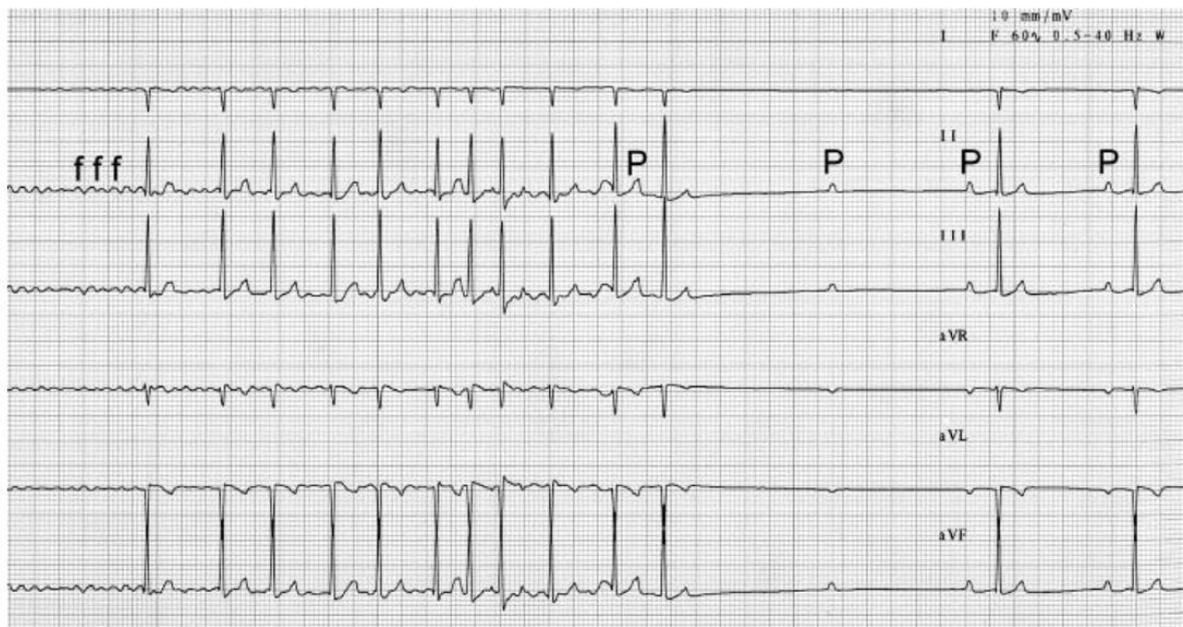


Figura 8. ECG a sei derivazioni registrato in un cane affetto da FA associata a paralisi laringea e sottoposto a sedazione, due condizioni capaci di aumentare il tono parasimpatico. In questo caso, è stata somministrata lidocaina alla dose di 2 mg/kg per via endovenosa. Entro 2 minuti è stata osservata la cardioversione (velocità della carta 50 ms, sensibilità 10 mm/mV) (modificato da Moïse *et al.*, 2005).

L'altro farmaco che si può utilizzare per la cardioversione è l'amiodarone. Sono possibili due tipi di somministrazione: orale (Saunders *et al.*, 2006) ed endovenosa (Oyama e Prosek, 2006).

Il limite della formulazione orale è che il tasso di cardioversione risulta basso (Saunders *et al.*, 2006), mentre, per quanto riguarda la somministrazione endovenosa, in passato venivano segnalate frequenti reazioni avverse (simil-anafilattiche), a causa delle componenti presenti all'interno del prodotto precedentemente in commercio (nello specifico, il polisorbato 80 e l'alcol benzilico [Oyama e Prosek, 2005; Cober *et al.*, 2009; Pedro *et al.*, 2012]). È stata, quindi, introdotta una nuova formulazione endovenosa priva di polisorbato 80 e alcol benzilico, per far fronte alle problematiche sopra citate, ma anch'essa presenta delle limitazioni d'impiego nella pratica clinica quotidiana: ha costi elevati ed è difficile da reperire in diversi paesi (Romito e Guglielmini, 2024).

Il *rhythm control* può anche essere ottenuto mediante cardioversione elettrica, solitamente transtoracica in anestesia generale, grazie all'uso di un defibrillatore bifasico (sebbene esistano anche altri metodi, come quello transesofageo ed il transvenoso [Bright *et al.*, 2005; Bright e zumBrunnen, 2008; Estrada *et al.*, 2009; Sanders *et al.*, 2014; Jung *et al.*, 2017; Pariaut, 2017]). Uno dei problemi relativi alla cardioversione elettrica, non è tanto quello di ottenere una cardioversione nell'immediato, quanto quello di garantire al paziente di mantenere il ritmo sinusale nel lungo periodo (risultato difficile da ottenere, soprattutto se è trascorso molto tempo dalla diagnosi di FA e se è presente una cardiopatia sottostante [Bright *et al.*, 2005; Bright e zumBrunnen, 2008]). Come anticipato, la cardioversione elettrica viene raccomandata nei cani affetti da FAI, soprattutto se l'insorgenza è recente (Pariaut, 2017; Pedro *et al.*, 2020b). Nel caso in cui si opti per questa opzione terapeutica, viene consigliato da diversi esperti un pre-trattamento con amiodarone di 2-3 settimane, in modo da ridurre i rischi di recidiva di FA post-cardioversione (Bright *et al.*, 2005; Pedro *et al.*, 2020b). Prima di effettuare l'anestesia generale, vengono, inoltre, consigliati il monitoraggio della concentrazione sierica di potassio e magnesio e la correzione di eventuali stati di ipokaliemia e ipomagnesemia (Bright *et al.*, 2005; Bright e zumBrunnen, 2008; Sultan *et al.*, 2012).

1.7.2 RATE CONTROL

Il *rate control* viene proposto nei cani affetti da grave cardiopatia sottostante. Le molecole che vengono utilizzate per tale finalità sono i β -bloccanti, i bloccanti dei canali del potassio, la digossina e il diltiazem (Pariaut *et al.*, 2014; Pariaut, 2017; Pedro *et al.*, 2020b).

I β -bloccanti comprendono molecole che possono essere somministrate per via orale (per esempio, l'atenololo) o endovenosa (per esempio, l'esmololo [Pariaut *et al.*, 2014; Pedro *et al.*, 2020b; Verschoor-Kirss *et al.*, 2022]). Tali molecole rallentano la conduzione atrioventricolare

e, quindi, aiutano nel controllo della FC media (Opie, 2013). Non vengono considerate però come molecole di prima scelta, soprattutto se si ha a che fare con una FAS associata a cardiopatie in stadio avanzato (Pedro *et al.*, 2020b). Ciò dipende dal fatto che esse presentano un'azione inotropica negativa che porta ad un peggioramento ulteriore dell'assetto emodinamico del paziente (soprattutto se vi è una cardiopatia ipocinetica-dilatativa sottostante), con eventuale insorgenza di ipotensione (Opie, 2013). Utilizzando β -bloccanti non selettivi, inoltre, si potrebbe aggravare il quadro respiratorio, a causa della broncocostrizione (evenienza certamente non desiderata in corso di ICC [Opie, 2013]).

I bloccanti dei canali del potassio maggiormente impiegati sono il sotalolo e l'amiodarone (Saunders *et al.*, 2006; Pedro *et al.*, 2012; Pariaut *et al.*, 2014; Pedro *et al.*, 2020b; Borgeat *et al.*, 2021; Romito *et al.*, 2024). I farmaci sopra citati hanno azione mista: nel caso del sotalolo, coesiste l'azione di blocco dei canali del potassio e quella β -bloccante, mentre nel caso dell'amiodarone, alle due azioni sopra riportate, si associa anche il blocco dei canali del sodio e del calcio (Nattel *et al.*, 2013). Di conseguenza, i due farmaci riescono a ridurre la frequenza di stimolazione ventricolare, sebbene in modo limitato rispetto ad altre molecole (Saunders *et al.*, 2006; Pedro *et al.*, 2020b). Amiodarone e sotalolo non rappresentano farmaci di prima scelta nella terapia della FAS, anche considerati i loro effetti avversi (Romito e Guglielmini, 2024). Gli effetti indesiderati del sotalolo includono il peggioramento della funzione sistolica e l'ipotensione (secondari alla sua azione β -bloccante [Treseder *et al.*, 2018; Visser *et al.*, 2018; Romito *et al.*, 2024]). Altri effetti collaterali infrequenti riportati in letteratura associati al sotalolo sono l'astenia, l'eccessiva bradicardia ed i disturbi della conduzione atrioventricolare (Santilli e Perego 2012; Nelson e Couto, 2015).

Gli effetti avversi dell'amiodarone sono svariati e comprendono:

- epatopatia: è uno degli EC-FI maggiormente riportati nell'uomo (Marcus e Opie, 1995; Snir *et al.*, 1995; Tisdale *et al.*, 1995). Questo effetto è riconducibile all'alterazione del metabolismo dei lipidi, in quanto il farmaco porta all'accumulo di fosfolipidi mediante inibizione della fosfolipasi lisosomiale A1 (Lewis *et al.*, 1990; Fromenty e Pessayre, 1997; Josephson e Kessel, 1997). Inoltre, l'amiodarone inibisce la β -ossidazione mitocondriale e la fosforilazione ossidativa. Questi effetti portano alla perossidazione lipidica cronica con danno cellulare (Fromenty e Pessayre, 1997);
- segni gastroenterici (disoressia, anoressia, vomito, diarrea);
- citopenie: sono causate dall'azione della molecola sul midollo osseo. A causa della sua struttura, l'amiodarone è in grado di formare radicali liberi in un ambiente altamente

ossidativo (Paillous e Verrier, 1988; Waring *et al.*, 2001; Nicolescu *et al.*, 2007; Özkaya *et al.*, 2016). I neutrofili presentano un'abbondante riserva di mieloperossidasi e quindi possono ossidare in modo non specifico l'amiodarone producendo radicali liberi (Reasor e Kacew, 1996). Questi radicali causano la frammentazione del DNA, danni mitocondriali e lipidosi. Inoltre, i radicali modificano la morfologia ed il funzionamento dei neutrofili, determinando neutropenia (Adams *et al.*, 1986; Nicolescu *et al.*, 2007). È stata, poi, riscontrata la positività al test di Coombs in due cani trattati con amiodarone, attestando la presenza di immunoglobuline o del sistema del complemento, legati alle membrane degli eritrociti (Calvert *et al.*, 2000);

- disfunzione tiroidea: tale fenomeno è correlato sia all'alto contenuto di iodio dell'amiodarone sia alla sua azione di blocco sull'enzima 5' desiodasi di tipo 1 (Martino *et al.*, 2001; Bicer *et al.*, 2002). Per questo motivo, dopo una somministrazione prolungata, si può assistere al calo del T3 e aumento del T4, fino alla diminuzione di entrambi e, quindi, ad un "vero" ipotiroidismo. È un effetto dose dipendente nel cane che generalmente si verifica durante il carico di amiodarone; una volta passati alla terapia di mantenimento, solitamente gli ormoni tornano nei limiti normali (Bicer *et al.*, 2002);
- formazione di microdepositi corneali dovuti all'elevata affinità dell'amiodarone per i lipidi (D'Amico *et al.*, 1981). Sono localizzati soprattutto nelle cellule epiteliali basali della cornea (Toussaint e Pohl, 1969; Chew *et al.*, 1982; Haugh e Friedman, 1991). Nel cane la presenza di questo fenomeno, sulla base dell'unica pubblicazione attualmente disponibile in merito (Bicer *et al.*, 2002), pare limitata.

A causa dei possibili EC-FI sopra riportati, viene di prassi consigliato un monitoraggio clinico e laboratoristico regolare del paziente nel tempo.

Diltiazem e digossina sono le altre due molecole tradizionalmente utilizzate nel trattamento della FA e rappresentano, soprattutto quando combinate, la migliore strategia terapeutica della FAS canina (Gelzer *et al.*, 2009; Jung *et al.*, 2016).

Il diltiazem è un bloccante dei canali del calcio non-diidropiridinico e ha azione cronotropa e dromotropa negativa: riduce il numero di depolarizzazioni ventricolari, dato che rallenta la propagazione del potenziale d'azione attraverso il nodo atrioventricolare (Nattel *et al.*, 2013). È un farmaco sicuro perché sembra che non abbia effetti rilevanti sul tono vascolare e sulla funzione sistolica (Whitehouse *et al.*, 2023); viene quindi impiegato anche nei cani con cardiopatie a fenotipo ipocinetico-dilatativo e ICC (Pedro *et al.*, 2020b). È presente non solo la

formulazione orale, ma anche quella endovenosa, che viene utilizzata in caso di emergenza (Santilli e Perego, 2012; Pariaut *et al.*, 2014; Pedro *et al.*, 2020b). Gli effetti collaterali citati nei testi veterinari includono la bradicardia sinusale, l'ipotensione ed i blocchi atrioventricolari (Santilli e Perego, 2012), sebbene la loro insorgenza sembri rara nel cane.

A differenza del diltiazem, la digossina presenta un meccanismo d'azione più complesso, in quanto dose-dipendente: se somministrata a basse dosi ha principalmente effetto vagotonico (stimola i recettori muscarinici M₂), prolungando il periodo refrattario del nodo atrioventricolare, con conseguente calo della stimolazione ventricolare. Invece, ad alte dosi, blocca la pompa Na⁺/K⁺ ATP-dipendente, portando all'attivazione dell'*exchanger* Na⁺-Ca²⁺, con conseguente aumento dell'ingresso di calcio dentro il cardiomiocita (Santilli e Perego, 2015). L'ingresso del calcio dentro il cardiomiocita potrebbe essere visto come un beneficio, dato che ha effetto inotropo positivo, ma se avviene in eccesso, rischia di portare all'insorgenza di aritmie ventricolari (Pedro *et al.*, 2020b). Inoltre, l'uso di dosi elevate può predisporre all'intossicazione digitalica, condizione che si associa alla manifestazione di sintomi primariamente di natura gastroenterica, quali anoressia, vomito e diarrea (Pedro *et al.*, 2020b). Si tratta di un'evenienza pericolosa nei cani affetti da FAS perché può portare a disidratazione eccessiva e conseguente danno renale (Romito e Guglielmini, 2024). Al riguardo, va considerato che il rischio di intossicazione digitalica potrebbe aumentare nei cani affetti da cardiopatie in stadio avanzato che rendono necessaria una terapia diuretica cronica (Romito e Guglielmini, 2024). Ciò dipende dal fatto che i diuretici (soprattutto quelli d'ansa) possono indurre ipokaliemia, a causa dell'incremento della perdita di potassio con le urine (Opie, 2013; Sabetti *et al.*, 2022). Poiché la digossina si lega alla pompa Na⁺/K⁺ ATP-dipendente a livello dello stesso sito utilizzato dal potassio, se presente concomitante ipokaliemia (come accade in molti pazienti cardiopatici [Goutal *et al.*, 2010]), viene esasperata l'interazione tra il farmaco e la pompa, favorendo l'insorgenza dell'intossicazione digitalica (Lelièvre e Lechat, 2007). Monitorare la concentrazione sierica della digossina ci permette non solo di supervisionare il paziente, ma anche di prevenire/riconoscere per tempo l'intossicazione digitalica (Pedro *et al.*, 2020b). La misurazione deve avvenire 1-2 settimane dopo l'inizio del farmaco, 6-8 ore dopo la somministrazione della compressa, per valutare se sia oltre o entro l'intervallo di riferimento (Pedro *et al.*, 2020b). Nel caso in cui si sospetti un'intossicazione digitalica, viene consigliato di interrompere la somministrazione del farmaco per qualche giorno, per poi riprenderla a una dose minore (Pedro *et al.*, 2020b).

Numerosi studi hanno messo in evidenza come la duplice terapia sia di enorme beneficio per il paziente, rispetto alla singola somministrazione di diltiazem o digossina. Ciò dipende dal fatto

che, combinando i due farmaci, è possibile ottenere un effetto sinergico con migliore controllo della FC media, senza dover usare necessariamente i dosaggi massimi di ciascuno di essi (limitando, dunque, il rischio di comparsa di effetti avversi [Romito e Guglielmini, 2024]).

Ad esempio, nello studio di Gelzer *et al.* del 2009 condotto su 18 cani affetti da FAS e trattati con monoterapia a base di diltiazem, monoterapia a base di digossina e duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina, viene evidenziato come il conseguimento della FC media migliore si ottenga con la duplice terapia (mediana 126 battiti/minuto) rispetto alle due tipologie di monoterapia (mediana circa 160 battiti/minuto [Gelzer *et al.*, 2009]). Dallo stesso studio si evince, inoltre, come la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina consenta di mantenere la FC media sotto i 140 battiti/minuto per il 60% della giornata, mentre le due monoterapie permettono di mantenere la FC entro tale range solo per il 12% della giornata (Gelzer *et al.*, 2009). Un ulteriore effetto positivo che si può trarre dalla duplice terapia è l'aumento del tempo mediano di sopravvivenza (**Figura 9**). Esso aumenta sia in confronto alla monoterapia con digossina (359 giorni vs 212 giorni nei cani affetti da FAS e sottostante MMVM e CMD [Romito *et al.*, 2023]), che rispetto alla monoterapia con diltiazem (130 giorni vs 35 giorni nei cani affetti da MMVM e complicata da ICC e FA [Jung *et al.*, 2016]).

Ne risulta che la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina rappresenti la prima scelta terapeutica nei cani affetti da FAS (Gelzer *et al.*, 2009; Pariaut *et al.*, 2014; Jung *et al.*, 2016; Pedro *et al.*, 2020b; Borgeat *et al.*, 2021; Romito *et al.*, 2021; Romito *et al.*, 2024), mentre la monoterapia a base di digossina o di diltiazem va considerata, ad oggi, come una terapia di seconda linea (Romito e Guglielmini, 2024) (**Figura 10**).

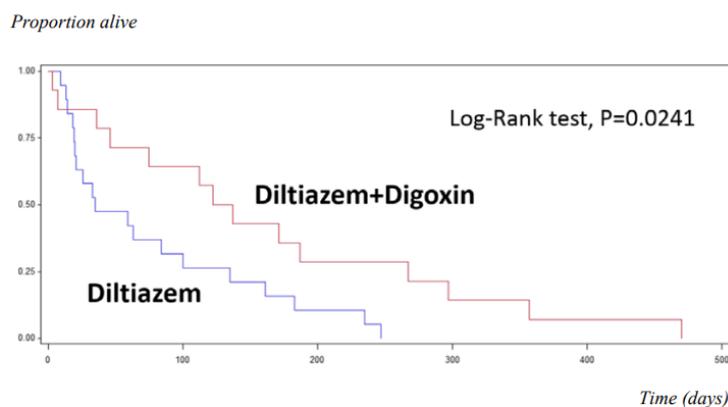


Figura 9. Curva di sopravvivenza (Kaplan-Meier) in cani affetti da FA trattati con duplice terapia (diltiazem e digossina) e con monoterapia a base di digossina per il controllo della FC. I cani gestiti con duplice terapia hanno mostrato un tempo mediano di sopravvivenza significativamente più lungo in confronto ai cani trattati con monoterapia a base di diltiazem (rispettivamente, 130 giorni e 35 giorni) (modificato da Jung *et al.*, 2016).

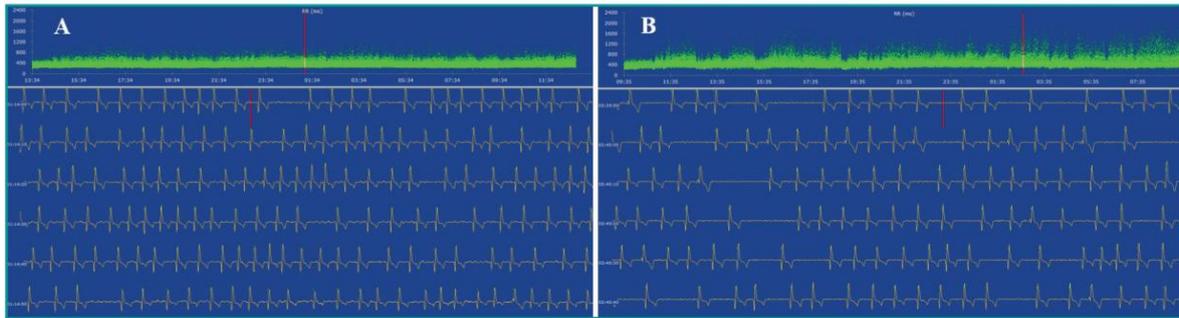


Figura 10. Monitoraggio Holter ottenuto in un cane affetto da FAS. In ogni immagine, nella sezione inferiore, si osserva parte del tracciato elettrocardiografico; nella sezione superiore è presente il tacogramma di 24 ore. Sull'asse x, sono trasposte le ore di registrazione; sull'asse delle Y la durata degli intervalli R-R dei singoli battiti misurata in millisecondi. I punti del tacogramma corrispondono agli intervalli d'accoppiamento. Gli intervalli R-R più lunghi generano dei punti nella porzione superiore del tacogramma (bradicardia). Viceversa, un addensamento di punti nella porzione inferiore del tacogramma corrisponde a degli intervalli R-R più brevi (tachicardia). La colorazione di ogni punto del tacogramma dipende dal tipo di complesso: i punti verdi rappresentano complessi caratterizzati da QRS stretti (≤ 70 ms), mentre quelli rossi indicano complessi caratterizzati da QRS larghi (>70 ms; ad esempio, ectopie ventricolari). La banda rossa permette di identificare la fase temporale che si sta esaminando e si trova sia nel tacogramma che nel tracciato elettrocardiografico. Figura A: primo monitoraggio Holter del cane. Qui il cane era trattato solamente con diltiazem. La FC, però, non risultava ben controllata (177 battiti/minuto). Graficamente si vede dal tacogramma, poiché i punti verdi appaiono concentrati nella sua porzione inferiore. La mancanza di punti rossi dimostra l'assenza di concomitanti aritmie ventricolari. Figura B: monitoraggio Holter di controllo eseguito dopo aver integrato il protocollo terapeutico con la prescrizione di digossina. La FC media era pari a 125 battiti/minuto ed è espressa graficamente nel tacogramma sotto forma di dispersione dei punti verdi verso l'alto e nel tracciato elettrocardiografico come prolungamento degli intervalli R-R. Canale = X; ampiezza = 10 mm/mV; velocità = 50.9 (modificato da Romito e Guglielmini, 2024).

Quando il cane è affetto da FA e presenta concomitanti aritmie ventricolari rilevanti (**Figura 11**) ci possono essere varie opzioni terapeutiche: aggiungere a diltiazem e digossina un bloccante dei canali del potassio (come l'amiodarone), oppure sospendere la digossina (in quanto tale molecola favorisce l'insorgenza/peggioramento delle aritmie ventricolari), proseguendo solo con il diltiazem e un bloccante dei canali del potassio (Romito e Guglielmini, 2024). È infrequente, invece, la triplice somministrazione di antiaritmici (Pedro *et al.*, 2020b; Borgeat *et al.*, 2021) e molto rara la quadrupla terapia (Borgeat *et al.*, 2021).

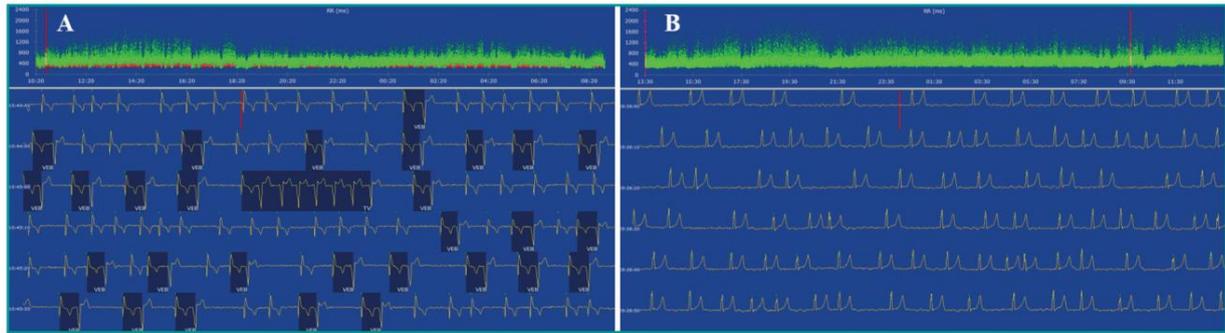


Figura 11. Monitoraggio Holter ottenuto in un cane affetto da FAS e concomitanti aritmie ventricolari. Il confronto tra i due tracciati mostra l'ottimizzazione della terapia antiaritmica. Come nella figura 10, anche in questo caso è possibile apprezzare nella sezione superiore di ciascuna immagine il tacogramma, mentre in quella inferiore il tracciato elettrocardiografico. L'interpretazione del tacogramma segue le regole precedentemente riportate nella figura 10. Figura A: primo monitoraggio Holter. Qui il cane era trattato mediante diltiazem e digossina e la FC media era pari a 145 battiti/minuto. La presenza di numerosi complessi ectopici prematuri ventricolari è indicata dall'alta densità di punti rossi nella parte inferiore del tacogramma; si può evincere anche dal tracciato elettrocardiografico sottostante (numero complessivo nelle 24 ore: 22426; percentuale di complessi ectopici sul numero di complessi totali registrati: 13%). Le ectopie si organizzavano anche in lembi di tachicardia ventricolare. Figura B: monitoraggio Holter di controllo eseguito dopo aver addizionato al protocollo terapeutico l'amiodarone. In questa fase la FC media era pari a 111 battiti/minuto. La dispersione dei punti verdi verso l'alto ed il prolungamento degli intervalli R-R nel tracciato elettrocardiografico indicano il calo della FC dal punto di vista grafico. Il controllo ottimale delle aritmie ventricolari si manifesta sotto forma della quasi totale assenza di punti rossi nella parte inferiore del tacogramma. Queste ultime risultavano, difatti, migliorate sia in termini di quantità (numero complessivo nelle 24 ore: 145; percentuale di complessi ectopici sul numero di complessi totali registrati: <1%) che di grado d'organizzazione (tutte le ectopie sono risultate isolate, ad eccezione di una sola coppia). Canale = X; ampiezza = 10 mm/mV; velocità = 50.9. VEB: *ventricular ectopic beats*; TV: tachicardia ventricolare (modificato da Romito e Guglielmini, 2024).

1.8 MONITORAGGIO DELL'EFFICACIA TERAPEUTICA E PROGNOSI

I cani affetti da FAI mostrano prognosi migliore dei cani che presentano FAS (secondo uno studio del 2005, rispettivamente, 40 mesi vs 5 mesi [Menaut *et al.*, 2005]). Ciò che gioca un ruolo importante in termini di prognosi è sicuramente la riduzione della FC media (Romito e Guglielmini, 2024). Ad esempio, Jung *et al.* nel 2016 hanno visto come la prospettiva di vita salga da 61 giorni a 171 giorni se la FC media scende sotto i 160 battiti/minuto (Jung *et al.*, 2016). Successivamente, Pedro *et al.* nel 2018 hanno notato come il *cut-off* di 125 battiti/minuto consenta di passare da 105 giorni a 1037 giorni di sopravvivenza (Pedro *et al.*, 2018). L'ultimo *cut-off* citato è stato ulteriormente validato da uno studio del 2023 di Pedro *et al.* su 60 cani

affetti da FAS associata a diverse cardiopatie. In quest'ultimo studio il tempo mediano di sopravvivenza passava da 608 giorni a soli 33 giorni a seconda che la FC media fosse uguale/inferiore o superiore al valore di 125 battiti/minuto (Pedro *et al.*, 2023). Poiché nei cani sani la FC media documentata tramite Holter varia tra 60 e 100 battiti/minuto (Meurs *et al.*, 2005; Noszczyk-Nowak *et al.*, 2009; Lamb *et al.*, 2010; Rasmussen *et al.*, 2011), si può dedurre che i risultati sopra riportati per i cani affetti da FA dipendano dal fatto che tanto più la FC media si abbassa, quanto più essa si avvicina a quella normale. In quest'ottica, l'obiettivo di un *rate control* efficace sarebbe quello di "normalizzare" il più possibile la FC media in corso di FAS (migliorando in tal modo l'assetto emodinamico del paziente e, dunque, le sue prospettive prognostiche [Romito e Guglielmini, 2024]).

Tuttavia, ci sono dei fattori che peggiorano le opportunità di successo come, ad esempio, la pressione bassa o l'aumento delle dimensioni atriali sinistre e valori di proteina C reattiva alterati al momento della diagnosi (tutti fattori che indicano un quadro cardiologico particolarmente grave e avanzato [Pedro *et al.*, 2023]).

Come anticipato, uno degli obiettivi principali del monitoraggio Holter nei cani affetti da FA sta nel valutare la FC media post-terapia, in modo da verificare se essa stia sortendo l'effetto desiderato o meno (Gelzer *et al.*, 2009; Gelzer *et al.*, 2015; Jung *et al.*, 2016; Pedro *et al.*, 2018; Pedro *et al.*, 2023; Romito e Guglielmini, 2024). Purtroppo, ai fini di una corretta gestione del paziente, né l'auscultazione cardiaca né la valutazione ECG condotte nell'arco di alcuni secondi/minuti possono fornire delle informazioni attendibili riguardo alla FC media (Glaus *et al.*, 2003; Gelzer *et al.*, 2015). Al contempo, l'estensione della durata del monitoraggio Holter da 24 a 48 ore non sembra fornire vantaggi rilevanti in questi pazienti (Escalda *et al.*, 2023). Per tali ragioni, l'approccio attualmente consigliato rimane quello di applicare un Holter della durata di 24 ore entro 2 settimane dall'inizio della terapia antiaritmica e dopo ogni sua eventuale modifica nel tempo (Romito e Guglielmini, 2024).

CAPITOLO 2

PARTE SPERIMENTALE

2.1 SCOPI DELLO STUDIO

Nonostante la FA sia una delle aritmie più comuni nel cane (Buchanan, 1965; Westling *et al.*, 2008; Noszczyk-Nowak *et al.*, 2017; Pedro *et al.*, 2020a; Hellemans *et al.*, 2022) e gli studi su di essa siano in continua espansione, soprattutto negli ultimi anni (Gelzer *et al.*, 2009; Pariaut *et al.*, 2014; Jung *et al.*, 2016; Pedro *et al.*, 2020b; Borgeat *et al.*, 2021; Romito *et al.*, 2021; Romito *et al.*, 2024), attualmente non esistono linee guida per il medico veterinario nella gestione dei cani affetti da questa patologia. Perciò, spesso i farmaci antiaritmici vengono prescritti più sulla base dell'esperienza personale che di prove scientifiche. Tra i fattori che concorrono alla scelta rientrano non solo l'efficacia ipotizzata, ma anche la sicurezza percepita relativamente a ogni molecola da parte di ciascun medico veterinario. Tuttavia, è interessante notare come siano davvero pochi, ad oggi, i dati presenti in letteratura che permettono di comparare in modo rigoroso i vari protocolli antiaritmici per la gestione della FAS (Gelzer *et al.*, 2009).

Date le attuali carenze bibliografiche e l'effettiva necessità di dati che possano guidare i medici veterinari in una scelta oculata della migliore terapia antiaritmica, lo scopo del presente lavoro di tesi è stato quello di valutare in modo retrospettivo un'ampia popolazione di cani affetti da FAS trattati con diversi protocolli antiaritmici.

2.2 MATERIALI E METODI

2.2.1 POPOLAZIONE DI STUDIO

Il lavoro di tesi ha alla base uno studio multicentrico che ha coinvolto le Università di Bologna, di Padova, di Bari e alcune strutture veterinarie private della provincia di Bologna. Innanzitutto, sono state valutate, in modo retrospettivo, le cartelle cliniche dei cani affetti da FAS, visitati tra il 2012 e il 2024. Ai fini dello studio, sono stati presi in considerazione solo i cani trattati con i quattro protocolli antiaritmici più comuni in corso di FA (Saunders *et al.*, 2006; Gelzer *et al.*, 2009; Pedro *et al.*, 2012; Jung *et al.*, 2016; Pariaut, 2017; Pedro *et al.*, 2018; Pedro *et al.*, 2020b; Borgeat *et al.*, 2021; Romito *et al.*, 2021; Pedro *et al.*, 2023; Romito *et al.*, 2023; Romito *et al.*, 2024), ovvero la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina, la monoterapia a base di diltiazem, la monoterapia a base di digossina e la monoterapia a base di

amiodarone.

Per essere inclusi nello studio, ciascun cane doveva presentare un *follow-up* comprensivo di almeno due valutazioni, ovvero il T0 (inteso come data della diagnosi di FA, a partire dalla quale è stata impostata la terapia antiaritmica) ed il T1 (giorno del primo controllo, effettuato dopo la prescrizione dei farmaci antiaritmici, con un monitoraggio Holter). Solo i cani sottoposti al monitoraggio Holter (contraddistinto da un minimo di 20 ore di dati validi) dopo l'inizio della terapia antiaritmica sono stati inclusi nello studio, poiché i dati ottenuti da questa metodica sono stati considerati essenziali per avere una precisa comprensione degli effetti delle terapie antiaritmiche impostate (Jung *et al.*, 2016; Pedro *et al.*, 2018; Pedro *et al.*, 2020b; Pedro *et al.*, 2023).

Sono state quindi annotate le date di T0 e T1 e sono stati recuperati dati clinici, cardiologici e clinicopatologici. Altri dati utili ai fini di questo studio comprendevano: tipo di cardiopatia strutturale associata alla FAS; presenza/assenza e tipo di malattia sistemica concomitante; tipologia e dosaggio dei farmaci cardiovascolari prescritti al momento della diagnosi di FAS; numero di cani in cui l'uso di ciascun protocollo antiaritmico è risultato efficace; numero e tipo di possibili EC-FI; tempistica e causa del decesso. Sono stati esclusi i cani che assumevano farmaci antiaritmici diversi da quelli sopra citati, quelli in cui la FAS è evoluta nel tempo in ritmo sinusale o flutter atriale dopo la diagnosi iniziale e quelli che hanno sviluppato una bradiaritmia clinicamente rilevante, tanto grave da richiedere l'impianto di un pacemaker (per esempio, blocco atrioventricolare di III grado).

2.2.2 ANALISI ELETTROCARDIOGRAFICA

Tutti gli esami elettrocardiografici (inclusi gli ECG di superficie ≤ 5 minuti ed i monitoraggi Holter della durata di 24 ore) ottenuti a T0 e T1 sono stati esaminati da un Cardiologo Diplomato presso l'*European College of Veterinary Internal Medicine* o da un Professore di Medicina Veterinaria con più di 15 anni di esperienza in cardiologia dei piccoli animali.

A T0 è stato effettuato un ECG di superficie a 6/12 derivate secondo la tecnica standard (Oliveira, 2018) per documentare il rilevamento dei segni indicativi di FA (sostituzione della linea isoelettrica di base e delle onde P sinusali da parte delle onde f, complessi QRS di aspetto normale e ritmo ventricolare irregolarmente irregolare [Pedro *et al.*, 2020b]) e per calcolare la FC. Nell'approccio sistematico nei cani con FA adottato dal gruppo di ricerca sopra citato, in

caso di una FC basale di ≤ 150 battiti/minuto, veniva raccomandato, prima della prescrizione dei farmaci antiaritmici, un monitoraggio Holter (in modo da capire se il *rate control* fosse necessario). Al contrario, se la FC di base era >150 battiti/minuto, il trattamento antiaritmico veniva iniziato immediatamente (senza prima applicare un Holter).

Al controllo, i cani venivano sottoposti a un monitoraggio Holter solo in assenza di segni di ICC in corso. In caso contrario, veniva inizialmente ottimizzata la terapia medica per l'ICC e successivamente, solo quando i suddetti sintomi si fossero risolti, si eseguiva un monitoraggio Holter. Il monitoraggio Holter è stato effettuato in ciascun cane mediante registratore a tre canali, utilizzando dispositivi differenti nei diversi centri (*Cube ECG, Cardioline S.p.A., Caverano, Italy; Holter ECG Cardioline walk400h, Cardioline S.p.A., Caverano, Italy; Dynamic ECG Systems Digital 3-lead 24-hour Analyzer Recorder System, CONTEC MEDICAL SYSTEMS CO., LTD, China*), in ogni caso impiegando la stessa tecnica standardizzata (Romito *et al.*, 2021). Nello specifico, le registrazioni Holter sono state effettuate nell'ambiente domestico del cane durante la normale *routine* quotidiana ed i proprietari sono stati istruiti affinché annotassero tutte le attività in un diario. I dati Holter sono stati acquisiti con una risoluzione di 10 bit e una frequenza di campionamento di 250 Hz e poi sono stati trasferiti ad un computer per l'analisi. È seguita un'analisi della registrazione basata su più *step*. Inizialmente, gli operatori sopra citati hanno controllato manualmente l'intera registrazione, in modo da verificarne la qualità, assicurandosi che il software riconoscesse correttamente ogni complesso, per poi eventualmente etichettare i complessi non identificati. Basandosi sugli intervalli R-R, il software ha quindi calcolato la FC minima, media e massima. Successivamente, gli eventi contrassegnati dal software (per esempio, le pause) sono stati ricontrollati manualmente dagli stessi operatori, allo scopo di confermare la corretta classificazione. La presenza di FA è stata analizzata manualmente e si è basata sui criteri standard descritti in precedenza. Alla luce dell'analisi delle aritmie, è stata effettuata una diagnosi ritmica finale per ogni registrazione.

2.2.3 ANALISI ECOCARDIOGRAFICA

Come è avvenuto per le valutazioni elettrocardiografiche, anche tutti gli esami ecocardiografici (ottenuti sia a T0 che a T1) sono stati revisionati dai summenzionati operatori per l'effettuazione di misure selezionate.

A causa dei possibili effetti collaterali del diltiazem sulla funzionalità sistolica del ventricolo sinistro (VS [Kittleson, 1998; Muir *et al.*, 1999; Da Silva, 2018]), è stata posta particolare

attenzione alle seguenti misure nei cani trattati con questo farmaco (Boon, 2011a; Bonagura e Visser, 2022):

- a. diametri telediastolici e telesistolici del VS misurati con tecnica M-mode *leading edge to leading edge* da proiezione parasternale destra in asse corto a livello dei muscoli papillari (poi normalizzati in base al peso corporeo, come descritto in letteratura [Cornell *et al.*, 2004]);
- b. frazione di accorciamento del VS, utilizzando la formula standard;
- c. volumi telediastolici e telesistolici del VS, misurati con il metodo di Simpson da proiezione parasternale destra in asse lungo a quattro camere (poi indicizzati in base all'area della superficie corporea);
- d. frazione di eiezione del VS, utilizzando la formula standard.

Per ogni variabile è stata determinata una media di cinque misurazioni (a partire da cinque cicli cardiaci consecutivi [Kim e Youn, 2011; Constantinos *et al.*, 2018]).

2.2.4 ANALISI DI LABORATORIO

Gli operatori hanno revisionato il database medico di ogni cane per annotare i dati clinicopatologici selezionati.

Alla luce degli effetti collaterali dell'amiodarone riportati in letteratura (Calvert *et al.*, 2000; Jacobs *et al.*, 2000; Bicer *et al.*, 2002; Saunders *et al.*, 2006; Kraus *et al.*, 2009; Pedro *et al.*, 2012; Romito *et al.*, 2024), nei cani trattati con questo farmaco è stata posta particolare attenzione alle seguenti analisi di laboratorio: conta dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine e valutazione della concentrazione di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi, bilirubina totale, T4 e TSH.

Inoltre, per analizzare correttamente la tollerabilità della digossina, nei cani trattati con questo farmaco è stata posta maggiore attenzione alla concentrazione sierica di potassio (perché l'ipokaliemia può aumentare il rischio di intossicazione digitalica) e di digossina (in quanto un'alta concentrazione può portare a intossicazione digitalica [Muir *et al.*, 1999; Lelièvre e Lechat, 2007; Pincus, 2016; Colella *et al.*, 2022]). In linea con la gestione standard del gruppo di ricerca dei cani affetti da FAS, la concentrazione sierica di digossina è stata misurata almeno 6-8 ore dopo l'ultima somministrazione del farmaco e ≥ 6 giorni dopo l'inizio del trattamento in ciascun cane (Da Silva, 2018).

2.2.5 EFFICACIA ANTIARITMICA

Il protocollo antiaritmico prescritto è stato considerato efficace se associato ad una riduzione della FC media ≤ 125 battiti/minuto, attestata al monitoraggio Holter ottenuto a T1. Questo *cut-off* è stato scelto alla luce dei risultati di studi precedenti sulla FA canina, i quali hanno dimostrato una sopravvivenza significativamente più lunga nei cani con una FC media all'Holter ≤ 125 battiti/minuto rispetto a quelli che la presentano più elevata (Pedro *et al.*, 2018; Pedro *et al.*, 2023).

2.2.6 TOLLERABILITA' CLINICA

Sono state revisionate le cartelle cliniche per ricercare la presenza di EC-FI dopo la prescrizione di diltiazem, digossina e amiodarone.

Alla luce della letteratura medica precedente (Kittleson, 1998; Muir *et al.*, 1999; Gelzer *et al.*, 2009; Da Silva, 2018), gli EC-FI attribuibili al diltiazem includevano la comparsa dei seguenti segni clinici:

- depressione, debolezza/intolleranza all'esercizio fisico;
- diminuzione dell'appetito, vomito e/o diarrea;
- ipotensione sistemica, definita come una pressione arteriosa sistolica (misurata secondo le linee guida dell'*American College of Veterinary Internal Medicine* [Acierno *et al.*, 2018]) < 80 mmHg (Waddell, 2017);
- disfunzione sistolica del VS, definita come una frazione di accorciamento del VS $< 20\%$ e una frazione di eiezione $< 40\%$ (Boon, 2011b).

Nel caso della digossina, i possibili EC-FI includevano la comparsa di depressione, irrequietezza, diminuzione dell'appetito, vomito e diarrea (Kittleson, 1998; Muir *et al.*, 1999; Da Silva, 2018; Colella *et al.*, 2022).

Nel caso dell'amiodarone, i possibili EC-FI includevano la comparsa di segni clinici, quali:

- segni gastroenterici: espressi come diminuzione dell'appetito, vomito e/o diarrea;
- citopenie: espresse come anemia (intesa come conta dei globuli rossi al di sotto dell'intervallo di riferimento [IR: $5.65-8.4 \times 10^6/\mu\text{L}$]), leucopenia (intesa come conta dei globuli bianchi al di sotto dell'IR [$5-14 \times 10^3/\mu\text{L}$]) e/o trombocitopenia (intesa come conta piastrinica al di sotto dell'IR [$150-500 \times 10^3/\mu\text{L}$]);
- danno epatico: espresso come aumento dell'attività dell'ALT (IR: 15-65 U/L), dell'attività dell'aspartato aminotransferasi (IR: 15-52 U/L) e/o della concentrazione di bilirubina totale (IR: 0.07-0.33 mg/dL);

- anomalie degli ormoni tiroidei: espresse come diminuzione della concentrazione di T4 (IR: 13-51 nmoL/L), aumento della concentrazione di TSH (IR: 0.03-0.38 ng/mL) o entrambi (Calvert *et al.*, 2000; Jacobs *et al.*, 2000; Bicer *et al.*, 2002; Saunders *et al.*, 2006; Kraus *et al.*, 2009; Pedro *et al.*, 2012; Romito *et al.*, 2024).

2.2.7 OUTCOME

Gli operatori hanno valutato i dati relativi all'*outcome*. I dati sulla sopravvivenza sono stati ottenuti tramite il *database* interno o tramite questionari telefonici. Nello specifico, sono stati annotati il tempo in giorni da T0 alla morte (tempo di sopravvivenza) e la causa del decesso.

2.2.8 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata eseguita con un software disponibile in commercio (*MedCalc Software Ltd, version 19.3.1, Ostend, Belgium*). Tutte le variabili continue sono state prima analizzate graficamente e poi testate per la loro distribuzione utilizzando il test di Shapiro-Wilk. I dati distribuiti normalmente sono stati riportati come media \pm deviazione standard, mentre quelli distribuiti in modo non normale come mediana e range minimo-massimo. Per confrontare il tasso di efficacia e quello degli EC-FI relativi all'uso dei differenti protocolli antiaritmici è stato eseguito un confronto di proporzione mediante il test del Chi-quadro o mediante il test esatto di Fisher. La sopravvivenza è stata calcolata utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Le differenze nel tempo mediano di sopravvivenza tra i gruppi sono state determinate utilizzando il *long-rank test*. I cani dello studio che erano vivi alla fine dello studio o per i quali è stato perso il *follow-up* sono stati *right-censored*. Ai fini dell'analisi e del confronto dei dati, i cani trattati con un singolo antiaritmico sono stati valutati sia collettivamente (formando così un gruppo composito di monoterapia comprendente i cani ai quali è stata somministrata monoterapia a base di diltiazem, monoterapia a base di digossina e monoterapia a base di amiodarone) che per gruppi distinti. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $P < 0.05$.

2.3 RISULTATI

2.3.1 POPOLAZIONE DI STUDIO

Durante il periodo di studio, sono stati presentati presso i centri coinvolti 224 cani affetti da FAS. Tuttavia, 170 cani non sono stati inclusi a causa dei dati incompleti a T0 e/o T1, mancanza di una registrazione Holter e/o utilizzo di protocolli antiaritmici diversi da quelli consentiti in questo studio. Perciò, la popolazione finale ha compreso 54 cani, di cui 28 trattati con duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina e 26 con una monoterapia. Tra i cani trattati con una monoterapia, 16 hanno ricevuto la digossina, 5 il diltiazem e 5 l'amiodarone. Dato il numero limitato di cani trattati con la monoterapia a base di diltiazem e la monoterapia a base di amiodarone, la comparazione è stata eseguita principalmente tra i cani che hanno ricevuto la duplice terapia ed il gruppo composito di cani gestiti con monoterapia (considerando, dunque, collettivamente i cani riceventi solo diltiazem, solo digossina e solo amiodarone).

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei cani arruolati nello studio sono riportate nella **Tabella 2**. I cani trattati con duplice terapia e quelli del gruppo composito di cani gestiti con monoterapia avevano età simile ($P = 0.66$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra questi due gruppi per quanto riguarda il numero di cani affetti da cardiopatia scompensata (considerando insieme i cani degli stadi C e D, secondo la classificazione dell'*American College of Veterinary Internal Medicine* [$P = 0.23$]).

Variabile	
N. di cani	54
Età (anni)	10 (2-17)
Peso (kg)	33.2 (3.4-72)
Sesso (MI/MC/FI/FS)	31/11/4/8

Razza (N. di cani)	Meticcio (8)
	Pastore Tedesco (5)
	Cane Corso, Bassotto, Dogue de Bordeaux (4)
	Weimaraner (3)
	Boxer, Dobermann Pinscher, Dogo, Golden Retriever, Labrador Retriever, Pastore Maremmano-Abruzzese, Pinscher, Spinone Italiano (2)
	American Staffordshire Terrier, Pastore dell'Appenzeller, Beagle, Bulldog Inglese, Springer Spaniel Inglese, Levriero Ungherese, Jack Russell Terrier, Leonberger, Pointer, San Bernardo (1)
Tipo di patologia cardiaca strutturale (N. di cani)	MMVM (31 [stadio ACVIM: B2 = 1; C = 28; D = 2]) CMD (18 [stadio ACVIM: B2 = 3; C = 14; D = 1]) Displasia della valvola mitrale (2) PDA, SAS, displasia della valvola tricuspide (1)
Malattie sistemiche concomitanti (Sì/No)	30/24
Tipo di malattia sistemica (N. di cani)	Malattia renale cronica (10) Malattia gastrointestinale cronica (5) Dermatite (3) Iperadrenocorticismo (2) Glioma, emangiosarcoma, displasia dell'anca, ipoadrenocorticismo, mastocitoma, osteoartrite, collasso tracheale (1)

Tabella 2. Dati demografici e clinici selezionati dei cani arruolati nello studio.

ACVIM: *American College of Veterinary Internal Medicine*; FI: femmina intera; MI: maschio intero; FS: femmina sterilizzata; MC: maschio castrato; PDA: dotto arterioso pervio; SAS: stenosi subaortica.

La **Tabella 3** fornisce informazioni sui farmaci cardiovascolari utilizzati per il trattamento della cardiopatia strutturale che erano già stati prescritti prima della diagnosi di FAS.

Farmaco	Dose	N. di cani
Pimobendan	0.26 ± 0.04 mg/kg q12h	53
Furosemide	2.1 ± 0.67 mg/kg q12h	48
Benazepril		30
Usato una volta al giorno	0.29 ± 0.12 mg/kg q12h	16
Usato due volte al giorno	0.34 ± 0.13 mg/kg q24h	14
Spirofonolattone	2.08 ± 0.59 mg/kg q24h	17
Idroclorotiazide	0.5 e 0.7 mg/kg q12h	2
Torasemide	0.22 e 0.34 mg/kg q12h	2

Tabella 3. Farmaci cardiovascolari per il trattamento delle patologie cardiache strutturali sottostanti.

La **Tabella 4** fornisce dettagli sulle terapie antiaritmiche prescritte dopo la diagnosi di FAS. La dose di diltiazem prescritta nei cani trattati con duplice terapia a base di diltiazem e digossina non si discosta significativamente da quella utilizzata nei cani che hanno ricevuto la monoterapia a base di diltiazem ($P = 0.28$). La dose di digossina somministrata nei cani trattati con la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina non si scosta

significativamente da quella utilizzata nei cani che hanno ricevuto la monoterapia a base di digossina ($P = 0.14$).

Duplica terapia	Dose	N. di cani
Diltiazem (RP) + digossina	2.5 mg/kg (1.8–3.9 mg/kg) q12h + 3 µg/kg (1.7–5 µg/kg) q12h	28
Monoterapia	Dose	N. di cani
Digossina	4 µg/kg (1.6–6 µg/kg) q12h	16
Amiodarone (DM)	7.5 mg/kg (5–10 mg/kg) q24h	5
Diltiazem (RP)	2.1 mg/kg (1.6–2.9 mg/kg) q12h	5

Tabella 4. Trattamenti antiaritmici prescritti al momento della diagnosi di FA.

RP: rilascio prolungato; DM: dose di mantenimento.

2.3.2 RISULTATI ELETTROCARDIOGRAFICI

A T0, la FC dell'intera popolazione di studio era 203 ± 39 battiti/minuto. In quel momento, solo 4/54 (7.4%) dei cani sono stati sottoposti a monitoraggio Holter, alla luce della FC osservata all'ECG di superficie. Il tempo mediano tra T0 e T1 era di 20 giorni (6-125 giorni).

A T1, la FC media mediana documentata nei cani del gruppo della duplice terapia era all'interno del *cut-off* ottimale, vale a dire ≤ 125 battiti/minuto (cioè, 124 battiti/minuto [74-182 battiti/minuto]); al contrario, la FC media mediana documentata nel gruppo composito della monoterapia era superiore (cioè, 150 battiti/minuto [98-245 battiti/minuto]). La FC media mediana è rimasta sopra il *cut-off* ottimale anche considerando ciascun gruppo di monoterapia distintamente (monoterapia a base di diltiazem: 129 battiti/minuto [107-157 battiti/minuto]; monoterapia a base di digossina: 151 battiti/minuto [98-172 battiti/minuto]; monoterapia a base di amiodarone: 157 battiti/minuto [130-245 battiti/minuto]).

2.3.3 RISULTATI ECOCARDIOGRAFICI

Tutti i cani trattati con il diltiazem (n. = 33, considerando sia i soggetti che hanno ricevuto la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina, che quelli gestiti con monoterapia a base di diltiazem) sono stati sottoposti ad analisi ecocardiografica sia a T0 che a T1. Non è stata documentata alcuna differenza statisticamente significativa dopo la prescrizione del diltiazem (**Tabella 5**). Inoltre, nessun cane con normale funzione sistolica del VS a T0 ha sviluppato segni ecocardiografici di disfunzione sistolica del VS a T1.

Parametri ecocardiografici	T0	T1	P
LVIDDn	1.96 ± 0.27	1.93 ± 0.3	0.95
LVIDSn	1.43 ± 0.34	1.37 ± 0.29	0.82
FS (%)	29 ± 13	31 ± 11	0.44
EDVI (mL/m ²)	142 ± 42	142 ± 53	0.3
ESVI (mL/m ²)	66 ± 36	60 ± 30	0.65
EF (%)	55 ± 18	58 ± 17	0.44

Tabella 5. Risultati ecocardiografici al momento della diagnosi di FA (T0) e del controllo (T1).

I valori di P non sono riportati in grassetto in quanto non significativi. EF: frazione di eiezione; EDVI: volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato; ESVI: volume telesistolico ventricolare sinistro indicizzato; FS: frazione di accorciamento; LVIDDn: diametro interno del VS in diastole normalizzato in base al peso; LVIDSn: diametro interno del VS in sistole normalizzato in base al peso.

2.3.4 RISULTATI CLINICOPATOLOGICI

Tra i cani trattati con digossina (n. = 44, considerando sia i soggetti gestiti con duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina, sia quelli che hanno ricevuto la monoterapia a base di digossina), i dati relativi alla concentrazione sierica di questo farmaco sono risultati disponibili solo in 23/44 (52.3%) dei casi. La concentrazione media documentata a T1 è risultata 1.4 ± 0.6 ng/ml (IR: 0.9-3 ng/ml). La concentrazione sierica di digossina è stata riscontrata superiore ed inferiore all'IR, rispettivamente, in 0 e 4 casi. Nei 4 casi che presentavano un valore al di sotto dell'IR, la concentrazione sierica di digossina era 0.52 ng/ml, 0.58 ng/ml, 0.69 ng/ml e 0.84 ng/ml. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative confrontando la concentrazione sierica di digossina tra cani trattati con duplice terapia e quelli che hanno ricevuto la monoterapia a base di digossina (P = 0.8).

I dati relativi alla concentrazione sierica di potassio sono risultati disponibili in 35/44 (79.6%) casi. A T0, la concentrazione media di potassio era 4.4 ± 0.49 mEq/L (IR: 3.8-5 mEq/L). La concentrazione sierica di potassio era superiore ed inferiore all'IR, rispettivamente, in 9 e 6 casi. In tutti i cani con iperkaliemia e ipokaliemia, a T0, le alterazioni erano lievi (rispettivamente, 5.4 ± 0.28 mEq/L e 3.5 ± 0.13 mEq/L [Hoehne *et al.*, 2019]). A T1, la concentrazione media di potassio era 4 ± 0.43 mEq/L. La concentrazione sierica di potassio era superiore ed inferiore all'IR, rispettivamente, in 2 e 5 casi. In tutti i cani con iperkaliemia e ipokaliemia, a T1, le alterazioni erano lievi (rispettivamente, 5.9 mEq/L e 5.4 mEq/L e 3.4 ± 0.2 mEq/L [Hoehne *et al.*, 2019]). Non sono state riscontrate differenze statisticamente rilevanti confrontando la concentrazione sierica di potassio a T0 (P = 0.31) e T1 (P = 0.56) tra cani trattati con duplice terapia e quelli che hanno ricevuto la monoterapia a base di digossina.

Per quanto riguarda i risultati clinicopatologici nei cani trattati con monoterapia a base di amiodarone in cui i dati di laboratorio sono risultati disponibili (n. = 4), le anomalie erano limitate a un caso di lieve anemia non rigenerativa (conta dei globuli rossi: $5.32 \times 10^6/\mu\text{L}$ [Tvedten e Weiss, 2000]) e un caso di lieve incremento di ALT (152 U/L [Oikonomidis e Milne, 2023]). In questi casi, l'anemia e l'aumento dell'ALT erano già stati documentati a T0 (cioè prima della prescrizione dell'amiodarone) e sono rimasti lievi anche a T1 (conta dei globuli rossi: $5.32 \times 10^6/\mu\text{L}$; ALT: 215 U/L [Tvedten e Weiss, 2000; Oikonomidis e Milne, 2023]). Alla luce della storia clinica di questi cani, si è sospettato che la lieve anemia ed il blando aumento dell'ALT fossero causati, rispettivamente, da una malattia renale cronica e dall'ascite/danno epatico ipossico (quest'ultimo dovuto alla sottostante malattia cardiaca), piuttosto che dal trattamento con amiodarone.

2.3.5 EFFICACIA ANTIARITMICA

L'efficacia è stata attestata in 15/28 (53.6%) cani appartenenti al gruppo della duplice terapia ed in 7/26 (26.9%) cani del gruppo composito della monoterapia.

Considerando i gruppi della monoterapia a base di digossina, a base di diltiazem e a base di amiodarone separatamente, l'efficacia è stata documentata, rispettivamente, in 4/16 (25%), 2/5 (40%) e 1/5 (20%) casi. Il tasso di efficacia documentato nei cani trattati con duplice terapia è risultato significativamente più alto rispetto a quello attestato nel gruppo composito di monoterapia ($P = 0.048$).

2.3.6 TOLLERABILITA' CLINICA

Dopo la prescrizione del diltiazem (n. = 33 cani, considerando sia i soggetti trattati con la duplice terapia, sia quelli che hanno ricevuto la monoterapia a base di diltiazem), nessun cane ha sviluppato ipotensione sistemica (pressione arteriosa sistolica mediana = 130 mmHg [114-158 mmHg]), né disfunzione sistolica, mentre solo 1 cane (3%) ha manifestato transitoria debolezza/intolleranza all'esercizio.

Dopo la prescrizione di digossina (n. = 44 cani, considerando sia i soggetti trattati con la duplice terapia che quelli gestiti con monoterapia a base di digossina), 4/44 (9.1%) cani hanno mostrato segni gastrointestinali transitori, tra cui diminuzione dell'appetito (4/4), vomito (4/4) e diarrea (3/4). Tra i cani che hanno manifestato EC-FI, la concentrazione sierica media di digossina era 1.6 ± 0.53 ng/ml (solo un cane presentava un valore leggermente al di sotto dell'IR [0,87 ng/ml]) e la concentrazione sierica media di potassio era 4.3 ± 0.67 mEq/L (solo un cane aveva un valore lievemente sopra l'IR [5.4 mEq/L]).

Dopo la prescrizione di amiodarone, gli EC-FI sono stati rilevati in 2/5 cani (40%) con diminuzione dell'appetito (2/2), vomito (1/2) e diarrea (1/2).

Non sono state documentate differenze statisticamente significative confrontando il tasso di EC-FI sviluppati nei cani appartenenti al gruppo della duplice terapia con il tasso di EC-FI insorti nei cani facenti parte del gruppo composito della monoterapia ($P = 0.129$).

2.3.7 OUTCOME

Il *follow-up* completo a lungo termine è risultato disponibile per 42/54 (77.8%) cani, di cui 24 trattati con la duplice terapia e 18 con una delle monoterapie. Alla fine dello studio, 16/42 (38.1%) cani erano ancora vivi, mentre 26/42 (61.9%) risultavano deceduti. In 10/26 (38.5%) casi si trattava di un decesso non correlato al quadro cardiaco, mentre i restanti 16/26 (61.5%) cani erano morti a causa della cardiopatia. Le morti correlate al quadro cardiaco sono state soprattutto morti improvvise (10/16 [62.5%]); i casi rimanenti erano rappresentati da ICC (1/16 [6.25%]) ed eutanasia per peggioramento del quadro cardiologico (5/16 [31.25%]). Dato il numero limitato di cani gestiti con monoterapia a base di diltiazem e di amiodarone, la sopravvivenza è stata confrontata esclusivamente tra i cani trattati con duplice terapia e quelli che hanno ricevuto la monoterapia a base di digossina. Il tempo mediano di sopravvivenza dei cani trattati con la duplice terapia è risultato significativamente maggiore rispetto a quello dei cani gestiti con monoterapia a base di digossina (rispettivamente, 333 giorni [intervallo di confidenza al 95%: 127-422 giorni] e 90 giorni [intervallo di confidenza al 95%: 33-300 giorni]; $P = 0.01$) (**Figura 12**).

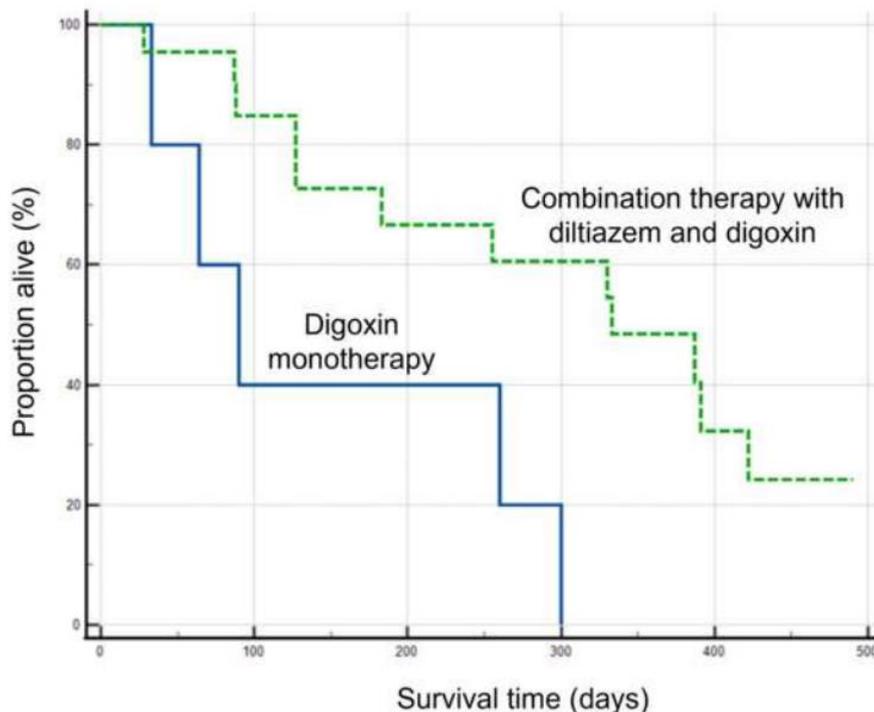


Figura 12. Curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier che mostra la mortalità per tutte le cause nei cani affetti da FAS trattati con la duplice terapia (linea verde tratteggiata) e con monoterapia a base di digossina (linea blu).

CAPITOLO 3

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

3.1 DISCUSSIONE

Lo studio riportato rappresenta una delle più ampie e dettagliate indagini sull'efficacia e sicurezza dei trattamenti antiaritmici nei cani affetti da FAS. I risultati del gruppo di ricerca supportano alcuni dati di studi pregressi e, al contempo, apportano informazioni nuove relativamente agli effetti degli antiaritmici più comunemente utilizzati in corso di FAS canina.

Innanzitutto, lo studio condotto evidenzia che la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina è generalmente più efficace dei protocolli terapeutici basati sulla somministrazione di un singolo farmaco antiaritmico, poiché consente di raggiungere maggiormente una FC media ottimale.

Questi risultati sono coerenti con precedenti pubblicazioni veterinarie. Ad esempio, uno studio condotto su 18 cani affetti da FAS trattati con duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina, con monoterapia a base di diltiazem e con monoterapia a base digossina ha permesso di dimostrare che la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina consente di ottenere una migliore riduzione della FC media (mediana 126 battiti/minuto), rispetto ai due tipi di monoterapia (mediana circa 160 battiti/minuto [Gelzer *et al.*, 2009]). Inoltre, uno studio effettuato su 33 cani affetti da MMVM associata a ICC e FA ha documentato una maggiore riduzione della FC media nei cani trattati con duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina (mediana 144 battiti/minuto), rispetto agli animali che hanno ricevuto la monoterapia a base di diltiazem (mediana 180 battiti/minuto [Jung *et al.*, 2016]). È interessante notare come i risultati siano in linea anche con la medicina umana. Infatti, svariate pubblicazioni hanno dimostrato che la monoterapia a base di diltiazem o digossina è significativamente meno efficace rispetto alla combinazione di questi farmaci per controllare la FC nelle persone affette da FA (Roth *et al.*, 1986; Maragno *et al.*, 1988; Koh *et al.*, 195; Farshi *et al.*, 1999).

La corretta conoscenza delle proprietà antiaritmiche del diltiazem e della digossina e dei loro effetti sinergici è essenziale per comprendere perché la combinazione di questi farmaci sia più efficace rispetto al loro utilizzo singolo in corso di FA.

La digossina esercita un effetto vagomimetico sul nodo atrioventricolare, rallentando così la conduzione elettrica attraverso il tessuto nodale. Di conseguenza, questo farmaco riduce la

risposta ventricolare durante la FA, soprattutto a riposo (Gheorghiade *et al.*, 2004; Nattel *et al.*, 2013). Tuttavia, va sottolineato che l'efficacia della digossina nel controllare la risposta ventricolare è ridotta nei pazienti che presentano un'attività simpatica aumentata (ad esempio, in corso di ICC, di esercizio e di condizioni stressanti), a meno che non sia somministrata a dosi elevate da risultare spesso tossiche (Maragno *et al.*, 1988; Farshi *et al.*, 1999; Gheorghiade *et al.*, 2004; Geng *et al.*, 2020). Soprattutto in caso di sovrastimolazione simpatica (attesa nei cani affetti da FAS a causa della sottostante malattia cardiaca in stadio avanzato [Ware *et al.*, 1990]), l'aggiunta del diltiazem tende a migliorare il controllo della risposta ventricolare. Ciò accade perché questo bloccante dei canali del calcio, non solo contribuisce ulteriormente a deprimere la conduzione e a prolungare il periodo refrattario nel nodo atrioventricolare, ma dimostra anche un grado significativo di antagonismo adrenergico non competitivo, attenuando così gli aumenti indotti dal sistema nervoso simpatico nella risposta ventricolare (Roth *et al.*, 1986; Maragno *et al.*, 1988; Rabkin, 1992; Yamasaki *et al.*, 1998; Farshi *et al.*, 1999).

Un riscontro clinicamente rilevante dello studio realizzato riguarda la sopravvivenza, in quanto il tempo mediano di sopravvivenza documentato nei cani trattati con la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina è risultato significativamente più lungo rispetto a quello osservato nei cani del gruppo della monoterapia a base di digossina (rispettivamente, 333 e 90 giorni). I risultati della nostra ricerca sono nel complesso coerenti con quelli derivanti da uno studio precedente che ha comparato 55 cani con FA secondaria a MMVM e CMD (Romito *et al.*, 2023). Nello specifico, in quella popolazione il tempo mediano di sopravvivenza dei cani trattati con la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina era di 359 giorni, mentre quello dei cani gestiti con monoterapia a base di digossina solo di 212 giorni (Romito *et al.*, 2023).

Oltre all'efficacia, in questo studio è stata anche valutata la tollerabilità clinica dei diversi protocolli antiaritmici. È interessante notare come il tasso di EC-FI non differisca in modo significativo tra i cani trattati con duplice terapia e quelli del gruppo composito della monoterapia. Questo risultato contraddice l'ipotesi secondo cui, nei cani affetti da FAS, un protocollo basato sull'uso di un singolo farmaco antiaritmico vada preferito rispetto alla duplice terapia, poiché ritenuto più sicuro (ovvero caratterizzato da minori EC-FI). Un'analisi più approfondita della popolazione di studio nella ricerca ha permesso di documentare altri due interessanti risultati. In primo luogo, il diltiazem al dosaggio qui riportato è stato ben tollerato dai cani affetti FAS. In secondo luogo, nella popolazione analizzata gli EC-FI erano dovuti

prevalentemente all'uso della digossina.

La buona tollerabilità clinica del diltiazem qui descritta è in linea con i dati derivanti da una precedente indagine condotta in cani affetti da FAS, i quali hanno ricevuto diltiazem sia come monoterapia, che in combinazione con la digossina (Gelzer *et al.*, 2009). Inoltre, la mancanza di cambiamenti statisticamente significativi nei parametri ecocardiografici e l'assenza di casi di ipotensione sistemica dopo la somministrazione orale di diltiazem concordano con i risultati di uno studio recente effettuato in cani sani trattati con una dose standardizzata di diltiazem endovena (Whitehouse *et al.*, 2023). Nel complesso, questi dati indicano che il diltiazem può essere considerato un farmaco generalmente sicuro nei cani.

Per quanto riguarda la tollerabilità clinica relativamente limitata della digossina, è importante sottolineare che nello studio riportato si è esclusa la presenza di fattori in grado di aumentare il rischio di intossicazione digitalica (*in primis* una concentrazione sierica di digossina elevata e una moderata/severa ipokaliemia), attraverso un'analisi dettagliata dei dati di laboratorio. Inoltre, sono stati prescritti dosaggi convenzionali di digossina in tutti i cani (Jung *et al.*, 2016; Da Silva; 2018; Pedro *et al.*, 2018; Pedro *et al.*, 2020b; Pedro *et al.*, 2023). Per questi motivi, si ritiene che i risultati della ricerca costituiscano una rappresentazione attendibile della reale tollerabilità clinica della digossina nei cani affetti da FA. È interessante notare come queste scoperte siano coerenti con quelle derivanti dalla letteratura umana. Difatti, anche nell'uomo la digossina causa EC-FI più spesso di altri antiaritmici comunemente usati per il *rate control* nei pazienti affetti da FA (Sethi *et al.*, 2018).

Da un punto di vista clinico, i risultati sopra riportati possono essere utili quando non è possibile somministrare la duplice terapia ed i medici veterinari sono costretti a prescrivere un singolo antiaritmico (ad esempio, in caso di scarsa *compliance* del proprietario o del cane). In queste situazioni, se si deve decidere tra diltiazem e digossina, il diltiazem, sulla base dei nostri risultati, sarebbe da considerare il farmaco di prima scelta. Ciò dipende dal fatto che, nonostante i due farmaci singolarmente portino ad un minore tasso di successo rispetto a quando sono utilizzati in associazione, il diltiazem presenta una migliore tollerabilità clinica rispetto alla digossina.

I risultati di questo studio vanno inevitabilmente interpretati alla luce di alcune limitazioni.

In primo luogo, si tratta di uno studio retrospettivo, pertanto non è stato possibile standardizzare i tempi delle procedure diagnostiche e degli interventi terapeutici.

In secondo luogo, i risultati potrebbero essere stati influenzati dalla modalità con cui si è interpretata l'efficacia antiaritmica, dai dosaggi dei farmaci somministrati e dai tempi in cui il

monitoraggio Holter è stato effettuato. Al contempo, va sottolineato come sia stato adottato un criterio di efficacia convalidato e utilizzato da vari autori (Pedro *et al.*, 2018; Pedro *et al.*, 2020b; Pedro *et al.*, 2023). Inoltre, i dosaggi somministrati di diltiazem, digossina e amiodarone risultano pienamente all'interno dei *range* riportati in letteratura veterinaria (Saunders *et al.*, 2006; Gelzer *et al.*, 2009; Pedro *et al.*, 2012; Jung *et al.*, 2016; Da Silva, 2018; Pedro *et al.*, 2018; Pedro *et al.*, 2020b; Pedro *et al.*, 2023; Romito *et al.*, 2024). Infine, il tempo mediano in cui è stato eseguito il controllo Holter nella popolazione analizzata nella ricerca (20 giorni) è simile a quello riportato in molti altri studi inerenti alla FA canina (vale a dire, 1-3 settimane [Gelzer *et al.*, 2009; Pedro *et al.*, 2018; Pedro *et al.*, 2023]). Questa tempistica è considerata appropriata da molti cardiologi veterinari, anche perché sia la digitalizzazione che la amiodaronizzazione si verificano, nella maggior parte dei cani, entro il periodo di tempo sopra menzionato (Pedersoli, 1978; Kittleson, 1998; Nagashima *et al.*, 2001).

Un'ulteriore limitazione è relativa al fatto che non tutte le categorie sono state equamente rappresentate (ad esempio, il gruppo della duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina e quello della monoterapia a base di digossina erano numericamente superiori rispetto al gruppo della monoterapia a base di diltiazem e al gruppo della monoterapia a base di amiodarone).

Infine, i dati clinicopatologici erano disponibili in molti, ma non in tutti i cani trattati con digossina e amiodarone. Ciononostante, va sottolineato come queste ultime due limitazioni siano condivise dalla maggior parte degli studi precedenti riguardanti l'uso dei farmaci antiaritmici sopra menzionati (Saunders *et al.*, 2006; Kraus *et al.*, 2009; Pedro *et al.*, 2012; Borgeat *et al.*, 2021; Pedro *et al.*, 2023; Romito *et al.*, 2023; Romito *et al.*, 2024).

3.2 CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio fornisce dati dettagliati in merito all'efficacia e alla tollerabilità clinica di differenti protocolli antiaritmici utilizzati per il *rate control* nei cani affetti da FAS. Nello specifico, portano a considerare la duplice terapia basata sull'associazione di diltiazem e digossina come il trattamento antiaritmico di prima linea in corso FAS canina. Al contrario, l'utilizzo di un singolo agente antiaritmico rappresenta un approccio certamente meno efficace e, dunque, subottimale.

BIBLIOGRAFIA

Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, Jepson RE, Papich M, Stepien RL, Syme HM. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 32, 1803–1822, 2018.

Adams PC, Sloan P, Morley AR, Holt DW. Peripheral neutrophil inclusions in amiodarone treated patients. *Br J Clin Pharmacol* 22, 736–738, 1986.

Allesie M, Lammers W, Bonke F, Hollen S. Experimental evaluation of Moe’s multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes, D, Jalife, J (Eds.). *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Grune and Stratton Inc., pp. 265-276, 1985.

Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 41, 9–18, 1977.

Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, Vaz D, Olgin JE. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation* 107, 1816–1821, 2003.

Baron Toaldo M, Mazzoldi C, Romito G, Poser H, Contiero B, Cipone M, Guglielmini C. Echocardiographic predictors of first onset of atrial fibrillation in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 34, 1787–1793, 2020.

Bicer S, Nakayama T, Hamlin RL. Effects of chronic oral amiodarone on left ventricular function, ECGs, serum chemistries, and exercise tolerance in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 16, 247–254, 2002.

Bohn FK, Patterson DF, Pyle RL. Atrial fibrillation in dogs. *Br Vet J* 127, 485–496, 1971.

Bonagura JD, Visser LC. Echocardiographic assessment of dilated cardiomyopathy in dogs. *J Vet Cardiol* 40, 15–50, 2022.

Boon J. Dilated cardiomyopathy. In: Boon JA, editor. *Veterinary echocardiography*. 2nd ed., Ames: Wiley-Blackwell, pp. 153-266, 2011a.

Boon J. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: Boon JA, editor. *Veterinary echocardiography*. 2nd ed., Ames: Wiley-Blackwell, pp. 381–395, 2011b.

Borgarelli M, Zini E, D’Agnolo G, Tarducci A, Santilli RA, Chiavegato D, Tursi M, Prunotto M, Häggström J. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *J Vet Cardiol* 6, 27–34, 2004.

Borgeat K, Pack M, Harris J, Laver A, Seo J, Belachsen O, Hannabuss J, Todd J, Ferasin L, Payne JR. Prevalence of sudden cardiac death in dogs with atrial fibrillation. *J Vet Intern Med* 35, 2588–2595, 2021.

Bright JM, Martin JM, Mama K. A retrospective evaluation of transthoracic biphasic electrical cardioversion for atrial fibrillation in dogs. *J Vet Cardiol* 7, 85–96, 2005.

Bright JM, zumBrunnen J. Chronicity of atrial fibrillation affects duration of sinus rhythm after transthoracic cardioversion of dogs with naturally occurring atrial fibrillation. *J Vet Intern Med* 22, 114–119, 2008.

Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation* 83, 1649–1659, 1991.

Brundel BJJM, Melnyk P, Rivard L, Nattel S. The pathology of atrial fibrillation in dogs. *J Vet Cardiol* 7, 121–129, 2005.

Buchanan JW. Spontaneous arrhythmias and conduction disturbances in domestic animals. *Ann N Y Acad Sci* 127, 224–238, 1965.

Calvert CA, Sammarco C, Pickus C. Positive Coombs’ test results in two dogs treated with amiodarone. *J Am Vet Med Assoc* 216, 1933–1936, 1926, 2000.

Chew E, Ghosh M, McCulloch C. Amiodarone-induced cornea verticillata. *Can J Ophthalmol*

17, 96–99, 1982.

Chow B, French A. Conversion of atrial fibrillation after levothyroxine in a dog with hypothyroidism and arterial thromboembolism. *J Small Anim Pract* 55, 278–282, 2014.

Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 30, 1039–1045, 1997.

Cober RE, Schober KE, Hildebrandt N, Sikorska E, Riesen SC. Adverse effects of intravenous amiodarone in 5 dogs. *J Vet Intern Med* 23, 657–661, 2009.

Colella A, Digiario S, Fiorentino M, Greco B, Sasanelli M, Paradies P. Serum digoxin concentrations in dogs with atrial fibrillation under long term digoxin treatment. *Open Vet J* 12, 360–369, 2022.

Comtois P, Kneller J, Nattel S. Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry. *Europace* 7 Suppl 2, 10–20, 2005.

Constantinos H, Papadopoulos CH, Oikonomidis D, Lazaris E, Nihoyannopoulos P. Echocardiography and cardiac arrhythmias. *Hellenic J Cardiol* 59, 140–149, 2018.

Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, Häggström J, Lombard CW, Pedersen HD, Vollmar A, Wey A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med* 18, 311–321, 2004.

Coumel P. The role of the autonomic nervous system in atrial flutter and fibrillation: clinical findings. In: Saudi N, Schoels W, El-Sherif N (Eds.). *Atrial Flutter and Fibrillation: From Basic to Clinical Applications*. NY: Futura Publishing Company, pp. 89–105, 1998.

Crosara S, Borgarelli M, Perego M, Häggström J, La Rosa G, Tarducci A, Santilli RA. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Aust Vet J* 88, 386–392, 2010.

Da Silva JF. Anti-arrhythmic drugs. In: Willis R, Oliveira P, Mavropoulou A (Eds.). *Guide to*

Canine and Feline Electrocardiography. Oxford: John Wiley & Sons, pp. 241–254, 2018.

D’Amico DJ, Kenyon KR, Ruskin JN. Amiodarone keratopathy: drug-induced lipid storage disease. *Arch Ophthalmol* 99, 257–261, 1981.

Escalda J, Pedro B, Novo Matos J, Mavropoulou A, Dukes-McEwan J, Neves J, Linney C. Assessment of heart rate in dogs with atrial fibrillation: are two days better than one? *33rd ECVIM-CA congress, Barcelona* 38, 730–863, 2023.

Estrada AH, Pariaut R, Moïse NS. Avoiding medical error during electrical cardioversion of atrial fibrillation: prevention of unsynchronized shock delivery. *J Vet Cardiol* 11, 137–139, 2009.

Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 33, 304–310, 1999.

Fousse SL, Tyrrell WD, Dentino ME, Abrams FL, Rosenthal SL, Stern JA. Pedigree analysis of atrial fibrillation in Irish wolfhounds supports a high heritability with a dominant mode of inheritance. *Canine Genet Epidemiol* 6, 11, 2019.

Friederich J, Seuß AC, Wess G. The role of atrial fibrillation as a prognostic factor in doberman pinschers with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. *Vet J* 264, 105535, 2020.

Fromenty B, Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol* 26 Suppl 2, 43–53, 1997.

Galal Azzam HA. Thrombogenesis in atrial fibrillation. In: Liu T. *Atrial Fibrillation - Mechanisms and Treatment*. IntechOpen, pp.127-151, 2013.

Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M. Evaluation of in-hospital electrocardiography versus 24-hour Holter for rate control in dogs with atrial fibrillation. *J Small Anim Pract* 56, 456–462, 2015.

Gelzer ARM, Kraus MS, Rishniw M, Moïse NS, Pariaut R, Jesty SA, Hemsley SA. Combination therapy with digoxin and diltiazem controls ventricular rate in chronic atrial fibrillation in dogs better than digoxin or diltiazem monotherapy: a randomized crossover study in 18 dogs. *J Vet Intern Med* 23, 499–508, 2009.

Geng M, Lin A, Nguyen TP. Revisiting Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation: Reviewing Lessons Learned and Redefining Therapeutic Paradigms. *Front Pharmacol* 11, 581837, 2020.

Gerritsen RJ, van den Brom WE, Stokhof AA. Relationship between atrial fibrillation and primary hypothyroidism in the dog. *Vet Q* 18, 49–51, 1996.

Gheorghide M, Adams KF, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 109, 2959–2964, 2004.

Glaus TM, Hässig M, Keene BW. Accuracy of heart rate obtained by auscultation in atrial fibrillation. *J Am Anim Hosp Assoc* 39, 237–239, 2003.

Goodwin JK. Holter monitoring and cardiac event recording. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28, 1391–1407, viii, 1998.

Goutal CM, Keir I, Kenney S, Rush JE, Freeman LM. Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007-2008). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 20, 330–337, 2010.

Guglielmini C, Chetboul V, Pietra M, Pouchelon JL, Capucci A, Cipone M. Influence of left atrial enlargement and body weight on the development of atrial fibrillation: retrospective study on 205 dogs. *Vet J* 160, 235–241, 2000.

Guglielmini C, Goncalves Sousa M, Baron Toaldo M, Valente C, Bentivoglio V, Mazzoldi C, Bergamin I, Drigo M, Poser H. Prevalence and risk factors for atrial fibrillation in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 34, 2223–2231, 2020.

Guglielmini C, Valente C, Romito G, Mazzoldi C, Baron Toaldo M, Goncalves Sousa M, Wolf M, Beluque T, Domenech O, Patata V, Porciello F, Ferrari P, Caivano D, Contiero B, Poser H. Risk factors for atrial fibrillation in dogs with dilated cardiomyopathy. *Front Vet Sci* 10, 1183689, 2023.

Ha ACT, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Fitzmaurice GM, Kowey PR, Le Heuzey J-Y, Naditch-Brûlé L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub WS, Dorian P. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 7, 896–904, 2014.

Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, Kingma JH, Crijns HJGM, Van Gelder IC, RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 43, 241–247, 2004.

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339, 659–666, 1998.

Haug SJ, Friedman AH. Identification of amiodarone in corneal deposits. *Am J Ophthalmol* 111, 518–520, 1991.

Heijman J, Guichard J-B, Dobrev D, Nattel S. Translational Challenges in Atrial Fibrillation. *Circ Res* 122, 752–773, 2018.

Hellemans A, Schittekatte M, Covents M, Smets P. Diagnosis and management of arrhythmias in dogs: A cross-sectional online survey among Flemish veterinary practitioners. *Vet Rec Open* 9, e35, 2022.

Herrold EJ, White AJ, Fox PR. ECG of the Month. *J Am Vet Med Assoc* 257, 41–43, 2020.

Heseltine L, Love B, McAulay G, Pavelkova E, Ferasin L, Dunning M. A retrospective

multi-centre study investigating evidence of thrombosis in dogs diagnosed with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33, 1015–1101, 2019.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 42, 373–498, 2021.

Hoehne SN, Hopper K, Epstein SE. Retrospective evaluation of the severity of and prognosis associated with potassium abnormalities in dogs and cats presenting to an emergency room (January 2014-August 2015): 2441 cases. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 29, 653–661, 2019.

Hornsey SJ, Carr AP, Loewen JM. Paroxysmal atrial fibrillation in a dog that was presented for neck wounds. *Can Vet J* 62, 32–36, 2021.

Hwang M, Song J-S, Lee Y-S, Li C, Shim EB, Pak H-N. Electrophysiological Rotor Ablation in In-Silico Modeling of Atrial Fibrillation: Comparisons with Dominant Frequency, Shannon Entropy, and Phase Singularity. *PLoS One* 11, e0149695, 2016.

Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 124, 2264–2274, 2011.

Jacobs G, Calvert C, Kraus M. Hepatopathy in 4 dogs treated with amiodarone. *J Vet Intern Med* 14, 96–99, 2000.

Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol* 9, S2-12, 1998.

Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 5, 704–709, 2008.

Josephson SA, Kessel ER. Amiodarone hepatotoxicity. *Dig Dis* 15, 312, 1997.

Jung SW, Newhard DK, Harrelson K. Transvenous electrical cardioversion of atrial fibrillation in two dogs. *J Vet Cardiol* 19, 175–181, 2017.

Jung SW, Sun W, Griffiths LG, Kittleson MD. Atrial Fibrillation as a Prognostic Indicator in Medium to Large-Sized Dogs with Myxomatous Mitral Valvular Degeneration and Congestive Heart Failure. *J Vet Intern Med* 30, 51–57, 2016.

Katz AM. Regulation of cardiac muscle performance. In: Katz AM, editor. *Physiology of the Heart*. 5^o ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 266-293, 2011.

Kim TS, Youn HJ. Role of Echocardiography in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Ultrasound* 19, 51–61, 2011.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37, 2893–2962, 2016.

Kittleson M. Drugs used in the treatment of cardiac arrhythmias. In: Kittleson M, Kienle RD (Eds.). *Small animal cardiovascular medicine*. 1st ed., St. Louis: Mosby, pp. 502–524, 1998.

Kittleson M, Kienle R. Diagnosis and Treatment of Arrhythmias (Dysrhythmias). In: Kittleson M, Kienle RD (Eds.). *Small animal cardiovascular medicine*. 1st ed., St. Louis: Mosby, pp. 750–814, 1998.

Koh KK, Kwon KS, Park HB, Baik SH, Park SJ, Lee KH, Kim EJ, Kim SH, Cho SK, Kim SS. Efficacy and safety of digoxin alone and in combination with low-dose diltiazem or betaxolol to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 75, 88–90, 1995.

Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, Calvert CA. Toxicity in Doberman Pinchers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996-2005). *J Vet Intern Med* 23, 1–6, 2009.

Krinskii VI. Rasprostranenie возбужdeniia v neodnorodnoī srede (rezhimy, analogichnye fibrillatsii serdtsa) [Excitation propagation in nonhomogenous medium (actions analogous to heart fibrillation)]. *Biofizika* 11, 676–683, 1966.

Lamb AP, Meurs KM, Hamlin RL. Correlation of heart rate to body weight in apparently normal dogs. *J Vet Cardiol* 12, 107–110, 2010.

Lelievre L, Lechat P. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity. *Heart and Metabolism*, 9-11, 2007.

Levy NA, Koenigshof AM, Sanders RA. Retrospective evaluation of intravenous premixed amiodarone use and adverse effects in dogs (17 cases: 2011-2014). *J Vet Cardiol* 18, 10–14, 2016.

Lewis JH, Mullick F, Ishak KG, Ranard RC, Ragsdale B, Perse RM, Rusnock EJ, Wolke A, Benjamin SB, Seeff LB. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. *Hum Pathol* 21, 59–67, 1990.

Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 91, 2D-8D, 2003.

Maragno I, Santostasi G, Gaion RM, Trento M, Grion AM, Miraglia G, Dalla Volta S. Low- and medium-dose diltiazem in chronic atrial fibrillation: comparison with digoxin and correlation with drug plasma levels. *Am Heart J* 116, 385–392, 1988.

Marcus F, Opie L. Antiarrhythmic agents. In: Opie LH, editor. *Drugs for the Heart*. 4th ed., Philadelphia, PA: WB Saunders, pp. 207–247, 1995.

Martin MWS, Stafford Johnson MJ, Strehlau G, King JN. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of prognostic findings in 367 clinical cases. *J Small Anim Pract* 51, 428–

436, 2010.

Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 22, 240–254, 2001.

Mavropoulou A, editor. Diagnostic approach to wide-QRS complex tachycardia. In: Willis R, Oliveira P, Mavropoulou A (Eds.). *Guide to Canine and Feline Electrocardiography*. 1st ed., Oxford: John Wiley & Sons, pp. 211–217, 2018.

Menaut P, Bélanger MC, Beauchamp G, Ponzio NM, Moïse NS. Atrial fibrillation in dogs with and without structural or functional cardiac disease: A retrospective study of 109 cases. *J Vet Cardiol* 7, 75–83, 2005.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc* 218, 1291–1292, 2001.

Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58, 59–70, 1959.

Moïse NS, Pariaut R, Gelzer ARM, Kraus MS, Jung SW. Cardioversion with lidocaine of vagally associated atrial fibrillation in two dogs. *J Vet Cardiol* 7, 143–148, 2005.

Muir W, Sams R, Moïse NS. Pharmacology and pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. In: Fox PR, Sisson D, Moïse NS (Eds.). *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*. 2nd ed., Philadelphia: WB Saunders, pp. 307–330, 1999.

Nagashima Y, Hirao H, Furukawa S, Hoshi K, Akahane M, Tanaka R, Yamane Y. Plasma digoxin concentration in dogs with mitral regurgitation. *J Vet Med Sci* 63, 1199–1202, 2001.

Nattel S, Gersh J, Opie LH. Antiarrhythmic drugs and strategies. In: Opie LH, Gersh BJ (Eds.). *Drugs for the Heart*. 8^o ed., Elsevier Philadelphia: Saunders, pp. 272–331, 2013.

Nattel S, Xiong F, Aguilar M. Demystifying rotors and their place in clinical translation of

atrial fibrillation mechanisms. *Nat Rev Cardiol* 14, 509–520, 2017.

Navarro-Cubas X, Palermo V, French A, Sanchis-Mora S, Culshaw G. Tricuspid valve dysplasia: A retrospective study of clinical features and outcome in dogs in the UK. *Open Vet J* 7, 349–359, 2017.

Nelson RW, Couto CG. Disturbi del ritmo cardiaco e terapie antiaritmiche. In: Nelson RW, Couto CG (Eds.). *Medicina interna del cane e del gatto*. 5° ed., Milano: Edra Masson, pp. 80–104, 2015.

Neves J, Pedro B, Christley R, Dukes-McEwan J. Usefulness of pulsed-wave tissue Doppler imaging at the mitral annulus for prediction of new-onset atrial fibrillation in dogs. *J Vet Cardiol* 20, 425–437, 2018.

Niculescu AC, Comeau JL, Hill BC, Bedard LL, Takahashi T, Brien JF, Racz WJ, Massey TE. Aryl radical involvement in amiodarone-induced pulmonary toxicity: investigation of protection by spin-trapping nitrones. *Toxicol Appl Pharmacol* 220, 60–71, 2007.

Noszczyk-Nowak A, Michalek M, Kaluza E, Cepiel A, Paslawska U. Prevalence of Arrhythmias in Dogs Examined between 2008 and 2014. *J Vet Res* 61, 103–110, 2017.

Noszczyk-Nowak A, Paslawska U, Nicpoń J. ECG parameters in 24-hour Holter monitoring in healthy dogs. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 53, 499–502, 2009.

Oikonomidis IL, Milne E. Clinical enzymology of the dog and cat. *Aust Vet J* 101, 465–478, 2023.

Oliveira P. Cardiac vectors and the genesis of the electrocardiogram. In: Willis R, Oliveira P, Mavropoulou A (Eds.). *Guide to Canine and Feline Electrocardiography*. 1st ed., Oxford: John Wiley & Sons, pp. 21–33, 2018.

Opie LH. B-blocking agents. In: Opie LH, Gersh BJ (Eds.). *Drugs for the Heart*. 8° ed., Elsevier Philadelphia: Saunders, pp. 1–37, 2013.

Oyama MA, Prosek R. Acute conversion of atrial fibrillation in two dogs by intravenous amiodarone administration. *J Vet Intern Med* 20, 1224–1227, 2006.

Özkaya AK, Dilber E, Gürgen SG, Kutlu Ö, Cansu A, Gedik Y. Effects of chronic amiodarone treatment on rat testis. *Acta Histochem* 118, 271–277, 2016.

Pailous N, Verrier M. Photolysis of amiodarone, an antiarrhythmic drug. *Photochem Photobiol* 47, 337–343, 1988.

Pariaut R. Atrial Fibrillation: Current Therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 47, 977–988, 2017.

Pariaut R, Moïse NS, Koetje BD, Flanders JA, Hemsley SA, Farver TB, Gilmour RF, Gelzer ARM, Kraus MS, Otani NF. Lidocaine converts acute vagally associated atrial fibrillation to sinus rhythm in German Shepherd dogs with inherited arrhythmias. *J Vet Intern Med* 22, 1274–1282, 2008.

Pariaut R, Santilli RA, Moïse NS. Supraventricular tachyarrhythmias in dogs. In: Bonagura JD, Twedt DC (Eds.). *Current Veterinary Therapy XV*. St. Louis: Elsevier Saunders, pp. 727–744, 2014.

Patterson DF, Detweiler DK, Hubben K, Botts RP. Spontaneous abnormal cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the dog. A clinical and pathologic study of 3,000 dogs. *Am J Vet Res* 22, 355–369, 1961.

Pedersoli WM. Serum digoxin concentrations in healthy dogs treated without a loading dose. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 1, 279–284, 1978.

Pedro B, Dukes-McEwan J, Oyama MA, Kraus MS, Gelzer AR. Retrospective Evaluation of the Effect of Heart Rate on Survival in Dogs with Atrial Fibrillation. *J Vet Intern Med* 32, 86–92, 2018.

Pedro B, Fontes-Sousa AP, Gelzer AR. Canine atrial fibrillation: Pathophysiology, epidemiology and classification. *Vet J* 265, 105548, 2020a.

Pedro B, Fontes-Sousa AP, Gelzer AR. Diagnosis and management of canine atrial fibrillation. *Vet J* 265, 105549, 2020b.

Pedro B, López-Alvarez J, Fonfara S, Stephenson H, Dukes-McEwan J. Retrospective evaluation of the use of amiodarone in dogs with arrhythmias (from 2003 to 2010). *J Small Anim Pract* 53, 19–26, 2012.

Pedro B, Mavropoulou A, Oyama MA, Linney C, Neves J, Dukes-McEwan J, Fontes-Sousa AP, Gelzer AR. Optimal rate control in dogs with atrial fibrillation-ORCA study- Multicenter prospective observational study: Prognostic impact and predictors of rate control. *J Vet Intern Med* 37, 887–899, 2023.

Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr* 39, 18–20, 2016.

Porteiro Vázquez DM, Perego M, Santos L, Gerou-Ferriani M, Martin MWS, Santilli RA. Paroxysmal atrial fibrillation in seven dogs with presumed neurally-mediated syncope. *J Vet Cardiol* 18, 1–9, 2016.

Rabkin SW. The calcium antagonist diltiazem has antiarrhythmic effects which are mediated in the brain through endogenous opioids. *Neuropharmacology* 31, 487–496, 1992.

Rasmussen CE, Vesterholm S, Ludvigsen TP, Häggström J, Pedersen HD, Moesgaard SG, Olsen LH. Holter monitoring in clinically healthy Cavalier King Charles Spaniels, Wire-haired Dachshunds, and Cairn Terriers. *J Vet Intern Med* 25, 460–468, 2011.

Raviele A, Disertori M, Alboni P, Bertaglia E, Botto G, Brignole M, Cappato R, Capucci A, Greco MD, Ponti RD, Biase MD, Pasquale GD, Gulizia M, Lombardi F, Themistoclakis S, Tritto M. Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardioritmo* 13, 61–157, 2010.

Reasor MJ, Kacew S. An evaluation of possible mechanisms underlying amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Proc Soc Exp Biol Med* 212, 297–304, 1996.

Romito G, Castagna P, Pelle NG, Testa F, Sabetti MC, Cipone M. Retrospective evaluation of the ST segment electrocardiographic features in 180 healthy dogs. *J Small Anim Pract* 63, 756–762, 2022a.

Romito G, Castagna P, Pelle NG, Testa F, Sabetti MC, Cipone M. The canine T wave: a retrospective analysis on qualitative and quantitative T wave variables obtained in 129 healthy dogs and proposed reference intervals. *J Vet Cardiol* 42, 52–64, 2022b.

Romito G, Cipone M. Corner diagnostico – Cardiologia. *Veterinaria* Anno 38, n°1, pp. 17-19, 2024.

Romito G, Darida S, Valente C, Poser H, Contiero B, Cipone M, Guglielmini C. Prevalence and prognostic role of L wave and selected clinical and echocardiographic variables in dogs with atrial fibrillation. *J Vet Intern Med* 37, 47–57, 2023.

Romito G, Gemma N, Dondi F, Mazzoldi C, Fasoli S, Cipone M. Efficacy and safety of antiarrhythmic therapy in dogs with naturally acquired tachyarrhythmias treated with amiodarone or sotalol: a retrospective analysis of 64 cases. *J Vet Cardiol* 53, 20–35, 2024.

Romito G, Guglielmini C. Fibrillazione atriale canina: un vecchio nemico, nuove evidenze. *Veterinaria* Anno 38, n°1, pp. 5-15, 2024.

Romito G, Guglielmini C, Poser H, Baron Toaldo M. Lorenz Plot Analysis in Dogs with Sinus Rhythm and Tachyarrhythmias. *Animals (Basel)* 11, 1645, 2021.

Romito G, Summerfield N, Baron Toaldo M. Presumptive vagally-mediated atrial flutter in a dog. *J Vet Cardiol* 39, 46–50, 2022c.

Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J, Rahimtoola SH, Elkayam U. Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 73, 316–324, 1986.

Sabetti MC, Fidanzio F, Troia R, Perissinotto L, Romito G, Mazzoldi C, Quintavalla C,

Crosara S, Dondi F. Effect of sampling time on urinary electrolytes following oral furosemide administration in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 41, 57–69, 2022.

Sanders RA, Ralph AG, Olivier NB. Cardioversion of atrial fibrillation in a dog with structural heart disease using an esophageal-right atrial lead configuration. *J Vet Cardiol* 16, 277–281, 2014.

Santilli RA, Moïse NS, Pariaut R, Perego M. Supraventricular arrhythmias. In: Santilli RA, Moïse NS, Pariaut R, Perego M (Eds.). *Electrocardiography of the dog and cat. Diagnosis of arrhythmias*. 2nd ed., Milano: Edra, pp. 145–187, 2018a.

Santilli RA, Moïse NS, Pariaut R, Perego M. Ventricular arrhythmias. In: Santilli RA, Moïse NS, Pariaut R, Perego M (Eds.). *Electrocardiography of the dog and cat - Diagnosis of arrhythmias*. 2nd ed., Milano: Edra, pp. 203–238, 2018b

Santilli RA, Perego M. Terapia farmacologia ed elettrica delle aritmie. In: Santilli RA, Bussadori C, Borgarelli M (Eds.). *Manuale di cardiologia del cane e del gatto*. 1st ed., Milano: Saunders Elsevier, pp. 153–164, 2012.

Santilli RA, Perego M. *Elettrocardiografia del cane e del gatto: Genesi e interpretazione del ritmo cardiaco*. 3rd ed., Elsevier Masson, 2015.

Santilli RA, Perego M, Bontempi L, Ramera L. Disturbi del ritmo cardiaco e della conduzione dell'impulso. In: Santilli RA, Bussadori C, Borgarelli M (Eds.). *Manuale di cardiologia del cane e del gatto*. 1st ed., Milano: Saunders Elsevier, pp. 153–164, 2012.

Santilli RA, Critelli M, Baron Toaldo M. ECG of the Month. *J Am Vet Med Assoc* 237, 1142–1144, 2010.

Saunders AB, Miller MW, Gordon SG, Van De Wiele CM. Oral amiodarone therapy in dogs with atrial fibrillation. *J Vet Intern Med* 20, 921–926, 2006.

Seo J, Spalla I, Porteiro Vázquez DM, Luis Fuentes V, Tinson E, Connolly DJ. Rhythm disturbances associated with lidocaine administration in four dogs with supraventricular

tachyarrhythmias. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 32, 106–112, 2022.

Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Glud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 13, e0193924, 2018.

Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 29, 709–715, 1997.

Sinno H, Derakhchan K, Libersan D, Merhi Y, Leung TK, Nattel S. Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 107, 1930–1936, 2003.

Sjaastad O, Sand O, Hove K. *Physiology of Domestic Animals, Second Edition.* CEA, 2013.

Snir Y, Pick N, Riesenberg K, Yanai-Inbar I, Zirkin H, Schlaeffer F. Fatal hepatic failure due to prolonged amiodarone treatment. *J Clin Gastroenterol* 20, 265–266, 1995.

Stillitano F, Lonardo G, Zicha S, Varro A, Cerbai E, Mugelli A, Nattel S. Molecular basis of funny current (If) in normal and failing human heart. *J Mol Cell Cardiol* 45, 289–299, 2008.

Sultan A, Steven D, Rostock T, Hoffmann B, Müllerleile K, Servatius H, Drewitz I, Lüker J, Meyer P, Salukhe T, Willems S. Intravenous administration of magnesium and potassium solution lowers energy levels and increases success rates electrically cardioverting atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23, 54–59, 2012.

Thurmann M, Janney JG. The diagnostic importance of fibrillatory wave size. *Circulation* 25, 991–994, 1962.

Tidholm A, Svensson H, Sylven C. Survival and prognostic factors in 189 dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 33, 364–368, 1997.

Tisdale JE, Follin SL, Ordelova A, Webb CR. Risk factors for the development of specific noncardiovascular adverse effects associated with amiodarone. *J Clin Pharmacol* 35, 351–356,

1995.

Toussaint D, Pohl S. Histologic aspect and ultrastructure of corneal deposits due to amiodarone hydrochloride. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 153, 675–686, 1969.

Treseder JR, LeBlanc NL, Scollan KF. Inotropic and chronotropic effects of sotalol in healthy dogs. *J Vet Cardiol* 25, 14–24, 2019.

Tvedten H, Weiss D. Classification and Laboratory evaluation of anemia. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC (Eds.). *Schalm's veterinary hematology*. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, pp. 143–150, 2000.

Tyrrell WD, Abbott JA, Rosenthal SL, Dentino M, Abrams F. Echocardiographic and electrocardiographic evaluation of North American Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med* 34, 581–590, 2020.

Uechi M, Shimizu A, Mizuno M. Heart rate modulation by sympathetic nerves in dogs with heart failure. *J Vet Med Sci* 64, 1023–1029, 2002.

Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med* 114, 51–55, 2003.

Usechak PJ, Bright JM, Day TK. Thrombotic complications associated with atrial fibrillation in three dogs. *J Vet Cardiol* 14, 453–458, 2012.

Verschoor-Kirss M, Rozanski E, Rush JE. Use of esmolol for control of tachycardia in 28 dogs and cats (2003-2020). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 32, 243–248, 2022.

Visser LC, Kaplan JL, Nishimura S, Gunther-Harrington CT, Bélanger C, Oldach MS, Stern JA, Mueller MS. Acute echocardiographic effects of sotalol on ventricular systolic function in dogs with ventricular arrhythmias. *J Vet Intern Med* 32, 1299–1307, 2018.

Vollmar AC, Fox PR. Long-term Outcome of Irish Wolfhound Dogs with Preclinical Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, or Both Treated with Pimobendan, Benazepril

Hydrochloride, or Methyldigoxin Monotherapy. *J Vet Intern Med* 30, 553–559, 2016.

Waddell L. Systemic hypotension. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E (Eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8^o ed., St. Louis: Elsevier, pp. 671-675, 2017.

Waks JW, Josephson ME. Mechanisms of Atrial Fibrillation - Reentry, Rotors and Reality. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 3, 90–100, 2014.

Ward J, Ware W, Viall A. Association between atrial fibrillation and right-sided manifestations of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease or dilated cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 21, 18–27, 2019.

Waring JF, Jolly RA, Ciurlionis R, Lum PY, Praestgaard JT, Morfitt DC, Buratto B, Roberts C, Schadt E, Ulrich RG. Clustering of hepatotoxins based on mechanism of toxicity using gene expression profiles. *Toxicol Appl Pharmacol* 175, 28–42, 2001.

Wellens HJ. Electrophysiology: Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. *Heart* 86, 579–585, 2001.

Wess G, Schulze A, Geraghty N, Hartmann K. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG. *J Vet Intern Med* 24, 367–371, 2010.

Westling J, Westling W, Pyle R. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the Dog. 6, 151–154, 2008.

Whitehouse WH, Thomason JD, Thompson-Butler DA, Kelley MD, Cernicchiaro N, Tanner MC. A clinically utilized intravenous continuous rate infusion of diltiazem does not significantly decrease systolic function in healthy dogs. *Am J Vet Res* 84, ajvr.22.09.0158, 2023.

Wright KN, Connor CE, Irvin HM, Knilans TK, Webber D, Kass PH. Atrioventricular accessory pathways in 89 dogs: Clinical features and outcome after radiofrequency catheter ablation. *J Vet Intern Med* 32, 1517–1529, 2018.

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347, 1825–1833, 2002.

Yamamoto C, Trayanova NA. Atrial fibrillation: Insights from animal models, computational modeling, and clinical studies. *EBioMedicine* 85, 104310, 2022.

Yamasaki F, Sato T, Sugimoto K, Takata J, Chikamori T, Sasaki M, Doi Y. Effect of diltiazem on sympathetic hyperactivity in patients with vasospastic angina as assessed by spectral analysis of arterial pressure and heart rate variability. *Am J Cardiol* 81, 137–140, 1998.

Yeh Y-H, Wakili R, Qi X-Y, Chartier D, Boknik P, Kääh S, Ravens U, Coutu P, Dobrev D, Nattel S. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1, 93–102, 2008.

SITOGRAFIA

<https://getsmartaboutafib.net/en-EMEA/hcp/atrial-fibrillation/what-is-atrial-fibrillation>

[ultimo accesso 13 settembre 2024].

RINGRAZIAMENTI

Questo progetto di tesi conclude cinque lunghi anni di studio, una grande sfida per me. Sono stati anni in cui ho avuto l'opportunità di approfondire ciò che mi appassiona e quanto ho appreso mi servirà per diventare un buon medico veterinario. Non ho solo arricchito il mio bagaglio di conoscenze, ma anche umano. Per questo, devo ringraziare diverse persone che mi sono state accanto in questi anni.

Vorrei ringraziare il mio relatore, il dott. Giovanni Romito, e la sua collega, la dott.ssa Chiara Mazzoldi. Mi hanno accolto nel loro ambulatorio, facendomi sentire sempre a mio agio. Mi hanno supportata nella raccolta di dati e nella stesura della tesi, ma non solo, mi hanno fatto anche appassionare alla cardiologia. Attraverso il loro operato, mi hanno offerto spunti professionali e personali, mostrandomi come lavora un vero professionista.

Vorrei poi ringraziare la mia famiglia, senza il cui supporto non avrei potuto studiare e realizzare il mio sogno.

Grazie a mia madre. Sono fiera di aver ereditato alcune sue caratteristiche, quali la determinazione e la costanza, che, sono sicura, mi porteranno lontano. Mi ha sostenuta in ogni scelta nel mio percorso, ricordandomi che lei ci sarebbe stata per aiutarmi nel caso in cui mi fossi trovata in difficoltà. Ricordo con chiarezza quando mi ha accompagnato a fare il test di medicina veterinaria e di quanto fosse contenta e orgogliosa di essere lì con me.

Vorrei ringraziare anche mio padre. La sua telefonata a fine giornata è sempre un toccasana che mi fa sentire "più leggera", come se riuscisse a sollevare il peso delle preoccupazioni accumulate durante il giorno. La sua voce serena e le sue parole piene di incoraggiamento mi ricordano di fermarmi un attimo e di vedere le cose da una prospettiva diversa.

Grazie a mia sorella Chiara. E' diventata un punto di riferimento per me, mi piace passare del tempo con lei, perché mi sento compresa. Spero che il nostro rapporto migliori sempre di più.

Grazie anche al resto della mia famiglia; alle mie nonne, che pur sottolineando che ho scelto "un lavoro da uomini", mi hanno supportato silenziosamente.

Grazie a Mirco e Nicola, parte della famiglia, a cui voglio molto bene. Sono loro molto grata di essermi stata vicino in questi anni.

Un ringraziamento va anche a Mara ed Elia, entrati recentemente a fare parte del nostro gruppo

familiare.

Un importante ringraziamento lo riservo a Luca. Nonostante sia al mio fianco solo da due anni, sono davvero felice di poter condividere le mie esperienze con lui. La sua capacità di ascolto e la sua empatia mi fanno sentire compresa, anche quando non trovo le parole giuste per esprimermi. Mi propone sempre un punto di vista diverso, costringendomi a guardare la realtà da prospettive che non avevo considerato.

Un doveroso ringraziamento va anche alle mie amiche liceali: Gloria, Martina e Veronica. La nostra amicizia si è rafforzata nel tempo, diventando un legame speciale che custodisco con cura.

Grazie a Gloria, la mia prima amica alle superiori. Sono felice di poter parlare con lei di qualsiasi cosa, dalle questioni più serie a quelle più sciocche, sapendo che troverò sempre un'amica pronta ad ascoltarmi con sincerità.

Grazie a Martina, per i suoi spunti ogni volta diversi e per i confronti che mi hanno arricchita. Grazie a Veronica, componente razionale del gruppo, sempre pronta a dare consigli e a organizzare qualsiasi cosa. Con il suo spirito pratico, è la persona a cui rivolgersi quando si ha bisogno di mettere ordine alle idee o di trovare una soluzione concreta.

Ringrazio anche le mie coinquiline/amiche degli anni dell'Università: Liliana, Linda, Malak e Sofia. Ho condiviso molto con loro. Le ringrazio infinitamente per tutto il supporto che mi hanno dato. Le nostre serate al Burger King o al bar dei cinesi sotto casa mi rimarranno nel cuore. E' anche grazie a loro che posso considerare Ozzano una seconda casa.

Grazie a Liliana, perché mi è sempre stata vicina durante gli esami. Anche nei momenti di ansia o di dubbi, sapeva sempre trovare le parole giuste per incoraggiarmi.

Grazie a Linda, per i suoi consigli graditi, anche se scomodi. Il suo punto di vista, sempre lucido e ponderato, mi ha portato a mettermi in gioco, sfidando le mie convinzioni e stimolando la mia crescita personale.

Grazie a Malak, perché, nonostante le incomprensioni, siamo riuscite a creare un bel rapporto di amicizia, soprattutto nell'ultimo periodo e ne sono molto contenta. Attraverso i momenti di confronto abbiamo imparato a conoscerci davvero, apprezzando le nostre differenze e trovando un terreno comune su cui coltivare il nostro legame.

Grazie a Sofia. Insieme abbiamo affrontato ore di studio, ma anche momenti di pausa che si trasformavano sempre in conversazioni profonde o in risate spensierate. Il nostro legame si è

costruito non solo sui libri, ma soprattutto sulla capacità di sostenerci a vicenda, condividendo sogni, ambizioni e preoccupazioni. È stata la mia alleata nei momenti più difficili e la mia confidente in quelli più leggeri, per questo le sarò sempre grata.

Grazie anche alle amicizie che mi sono create in questi anni: ai Disperangers, Anna, Bianca, Francesca, Irene M., Irene R.E., Jennifer. Sono stati i miei primi veri amici all'Università e sono grata di essere stata accolta nel loro gruppo.

Un ringraziamento speciale lo rivolgo ad Enrico. Da quando abbiamo iniziato a ripetere Anatomia I, il primo anno, non ci siamo mai lasciati e sono molto contenta di ciò. Conservo nel cuore i ricordi dei momenti passati insieme, dalle lezioni di spagnolo in videochiamata alla “ripetizione” pre-esame.

Grazie ad Elisa e Isabella e Sara F. per essere state compagne di corso fantastiche, ma anche amiche.

Grazie alle mie colleghe di internato, Chiara R., Chiara R., Giulia, Laura, Martina e Silvia. Sono contenta di tutti i confronti che ho avuto con loro.

Grazie ai miei amici del gruppo scout: Daniele, Elena, Guerzo, Lucia e Vittoria. Lo scoutismo mi ha arricchito moltissimo e ha contribuito a farmi diventare la persona che sono oggi. Ho tantissimi bei ricordi degli anni trascorsi insieme e mi manca davvero molto “l'odore del fuoco” dei nostri ritrovi.

Grazie ai miei amici della scuola di musica: Alessandra, Enrico, Francesca, Sara e Valentina. Abbiamo condiviso bellissime esperienze di concerti della banda giovanile “John Lennon”, viaggi e cene.

Ringrazio gli amici conosciuti in Erasmus. Sono cresciuta davvero tanto grazie a questa opportunità. Sono diventata più matura, ho imparato a cavarmela da sola.

Infine, un ringraziamento, ma non non meno importante, va ai miei animali. In primis, a Ciro, il cane che mi ha portato a scegliere questo percorso. Dopo la sua morte, mi sono ripromessa di diventare un medico veterinario migliore di quelli che mi circondavano. Ho scoperto il mio amore infinito verso gli animali grazie a lui e alla mia gattina Lilly, che porto sempre nel cuore. E poi, come non citare il mio amato Tom. Non ci sono parole per descrivere cosa rappresenta

per me il mio cane. Mi fai sentire amata come solo un cane può fare. Questo percorso è dedicato in gran parte a lui. Sono contenta di averlo scelto quel giorno al canile, è stato l'inizio di un legame profondo.

E, infine, esprimo la mia soddisfazione personale. Senza la mia determinazione non sarei arrivata fin qui e sono orgogliosa del risultato. Mi auguro che la conclusione di questa fase di studi rappresenti un nuovo inizio bellissimo e stimolante. Spero che il futuro mi riservi nuove sfide, soddisfazioni in ambito lavorativo e...un po' di fortuna.