- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

La terapia di resincronizzazione cardiaca per il trattamento dello scompenso cardiaco

Augusto Achilli, Nicolino Patruno*, Daniele Pontillo, Massimo Sassara

*UTIC e U.O.D. di Elettrofisiologia, Ospedale Belcolle, Viterbo, *U.O. di Cardiologia, Ospedale San Giuseppe, Albano Laziale (RM)*

Key words:
Cardiac resynchronization therapy; Heart failure.

The short-term prognosis of advanced refractory heart failure is extremely poor and closely correlated with progressive left ventricular dysfunction. The identification of the negative effects of conduction delay on cardiac performance, observed in almost 50% of heart failure patients, disclosed a new research field addressing the correction of electrical abnormalities in order to achieve an improvement in myocardial function.

Biventricular stimulation, or cardiac resynchronization therapy, corrects the atrioventricular, inter- and intraventricular mechanical asynchrony and, to date, is indicated (class IIA, level of evidence A) for patients with NYHA class III-IV refractory heart failure regardless of its etiology, QRS interval ≥ 130 ms, left ventricular end-diastolic diameter ≥ 55 mm, and ejection fraction ≤ 35%.

To date, the completed trials demonstrated in patients undergoing biventricular pacing a significant improvement in left ventricular performance, quality of life and NYHA class with no significant effects on total mortality. The identification of non-responders (approximately 20-30% of the patient population in completed trials) represents an unresolved issue of cardiac resynchronization therapy. Tissue Doppler imaging evaluation of left ventricular dyssynchrony, which is being addressed by non-randomized prospective studies, should drastically decrease the percentage of these patients.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (6): 445-456)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 10 febbraio 2004; nuova stesura il 9 aprile 2004; accettato il 15 aprile 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Daniele Pontillo

Via Stefanoni, 56
01027 Montefiascone (VT)
E-mail:
daniele_pontillo@tin.it

Lo scompenso cardiaco (SC) è tra le prime cause di morte nei paesi industrializzati e costituisce una patologia di notevole rilevanza epidemiologica. La prevalenza risulta infatti di 3-20 casi per 1000 soggetti, superando i 100 casi per 1000 in età > 65 anni; l'incidenza annuale è di 1-5 nuovi casi per 1000, approssimativamente raddoppiando per ogni decade oltre i 45 anni[1,2]. Questi dati spiegano come lo SC sia responsabile del 5-10% di tutte le ospedalizzazioni, risultando la più frequente causa di ricovero oltre i 65 anni di età; in particolare si stima che in Italia circa 65 000 pazienti vengano ricoverati ogni anno con questa diagnosi[3].

Circa il 30% dei pazienti con SC presenta una compromissione funzionale di grado moderato-severo (classe NYHA III-IV) e prognosi infausta a breve termine: la mortalità annuale è del 24.8% per i soggetti in classe NYHA III e del 36.7% per quelli in classe NYHA IV. In classe NYHA II la morte è prevalentemente (50-80%) di tipo improvviso, legata ad aritmie fatali, in classe NYHA IV è correlata alla progressione della disfunzione ventricolare (70-95%), in classe NYHA III risulta di tipo intermedio[4]. I soggetti in classe NYHA III e IV pertanto potrebbero trarre il massimo giovamento da uno strumento terapeutico in grado di contrastare la disfunzione ventricolare sinistra.

Nonostante la progressiva introduzione di farmaci con effetti modulatori di tipo neurormonale in grado di migliorare l'evoluzione della malattia e di aumentare la sopravvivenza, come ACE-inibitori, betabloccanti e spironolattone, la maggior parte dei pazienti scompensati rimane fortemente sintomatica, con una prognosi deludente. A parte la possibilità della perdita di efficacia dopo alcuni anni di terapia, l'effetto dei farmaci dipende infatti anche dalla capacità di tollerarne l'assunzione e da un'aderenza alle prescrizioni nel lungo periodo.

Il continuo interesse scientifico sui fattori clinici e strumentali capaci di caratterizzare il corso naturale dell'insufficienza cardiaca ed i tentativi di trovare soluzioni alternative al trapianto d'organo hanno, pertanto, condotto all'individuazione degli effetti negativi sulla meccanica cardiaca dei ritardi di conduzione, orientando la ricerca su strumenti e modalità tecniche capaci di correggere tali anomalie.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

Effetti dei ritardi di conduzione sulla meccanica cardiaca

Le anomalie del sistema di conduzione sono comuni nei pazienti con SC. Oltre il 50% dei soggetti con scompenso sistolico presenta blocco atrioventricolare (AV) di I grado o blocco di branca sinistro (BBS); questo è riscontrabile da solo in circa il 30% dei soggetti in classe funzionale III-IV[5]. L'effetto negativo di tali alterazioni sulla meccanica cardiaca è noto da tempo[6], tuttavia solo nel 1989 Grines et al.[7] evidenziavano come il BBS, oltre ad importanti alterazioni cinetiche del ventricolo sinistro, con prolungamento dei tempi sistolici e riduzione di quelli diastolici, provocasse una profonda asincronia di contrazione tra i due ventricoli.

Dal punto di vista meccanico numerosi sono gli effetti negativi del BBS. La precoce e anomala contrazione del setto da destra verso sinistra non è seguita dalla contrazione delle altre porzioni del ventricolo sinistro: a causa del ritardo di conduzione queste sono infatti attivate lentamente e in successione, piuttosto che rapidamente e simultaneamente. Il risultato è quello di una considerevole asincronia intraventricolare sinistra; in particolare la lenta propagazione del fronte di attivazione fa in modo che quando il setto è contratto la parete libera è elettricamente muta e subisce passivamente l'aumento di pressione generato dalla contrazione settale. Quando finalmente la parete libera si contrae le porzioni settali si rilasciano e, a loro volta, subiscono passivamente l'aumento di pressione (Fig. 1): ne deriva un aumento diffuso dello stress parietale con dissipazione di energia nello spostamento intracavitario di volumi. Tutto ciò si traduce in un ritardo di apertura e chiusura delle valvole aortica e mitralica con conseguente prolungamento delle fasi di contrazione e rilasciamento isovolumetriche e riduzione del tempo di riempimento ventricolare sinistro (Fig. 2).

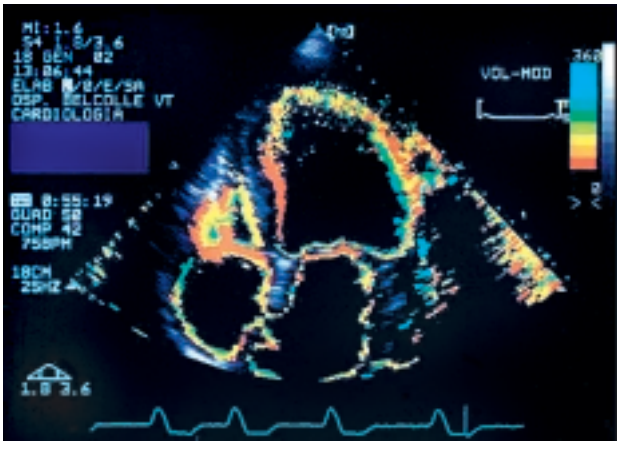


Figura 1. *Immagine color kinesis che rappresenta l'asincronia contrattile all'interno del ventricolo sinistro. Rispetto alla scala dei tempi con gradazione di colore, dove lo zero rappresenta l'inizio del QRS* (in alto a destra)*, il setto interventricolare appare rilasciato (arancio) mentre la contrazione della parete laterale si protrae in maniera patologica (azzurro).*

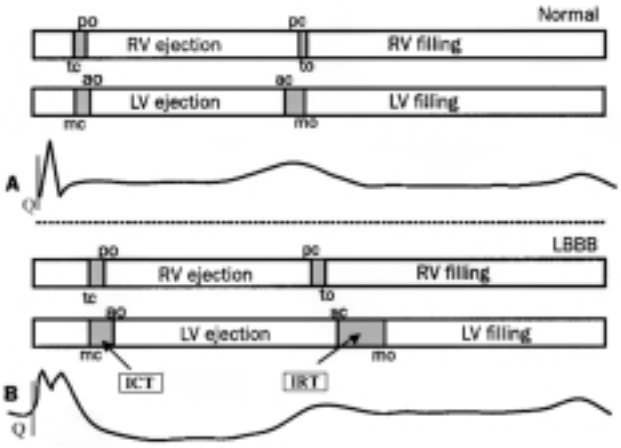


Figura 2. *Eventi meccanici nei pazienti con blocco di branca sinistro (LBBB). Nei soggetti normali sistole e diastole del ventricolo sinistro (LV) e destro (RV) si verificano quasi contemporaneamente* (A)*. In presenza di LBBB* (B) *l'eiezione e il riempimento del LV sono posposti a quelli del RV. Ne consegue un allungamento delle fasi di contrazione (ICT) e rilasciamento (IRT) isovolumetrici del LV, che condizionano un accorciamento della fase di riempimento. ac = chiusura aortica; ao = apertura aortica; mc = chiusura mitralica; mo = apertura mitralica; pc = chiusura polmonare; po = apertura polmonare; tc = chiusura tricuspidale; to = apertura tricuspidale. Da Grines et al.[7], modificata.*

A causa dell'asincronia intraventricolare, inoltre, la chiusura attiva della valvola mitrale risulta incompleta, generando insufficienza mitralica o prolungando la durata della stessa. Infine il ridotto tempo di gittata effettiva del ventricolo sinistro determina un aumento del volume telesistolico che a sua volta impedisce un completo rilasciamento ventricolare.

La dissincronia ventricolare, come descritta, appare avere un impatto prognostico negativo sulla storia naturale dello SC[8] e la comparsa di uno slargamento del QRS è risultata associata ad un incremento di mortalità in tali pazienti[9,10].

Anche la perdita del sincronismo AV, in relazione alla presenza di un ritardo di conduzione AV e/o intraventricolare, presenta effetti emodinamici negativi. In primo luogo viene perso il contributo della sistole atriale al riempimento ventricolare, con conseguente alterazione dell'efficienza ventricolare e riduzione della gittata sistolica. L'accorciamento del tempo di riempimento ventricolare sinistro determina poi un rapido incremento della pressione diastolica che può superare la pressione atriale sinistra e condizionare la comparsa di un rigurgito mitralico in fase telediastolica[11].

Effetti della terapia di resincronizzazione

Sulla base delle considerazioni fisiopatologiche sopra riportate è stato ipotizzato che la stimolazione artificiale precoce della parete ventricolare sinistra possa essere capace di ripristinare l'attivazione sincrona tra setto e parete libera, agendo da bypass elettrico della branca sinistra, con vantaggiose ripercussioni in termini di efficienza meccanica. L'effetto di tale tipo di sti-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

molazione si ripercuoterebbe in termini positivi anche sulla componente funzionale dell'insufficienza mitralica determinata dall'asincrona contrazione dei muscoli papillari: il ripristino del sincronismo di camera condurrebbe infatti alla corretta contrazione dei muscoli papillari dal punto di vista temporale.

Un pacemaker in grado di stimolare anche l'atrio destro oltre ai due ventricoli potrebbe determinare un benefico effetto additivo grazie al ripristino del sincronismo AV, del sincronismo interventricolare e di quello intraventricolare.

I pazienti con SC e intervallo PR lungo sono quelli che si gioverebbero maggiormente dell'ottimizzazione dell'intervallo AV, ma solo nell'ambito di un sistema di stimolazione biventricolare: gli effetti fisiologici del migliorato sincronismo AV possono essere infatti annullati dall'asincronia contrattile indotta dalla stimolazione del solo ventricolo destro, per la comparsa di un "BBS artificiale"[12].

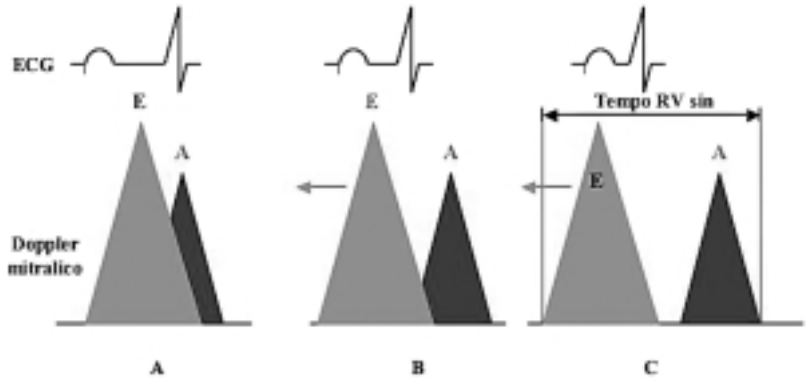
La sincronizzazione AV mediante la regolazione dell'intervallo AV del pacemaker, ottimizzando il tempo di riempimento ventricolare sinistro, determina un miglioramento della performance sistolica e la riduzione del rigurgito mitralico pre-sistolico: ciò si ottiene quando la contrazione atriale precede il periodo preeiettivo del ventricolo. La notevole variabilità individuale non consente naturalmente di fissare un intervallo AV universalmente adatto a tutti i pazienti e, pur essendo valido il concetto che il ritardo AV debba essere accorciato al fine di ottenere una migliore portata cardiaca, è stato dimostrato che la sua eccessiva riduzione può peggiorare i parametri di performance ventricolare[13]. Esiste pertanto un intervallo AV ideale per ogni paziente, che in genere corrisponde a valori compresi tra 90 e 120 ms. La ricerca di questo valore è affidata alla valutazione con Doppler pulsato del flusso diastolico transmitralico, considerando ottimale l'intervallo AV più corto in corrispondenza del quale è possibile registrare la migliore separazione delle onde E ed A[14] (Fig. 3).

La sincronizzazione interventricolare e quella intraventricolare sono ottenute mediante la stimolazione contemporanea dei due ventricoli. Gli esiti favorevoli della resincronizzazione, in questo caso, non sono secondari all'aumento della forza contrattile dei miociti, che si è dimostrata essere controproducente nello SC avanzato, ma, come detto, alla simultanea attivazione del setto e della parete libera che, oltre al miglioramento degli indici di performance ventricolare, riduce il costo energetico a carico del miocardio[15,16].

Studi osservazionali in acuto e a breve termine

I primi tentativi di stimolare il ventricolo sinistro sono stati effettuati da Cazeau et al.[17] nel 1994, posizionando l'elettrodo epicardico per via toracotomica in un paziente con BBS e SC refrattario. I risultati incoraggianti di questo primo caso sono stati seguiti da uno studio degli stessi autori, su 8 pazienti sottoposti a stimolazione atrio-biventricolare, che dimostrò un significativo miglioramento acuto e a breve termine della portata cardiaca, unitamente a una riduzione della pressione di incuneamento polmonare[18]. Nel 1998 Daubert et al.[19], in una casistica di 47 pazienti con QRS > 150 ms, riportavano per la prima volta l'introduzione transvenosa dell'elettrodo per il ventricolo sinistro nell'ambito di un sistema di stimolazione atrio-biventricolare definitivo. Questo nuovo approccio al trattamento dei pazienti con SC refrattario fu da loro definito "terapia di resincronizzazione cardiaca" (TRC).

I risultati dei successivi studi osservazionali in acuto e a breve termine (Tab. I)[16] sono stati sostanzialmente favorevoli e univoci riguardo all'efficacia della terapia sui parametri emodinamici di funzione sistolica, alla constatazione che il beneficio era correlato alla durata basale del QRS, all'importanza dell'ottimizzazione del ritardo AV e soprattutto alla presenza di una certa variabilità di risposta individuale al trattamento, con una percentuale non trascurabile di pazienti "non-responders"[13,20-27].



Fgura 3. *Corrrelazione tra ECG e flusso Doppler del riempimento ventricolare (RV) sinistro. In presenza di ritardo atrioventricolare* (A) *le componenti di riempimento rapido protodiastolico (E) e telediastolico (A) del flusso transmitralico tendono a fondersi. Con un progressivo accorciamento dell'intervallo atrioventricolare* (B *e* C)*, artificialmente indotto, si osserva un'anticipazione dell'onda E rispetto all'onda A, che temporalmente non varia. Questo determina un ottimale RV sinistro.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

Tabella I. Caratteristiche dei principali studi osservazionali.

Studio	Disegno	N. pazienti	Classe NYHA	Risultati
Cazeau et al.[17]	Studio di fattibilità	1	IV	Miglioramento clinico
Foster et al.[20]	Studio in acuto post-BPAC	18	ND	Miglioramento emodinamico
Cazeau et al.[18]	Confronto di vari siti di stimolazione FU 3-17 mesi	8	IV	Miglioramento clinico ed emodinamico in BiV o VS
Blanc et al.[21]	Studio in acuto di vari siti di stimolazione	23	IV	Miglioramento emodinamico in BiV o VS
Saxon et al.[22]	BiV post-cardiochirurgia con scompenso	11	IV	Miglioramento emodinamico
Gras et al.[23]	Studio InSync. Risultati preliminari e di FU a breve termine	68	III-IV	Miglioramento di QoL, NYHA, 6MWT
Leclercq et al.[24]	Confronto in acuto tra DDD e BiV	18	III-IV	Miglioramento emodinamico in BiV
Kass et al.[25]	Studio in acuto di vari siti di stimolazione	18	IV	Miglioramento emodinamico in BiV o VS
Gras et al.[26]	Studio InSync. Risultati finali e di FU a lungo termine	103	III-IV	Miglioramento di QoL, NYHA, 6MWT
Achilli et al.[27]	BiV in QRS stretto	38 QRS largo 14 QRS stretto	III-IV	Miglioramento di FE, NYHA, 6MWT

BiV = stimolazione biventricolare; BPAC = bypass aortocoronarico; FE = frazione di eiezione; FU = follow-up; ND = non disponibile; QoL = qualità di vita valutata con "Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire"; VS = stimolazione ventricolare sinistra; 6MWT = test del cammino dei 6 min. Da Abraham e Hayes[16], modificata.

Studi randomizzati

Al fine di confermare gli effetti su larga scala e soprattutto di valutare i risultati obiettivi e soggettivi a lungo termine, compreso l'impatto sulla sopravvivenza, sono stati successivamente progettati diversi studi randomizzati in soggetti senza indicazione alla stimolazione cardiaca convenzionale. In questa rassegna verranno analizzati in dettaglio quelli attualmente terminati: gli studi PATH-CHF, MUSTIC, MIRACLE, CONTAK-CD e COMPANION (Tab. II)[5,13,16,28-33].

PATH-CHF (Pacing Therapies in Congestive Heart Failure)[13,28]. È stato il primo studio clinico randomizzato, crossover, in singolo cieco. Sono stati randomizzati 41 pazienti con cardiomiopatia ischemica o primitiva in classe NYHA III-IV, in ritmo sinusale con intervallo PR > 150 ms e durata del QRS > 120 ms, in terapia medica ottimizzata; l'elettrodo per il ventricolo sinistro era impiantato in sede epicardica per via toracotomica. Trentacinque pazienti hanno completato la fase di crossover e 29 un follow-up di 12 mesi.

I risultati in acuto mostravano un miglioramento significativo della pressione pulsatoria e del dP/dt (p

Tabella II. Caratteristiche dei principali studi randomizzati.

Studio	Disegno	N. pazienti*	Classe NYHA	Risultati
PATH-CHF[13,28]	Randomizzato, crossover, singolo cieco	41	III-IV	Tendenza al miglioramento di 6MWT, NYHA, QoL, VO_2
MUSTIC[5,29,30]	Randomizzato, crossover, singolo cieco	58 RS 43 FA	III	Miglioramento di 6MWT, NYHA, QoL, VO_2, FE e riduzione ospedalizzazioni; meno evidenti in FA
MIRACLE[31]	Prospettico, randomizzato, doppio cieco, controllato	453	III-IV	Miglioramento di 6MWT, NYHA, QoL, VO_2, FE. Riduzione mortalità + morbilità combinate
MIRACLE ICD[32]	Prospettico, randomizzato, doppio cieco, controllato	369	III-IV	Miglioramento NYHA, QoL, VO_2
CONTAK-CD[33]	Prospettico, randomizzato, crossover/doppio cieco, controllato	490	II-IV	Miglioramento NYHA. Riduzione NS di mortalità + morbilità combinate
COMPANION[§]	Prospettico, randomizzato, controllato	1520	III-IV	BiV: riduzione mortalità + ospedalizzazioni BiV + DAI: riduzione mortalità totale e mortalità + ospedalizzazioni

BiV = stimolazione biventricolare; DAI = defibrillatore impiantabile; FA = fibrillazione atriale; FE = frazione di eiezione; NS = non significativa; QoL = qualità di vita valutata con "Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire"; RS = ritmo sinusale; VO_2 = consumo al picco di ossigeno; 6MWT = test del cammino dei 6 min. * pazienti randomizzati; [§] dati definitivi non pubblicati. Da Abraham e Hayes[16], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

< 0.01) con stimolazione biventricolare e ventricolare sinistra rispetto a quella ventricolare destra; si evidenziava inoltre la necessità di ricercare un intervallo AV "ideale" per ogni paziente[13,28]. I risultati in cronico[28] mostravano un trend verso un miglioramento di tutti gli endpoint primari e secondari durante il periodo di pacing attivo, senza significativa differenza tra la stimolazione biventricolare e quella univentricolare sinistra.

MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy)[5,29,30]. Anche il MUSTIC-SR è uno studio randomizzato, crossover, in singolo cieco. Sono stati arruolati 67 pazienti: 58 sono stati randomizzati e 48 hanno completato il periodo di crossover. Tutti erano in ritmo sinusale, in classe NYHA III, in terapia medica ottimizzata, con frazione di eiezione < 35%, diametro telediastolico ventricolare sinistro > 60 mm e una durata del QRS > 150 ms. L'impianto dell'elettrodo per il ventricolo sinistro era effettuato per via transvenosa con una percentuale di successo del 92%.

I risultati relativi al confronto tra le due fasi di stimolazione, attiva e inattiva, hanno evidenziato un significativo beneficio in rapporto al pacing biventricolare. Durante la fase di pacing attivo il test del cammino dei 6 min era migliorato del 23% ($p < 0.001$), il punteggio della qualità di vita mostrava un miglioramento del 32% ($p < 0.001$), il consumo al picco di ossigeno aumentava dell'8% ($p < 0.03$) e le ospedalizzazioni erano ridotte di due terzi ($p < 0.05$). La modalità di stimolazione biventricolare era preferita dall'85% dei pazienti ($p < 0.001$). La bassa mortalità (3 pazienti) al termine dei 6 mesi di crossover non ha consentito valutazioni statistiche in merito[5].

Nel trial MUSTIC-AF sono stati arruolati 64 pazienti con le stesse caratteristiche clinico-strumentali dello studio principale, ma con fibrillazione atriale permanente a bassa frequenza ventricolare e indicazione alla stimolazione convenzionale; una durata del QRS stimolato > 200 ms era considerato indice di dissincronia ventricolare. In tutti i casi è stato impiantato uno stimolatore biventricolare: erano previsti 3 mesi di stimolazione biventricolare, alternati a 3 mesi di stimolazione convenzionale VVI. Sono stati randomizzati 43 pazienti e 37 hanno completato la fase di crossover. Anche questo studio ha mostrato un significativo miglioramento di tutti gli endpoint, pur se di minore entità rispetto al MUSTIC-SR[29].

I dati cumulativi di entrambe le casistiche, relativi a 42 pazienti in ritmo sinusale e 33 in fibrillazione atriale, hanno mostrato la persistenza degli effetti benefici della stimolazione biventricolare dopo 12 mesi dal termine della fase di crossover[30].

MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation)[31,32]. Il MIRACLE è stato il primo trial prospettico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, concepito per convalidare i risultati degli studi precedenti e per ottenere una migliore definizione degli effetti terapeutici e dei meccanismi benefici della TRC[31].

Sono stati arruolati 571 pazienti con SC in classe NYHA III-IV, con frazione di eiezione ≤ 35%, e una durata del QRS ≥ 130 ms; 453 sono stati randomizzati in doppio cieco alla stimolazione atrio-biventricolare sincronizzata (228 soggetti) e al gruppo di controllo (225 pazienti con pacemaker inattivo), per un periodo di 6 mesi. L'impianto dell'elettrodo ventricolare sinistro per via transvenosa non era possibile nell'8% dei casi. Hanno completato il protocollo 416 pazienti.

I risultati hanno evidenziato nel braccio attivo un significativo miglioramento di tutti gli endpoint primari, rispetto al gruppo placebo: classe NYHA ($p < 0.001$), qualità di vita ($p = 0.001$) e test del cammino dei 6 min ($p = 0.005$).

Anche gli endpoint secondari sono stati significativamente migliorati dalla stimolazione (tempo di esercizio al treadmill, $p = 0.001$; consumo al picco di ossigeno, $p < 0.01$; frazione di eiezione, $p < 0.001$). In particolare vi è stato un significativo miglioramento dei parametri clinici correlati all'insufficienza cardiaca. L'analisi "intention-to-treat" ha infine dimostrato una riduzione statisticamente significativa dei parametri correlati alla morbilità (ospedalizzazioni per SC, $p = 0.02$; necessità di terapia inotropa endovenosa, $p = 0.004$) e dell'endpoint combinato di morbilità e mortalità totale (riduzione del rischio 40%; intervallo di confidenza al 95% tra 4 e 63%; $p < 0.003$). La mortalità totale non è stata influenzata significativamente dal trattamento (16 morti nel gruppo di controllo e 12 nel gruppo attivo).

Il MIRACLE ICD è un trial prospettico, randomizzato, controllato, in doppio cieco disegnato per verificare la sicurezza e l'efficacia della TRC quando associata al defibrillatore impiantabile. Criteri di arruolamento ed obiettivi sono i medesimi del MIRACLE. Sono stati randomizzati 369 pazienti ad alto rischio di morte improvvisa, con indicazione di classe I al defibrillatore impiantabile: 187 nel gruppo attivo (defibrillatore impiantabile e pacemaker biventricolare entrambi attivati) e 182 nel gruppo di controllo (defibrillatore impiantabile attivato e pacemaker biventricolare inattivo). L'impianto transvenoso dell'elettrodo per il ventricolo sinistro non è stato possibile nel 12% dei casi.

Dopo 6 mesi i pazienti assegnati a TRC mostravano un significativo miglioramento della qualità di vita ($p = 0.02$), della classe NYHA ($p = 0.007$) e della durata dell'esercizio ($p = 0.0006$) rispetto ai controlli. Al contrario delle precedenti esperienze, non è stata tuttavia dimostrata una significativa differenza nel test del cammino dei 6 min, della frazione di eiezione e delle ospedalizzazioni[32]. Anche se non dichiarata tra gli endpoint, la mortalità non ha mostrato differenze tra i due gruppi.

I risultati hanno pertanto dimostrato per la prima volta che il beneficio della TRC può essere esteso ai soggetti con defibrillatore impiantabile senza compromettere l'efficienza di quest'ultimo; anzi, il sistema antitachicardico si è dimostrato maggiormente efficace quando associato alla stimolazione biventricolare rispetto a quella convenzionale univentricolare destra.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

VENTAK-CHF/CONTAK-CD[33]. In questo trial prospettico e randomizzato sono stati arruolati 581 pazienti con indicazione al defibrillatore impiantabile, in SC, classe NYHA II-IV, frazione di eiezione ≤ 35% e durata del QRS ≥ 120 ms. Duecentoquarantotto pazienti hanno partecipato allo studio di crossover e 333 allo studio doppio cieco.

Sono stati randomizzati 490 pazienti: 245 nel gruppo attivo (defibrillatore impiantabile e pacemaker biventricolare entrambi attivati) e 245 nel gruppo di controllo (defibrillatore impiantabile attivato e pacemaker biventricolare inattivo). L'endpoint primario, che per la prima volta prendeva in considerazione la mortalità, in combinazione con le ospedalizzazioni per SC e gli episodi di tachicardia o fibrillazione ventricolare, ha mostrato un trend favorevole (riduzione del 15%), senza significatività statistica (p = 0.35), nel gruppo trattato con TRC, ad un follow-up di 6 mesi. È stato tuttavia evidenziato un miglioramento significativo del test del cammino dei 6 min (p = 0.043), del consumo di ossigeno al picco (p = 0.03), delle dimensioni del ventricolo sinistro (p < 0.001) e della frazione di eiezione (p = 0.02), non della qualità di vita (p = 0.40) e della classe NYHA (p = 0.10). Anche in questa casistica è stata confermata la sicurezza dell'associazione del dispositivo di resincronizzazione con il defibrillatore impiantabile per l'assenza di influenze negative sul riconoscimento e il trattamento delle aritmie ventricolari[33].

COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure). Si tratta del più ampio trial sulla TRC, concepito per dirimere i dubbi circa l'efficacia della stimolazione atrio-biventricolare, da sola o in combinazione con il defibrillatore impiantabile, nel ridurre mortalità e morbilità associate allo SC. È uno studio multicentrico, randomizzato, prospettico, controllato, non in cieco, che ha previsto l'arruolamento di pazienti con cardiomiopatia di origine ischemica e non senza indicazione al defibrillatore impiantabile, in classe NYHA III-IV nonostante terapia medica ottimizzata. Gli altri criteri prevedevano una durata del QRS > 120 ms, un intervallo PR > 150 ms, una frazione di eiezione ≤ 35% e un diametro telediastolico ventricolare sinistro ≥ 60 mm. La sperimentazione è stata interrotta precocemente, per eccesso di beneficio derivante dal trattamento nel gruppo TRC + defibrillatore impiantabile, dopo aver randomizzato 1520 pazienti in tre gruppi: 308 a terapia medica ottimale, 617 a impianto di stimolatore atrio-biventricolare + terapia medica ottimale e 595 a impianto di stimolatore atrio-biventricolare + defibrillatore impiantabile + terapia medica ottimale.

L'endpoint primario consisteva nella combinazione della mortalità e delle ospedalizzazioni per tutte le cause. Obiettivi secondari principali erano le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari e la mortalità totale. Ad un follow-up medio di 16 mesi la sola TRC ha determinato, nei confronti della terapia medica, una riduzione dell'endpoint combinato primario del 18.6% (p = 0.015), con un trend non significativo verso la riduzione di mortalità per tutte le cause (rischio relativo 24%, p = 0.12).

La TRC associata al defibrillatore impiantabile ha determinato invece una riduzione significativa sia dell'endpoint primario (19.3%, p < 0.005), sia della mortalità totale (43.4%, p = 0.002) nei confronti della terapia medica[34]. Di grande interesse è stata poi la constatazione che la riduzione della mortalità sia stata ottenuta in assenza di un evidente incremento delle ospedalizzazioni per SC, come avvenuto in altri trial[12]: ciò è probabilmente in relazione al beneficio addizionale fornito dalla TRC.

Questo studio, i cui risultati vanno interpretati con cautela in attesa dei dati definitivi ancora non pubblicati, ha infine dimostrato per la prima volta che l'effetto del defibrillatore impiantabile sulla mortalità totale è indipendente dall'eziologia della cardiomiopatia; solo il 55% della casistica era infatti affetta da cardiomiopatia di origine ischemica. Recentemente questo dato è stato confermato dai risultati preliminari dello studio SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) che ha valutato l'impatto sulla mortalità totale del defibrillatore impiantabile o dell'amiodarone in confronto alla terapia medica convenzionale in 2521 pazienti con SC in classe NYHA II-III, cardiomiopatia di diversa eziologia (52% ischemica) e frazione di eiezione ≤ 35%; anche in questo caso è stata infatti evidenziata una riduzione della mortalità totale, pari al 23% ad un follow-up medio di 45 mesi, nel gruppo trattato con defibrillatore impiantabile rispetto al gruppo trattato con terapia medica, indipendentemente dall'eziologia della cardiomiopatia[35].

Indicazioni alla terapia di resincronizzazione cardiaca

In base alle esperienze riportate, e in particolare dopo la pubblicazione del MIRACLE, le due maggiori associazioni cardiologiche americane (American College of Cardiology/American Heart Association) hanno deciso di approvare, con indicazione di classe IIA e livello di evidenza A, l'impianto dello stimolatore atrio-biventricolare in soggetti con cardiomiopatia ischemica o primitiva in SC refrattario, classe NYHA III-IV, intervallo QRS ≥ 130 ms, diametro telediastolico ventricolare sinistro ≥ 55 mm e frazione di eiezione ≤ 35%[36].

La TRC non è però da considerare un'alternativa alla terapia medica con ACE-inibitori, betabloccanti, diuretici e digitale. Accertato, infatti, l'effetto positivo dell'impianto del dispositivo sugli indici di performance ventricolare sinistra, sul miglioramento della classe funzionale e sulla qualità di vita, permangono ancora dubbi circa la sua capacità di influenzare la mortalità totale.

In attesa del completamento dei trial in corso (Tab. III) che potranno fornire dati più consistenti, una recente metanalisi di 4 studi randomizzati (CONTAK-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

Tabella III. Caratteristiche dei principali studi in corso.

Studio	Criteri di inclusione	Disegno	Obiettivo	Endpoint primario
CARE-HF	NYHA III-IV, FE < 35% QRS > 150 ms oppure QRS < 120 ms e asincronia eco	Randomizzato FU 1.5 anni	No stimolazione vs BiV vs BiV+DAI	Mortalità/ospedalizzazioni
PACMAN	NYHA III, FE < 35% QRS > 150 ms	Randomizzato Crossover 6 mesi	No stimolazione vs BiV (+DAI se indicato)	6MWT
VECTOR	NYHA II-IV, FE < 35% QRS > 140 ms	Randomizzato Crossover 6 mesi	No stimolazione vs BiV	6MWT e QoL
BELIEVE	NYHA II-IV, FE < 35% QRS > 130 ms + indicazione a DAI	Randomizzato FU 1 anno	Stimolazione VS+DAI vs BiV+DAI	Parametri ecocardiografici
InSync III	NYHA III-IV, FE < 35% + indicazione a DAI	Prospettico	Efficacia/sicurezza di nuovo device	6MWT e QoL
OPTSITE	FA permanente/ablazione AV	Randomizzato 3 bracci FU 6 mesi	Stimolazione VD vs VS vs BiV	6MWT e QoL

BiV = stimolazione biventricolare; DAI = defibrillatore impiantabile; FE = frazione di eiezione; FU = follow-up; QoL = qualità di vita valutata con "Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire"; VD = ventricolare destra; VS = ventricolare sinistra; 6MWT = test del cammino dei 6 min.

CD, MIRACLE, MIRACLE ICD e MUSTIC), per un totale di 1634 pazienti, indica che la TRC, ad un follow-up di 3-6 mesi, riduce rispetto ai controlli la mortalità per SC progressivo del 51% (odds ratio 0.49; intervallo di confidenza al 95% da 0.25 a 0.93) e le ospedalizzazioni per SC del 29% (odds ratio 0.71; intervallo di confidenza al 95% da 0.53 a 0.96). Anche se vi è un trend verso la riduzione della mortalità totale, la stimolazione non ha tuttavia influenzato significativamente la mortalità non legata allo SC, né il numero di pazienti che vanno incontro a tachicardia o fibrillazione ventricolare[37].

Problematiche aperte e prospettive

La classe funzionale. La stimolazione biventricolare è stata fino ad oggi applicata quasi esclusivamente a pazienti con SC di grado moderato-severo, quindi in classe NYHA III-IV, dopo ottimizzazione della terapia medica convenzionale e/o ricorrenti ospedalizzazioni per SC. In particolare nei vari studi clinici controllati, il 90% circa dei pazienti arruolati era in classe NYHA III e il 10% in classe NYHA IV. Non sembrerebbe infatti giustificato proporre questa terapia a soggetti con SC in classe NYHA II che non soltanto sono oligosintomatici, ma nei quali la principale causa di morte cardiaca è quella improvvisa[4]. Sono stati tuttavia resi noti recentemente i dati di una casistica retrospettiva di 144 pazienti con SC in classe NYHA II-IV trattati con TRC, che ha dimostrato nei 20 soggetti in classe NYHA II un significativo miglioramento degli indici di rimodellamento ventricolare sinistro, paragonabile a quello ottenuto nei restanti 124 pazienti in classe NYHA III-IV[38].

Il blocco di branca sinistro "artificiale". L'applicazione di un pacemaker biventricolare potrebbe verosimilmente essere indicata nei soggetti in classe NYHA II qualora si ritenga necessaria la stimolazione di tipo convenzionale o l'impianto di un defibrillatore automatico bicamerale in presenza di bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro: la comparsa di BBS "artificiale" potrebbe di fatto determinare un peggioramento dello stato fisiopatologico, condizionando un ulteriore rimodellamento ed un'evoluzione rapida e negativa del quadro clinico.

Tale eventualità è stata dapprima evidenziata nel MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II)[39]; in questo trial il maggiore impiego del defibrillatore bicamerale rispetto al passato ha infatti verosimilmente contribuito al significativo incremento delle ospedalizzazioni per SC nel gruppo trattato, in confronto a quello di controllo (19.9 vs 14.9%, p = 0.09). Questa impressione è stata recentemente confermata dalla pubblicazione dello studio DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator)[12] che riporta un incremento del 39% del rischio combinato di mortalità ed ospedalizzazione per SC in caso di defibrillatore impiantabile programmato in modalità DDD, con stimolazione ventricolare destra continua, rispetto alla programmazione VVI, con stimolazione ventricolare inibita.

La fibrillazione atriale permanente. Tutti gli studi che hanno preso in considerazione soggetti in fibrillazione atriale, hanno dimostrato un'efficacia della TRC quasi sovrapponibile a quella ottenuta in presenza di ritmo sinusale. Vista la limitata casistica[29,40,41] è tuttavia necessario attendere i risultati degli studi in corso (Tab. III) per la verifica definitiva di questa opzione terapeutica in pazienti che risultano sicuramente più compromessi dal punto di vista clinico-strumentale. Per ora, i dati preliminari dello studio PAVE (Post AV Nodal Ablation Evaluation) condotto su 252 pazienti con in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

dicazione alla strategia "ablate and pace" per la presenza di fibrillazione atriale permanente dimostrano un significativo vantaggio della stimolazione biventricolare rispetto alla stimolazione convenzionale ventricolare destra, indipendentemente dalla classe funzionale[42]. Questi risultati ribadiscono inoltre che, al fine di ottenere un significativo beneficio clinico, i candidati alla TRC con fibrillazione atriale permanente devono essere costantemente elettrostimolati; per ottenere ciò in molti casi è necessaria la preventiva ablazione del tessuto di conduzione AV.

Morfologia e durata del QRS. L'attenta analisi degli studi effettuati ha dimostrato che in linea generale la durata del QRS è un marker piuttosto grossolano di asincronia meccanica. In particolare la presenza di BBS identifica probabilmente la presenza di asincronia interventricolare, ma non l'asincronia intraventricolare sinistra[43], per la documentazione della quale è necessario ottenere un esame ecocardiografico, possibilmente associando la metodica Doppler tissutale.

A tale riguardo è interessante ricordare come alcuni studi, anche se di limitate dimensioni e non randomizzati, abbiano dimostrato la presenza di asincronia meccanica intraventricolare sinistra in soggetti con blocco di branca destro o con intervallo QRS stretto. In particolare Garrigue et al.[44] hanno applicato la TRC a 12 pazienti con SC in classe NYHA II-III, frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 35% e blocco di branca destro con durata del QRS > 140 ms, ottenendo risultati favorevoli.

Il nostro gruppo ha poi proposto la stimolazione biventricolare in un campione di pazienti con SC refrattario e QRS di normale durata, in presenza di asincronia inter- ed intraventricolare evidenziata con ecocardiografia standard. Sono stati valutati 52 soggetti, 14 con durata del QRS ≤ 120 ms e 38 con durata > 120 ms. Ad un follow-up medio di 16 mesi è stato osservato un significativo miglioramento della frazione di eiezione, della classe NYHA, dei diametri ventricolari e del test del cammino dei 6 min nell'intera popolazione, senza significative differenze tra i due gruppi[27].

I dati riportati indicano da un lato che nei pazienti con SC e blocco di branca destro possono essere presenti anche disturbi della conduzione intraventricolare sinistra non evidenti all'ECG di superficie; dall'altro incoronano l'ecocardiografia Doppler come metodica di scelta per la valutazione delle dissincronie ventricolari e per l'indicazione alla procedura di resincronizzazione.

I "non-responders". La percentuale di "non-responders" a TRC varia nelle varie casistiche tra il 20 e il 30%, a seconda dei parametri utilizzati per definire questa categoria. I possibili fattori capaci di influenzare negativamente la risposta al trattamento sono stati identificati nella classe NYHA IV, specie quando associata ad un'importante dilatazione del ventricolo sinistro o ad un'instabilità del quadro emodinamico, nella presenza di una grave insufficienza mitralica o di un integrale del flusso aortico ≤ 12 cm. L'attenzione della comunità scientifica si è tuttavia attualmente focalizzata sulla documentazione ecocardiografica di asincronia all'interno del ventricolo sinistro: sembra infatti che ad un minor grado di asincronia intraventricolare corrisponda un minore beneficio legato alla TRC.

Numerosi parametri ecocardiografici sono stati proposti per la valutazione dell'asincronia intraventricolare: Achilli et al.[27] hanno esaminato l'intervallo tra l'onda Q dell'ECG e la massima escursione della parete laterale, ottenuta con fascio M-mode in proiezione 4 camere (Fig. 4A), Pitzalis et al.[45] hanno invece utilizzato il ritardo relativo tra le massime escursioni del setto interventricolare e della parete posteriore in proiezione asse corto ed anche l'intervallo elettromeccanico del ventricolo sinistro. Sulla base del lavoro di Yu et al.[46], Bax et al.[47] hanno misurato l'asincronia intraventricolare calcolando la differenza degli intervalli tra l'onda Q all'ECG e il picco dell'onda S al Doppler tissutale, con il volume campione posizionato sui segmenti basali della parete laterale e del setto (Figg. 4C e 4D), documentando come un ritardo intraventricolare > 60 ms sia strettamente correlato al beneficio della TRC. Esperienza analoga, su più ampia casistica, è riportata da Bader et al.[48].

Nonostante la pletora dei parametri proposti, l'esiguità delle casistiche non consente tuttavia conclusioni definitive, pur rimanendo altamente suggestivo il valore dell'asincronia intraventricolare nel predire l'efficacia del pacing biventricolare. Di fatto, l'identificazione preventiva dei "non-responders" è probabilmente il problema più pressante, che presenta le maggiori difficoltà di soluzione e per il quale sono attualmente in corso alcuni studi clinici non randomizzati. In particolare gli studi PROSPECT (Predictors of Response to CRT) e DESIRE (Desynchronization Indication for Resynchronization), iniziati nei primi mesi del 2004, avranno come obiettivo proprio la valutazione di alcuni parametri ecocardiografici Doppler di asincronia meccanica ventricolare da utilizzare come predittori di risposta positiva alla TRC, indipendentemente dalla durata del QRS.

Modalità e sito di stimolazione ottimali. I risultati derivanti dal confronto in acuto e in cronico di differenti siti di stimolazione, ai fini di un ottimale effetto emodinamico, sono piuttosto concordanti sulla necessità di impiantare l'elettrodo epicardico in corrispondenza delle regioni postero-laterali del ventricolo sinistro[49] (Fig. 5) o comunque dei territori con attivazione spontanea più ritardata[50]. Recentemente però sono stati pubblicati i dati di una serie retrospettiva di 158 pazienti trattati con stimolatore biventricolare, nei quali è stato evidenziato un beneficio clinico e strumentale derivante dalla TRC, indipendente dalla posizione dell'elettrodo nel sistema venoso coronarico[51].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

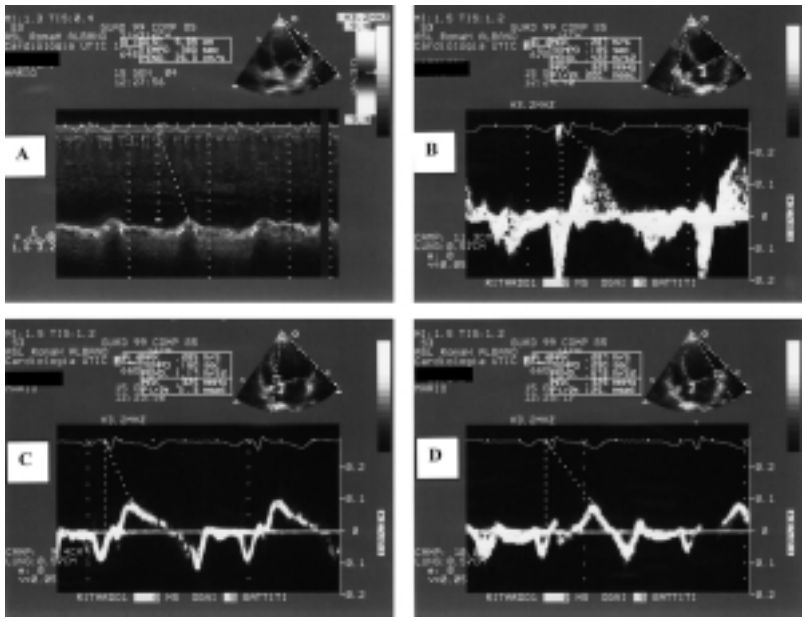


Figura 4. A: *valutazione con metodica M-mode dell'asincronia intraventricolare sinistra. Viene calcolato il tempo dall'inizio del QRS alla massima escursione della parete postero-laterale del ventricolo sinistro. In questo caso vi è un considerevole ritardo intraventricolare, pari a 380 ms, nonostante il QRS abbia una durata di 100 ms.* B, C, D: *valutazione con metodica Doppler tissutale dell'asincronia intraventricolare sinistra ed interventricolare nello stesso paziente del* riquadro A. *Il posizionamento del volume campione in corrispondenza dei segmenti basali della parete libera del ventricolo destro* (B)*, del setto interventricolare* (C) *e della parete laterale del ventricolo sinistro* (D) *consente di ottenere i rispettivi ritardi elettromeccanici. Si conferma un significativo ritardo intraventricolare (ottenuto dalla differenza tra gli intervalli Q-parete laterale sinistra e Q-setto), pari a 130 ms oltre a un considerevole ritardo interventricolare (ottenuto dalla differenza tra gli intervalli Q-parete laterale sinistra e Q-parete laterale destra) pari a 105 ms.*

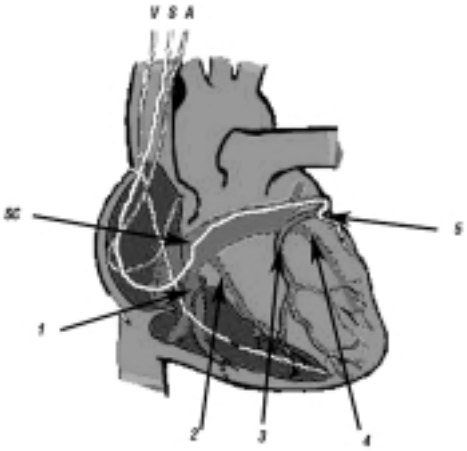


Figura 5. *Rappresentazione grafica del sistema venoso cardiaco in proiezione antero-posteriore. Nella figura l'elettrodo per il ventricolo sinistro è posizionato nella vena cardiaca laterale. Altri siti di stimolazione possono essere a livello della vena cardiaca posteriore o postero-laterale. A = catetere endocardico atriale destro; S = catetere venoso per il ventricolo sinistro; SC = seno coronarico; V = catetere endocardico per il ventricolo destro. 1 = vena interventricolare posteriore o vena cardiaca media; 2 = vena posteriore; 3 = vena anteriore; 4 = vena postero-laterale; 5 = vena laterale o marginale sinistra.*

Anche la modalità di stimolazione ottimale non è stata chiaramente definita. Sulla base dei risultati del PATH-CHF, che ha fornito dati interessanti sulla stimolazione univentricolare sinistra[28], sono stati pertanto programmati gli studi BELIEVE ed OPTSITE (Tab. III), attualmente in corso: lo scopo è quello di valutare se questa modalità di pacing sia paragonabile in termini di miglioramento funzionale a quella biventricolare, consentendo di evitare l'impianto dell'elettrodo in ventricolo destro. Intanto, lo studio PATH-CHF II ha dimostrato un significativo miglioramento del test del cammino dei 6 min, della qualità di vita, della frazione di eiezione e del consumo al picco di ossigeno, con la stimolazione del solo ventricolo sinistro, in 86 pazienti con SC e durata del QRS > 120 ms[52].

Un'altra interessante problematica riguarda la possibilità di stimolare in modo sequenziale i due ventricoli, piuttosto che simultaneamente. I dati riguardanti una piccola casistica hanno infatti documentato come, con accurata valutazione Doppler tissutale, si possa selezionare un intervallo interventricolare ottimale, anticipando di pochi ms la contrazione sinistra o destra in base alla risposta individuale[53].

Fallimento della procedura. La percentuale di successo dell'impianto è probabilmente, anche in base alla nostra esperienza, superiore al 90-95%. Il fallimento della procedura è in genere correlato all'impossibilità di accesso al seno coronarico o del posizionamento dell'elettrodo nella sede più distale del ramo venoso scelto, alla difficoltà di ottenere una posizione stabile del catetere stesso, con soglie elettriche eccessivamente elevate e, infine, alla possibile stimolazione del nervo frenico. Una recente analisi delle popolazioni arruolate nei principali trial completati (Tab. IV) ha permesso di quantizzare tali problematiche, evidenziando come la percentuale di insuccessi sia complessivamente < 10%, con un numero estremamente basso di complicazioni maggiori[54].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

Tabella IV. Complicazioni procedurali dell'impianto di pacemaker biventricolari.

	MIRACLE	InSync III	CONTAK-CD	MIRACLE ICD	Totale
Impianti tentati	591	334	517	636	2078
Impianti completati	545 (92%)	318 (95%)	448 (87%)	567 (88%)	1878 (90%)
Decessi procedurali	2/591 (0.3%)	1/334 (0.3%)	2/517 (0.4%)	2/567 (0.4%)	7/2009 (0.3%)
Mortalità a 30 giorni	9/493 (1.8%)	5/284 (1.8%)	12/517 (2.3%)	4/424 (1%)	30/1718 (1.7%)
Complicazioni legate all'elettrodo	52/591 (9.5%)	11/301 (4%)	40/448 (9%)	76/636 (12%)	179/1976 (9%)
Complicazioni/traumi del seno coronarico	6/591 (1%)	5/334 (1%)	10/517 (2%)	24/636 (4%)	45/2078 (2%)
Infezioni	1%	0.6%	1.6%	2%	1.3%

Da Greenberg et al.[54], modificata.

Un ruolo non secondario è svolto infine dal completamento della "curva di apprendimento" dell'operatore. Ciò trova conferma in un'analisi di 113 procedure eseguite in 43 centri italiani: le percentuali di successo dell'impianto sono state del 52, 72 e 86%, laddove il numero di procedure per centro erano rispettivamente di 1, 2-5 o > 5[55].

Analisi costo-efficacia. Il miglioramento clinico e funzionale dei pazienti sottoposti a TRC si ripercuote sulla riduzione del numero delle ospedalizzazioni, sia totale che riferito esclusivamente a quelle per SC, come emerge dal follow-up a medio e lungo termine dei principali studi[30,31,33,34] e, in particolare, dai dati della recente metanalisi di Bradley et al.[37]. L'abbattimento dei costi relativi alle giornate di degenza risparmiate dovrebbe permettere di migliorare il rapporto costo/efficacia del trattamento, altrimenti penalizzato dall'elevato costo dello stimolatore.

La "cost-effectiveness" della TRC è stata recentemente valutata da Braunschweig et al.[56] e da Curnis et al.[57] che hanno notato, nell'anno successivo all'impianto rispetto all'anno precedente, un aumento di giorni liberi da eventi acuti e una riduzione delle giornate di degenza per SC legati alla TRC. Come conseguenza di questi effetti, il costo totale delle cure al paziente si riduce notevolmente, anche tenendo conto del prezzo del dispositivo, confermando quindi il vantaggioso rapporto costo/efficacia della stimolazione biventricolare.

Conclusioni

La stimolazione atrio-biventricolare sincronizzata ha avuto un rapido e imponente sviluppo, nonostante la recente introduzione nel trattamento dello SC. Ciò è legato in parte ai già citati limiti del trattamento farmacologico, dall'altro ai brillanti e documentati effetti della metodica sui parametri clinici e funzionali, che inducono un indubbio miglioramento della qualità di vita in una tipologia di pazienti nei quali questa risulta pesantemente compromessa.

Nonostante le attuali incertezze riguardo al mantenimento dell'efficacia a lungo termine e all'effetto sulla sopravvivenza, questa nuova opzione terapeutica, anche se gravata da difficoltà non trascurabili sul piano della tecnica di impianto, sembra tuttavia essere definitivamente uscita dalla fase sperimentale e dovrebbe essere offerta a tutti pazienti eleggibili affetti da SC avanzato.

Riassunto

La prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale avanzata è infausta a breve termine ed è correlata prevalentemente alla progressiva disfunzione ventricolare sinistra. L'individuazione degli effetti negativi sulla meccanica cardiaca dei ritardi di conduzione, presenti nel 50% circa dei pazienti con scompenso cardiaco, ha orientato la ricerca su modalità tecniche capaci di correggere tali anomalie.

La stimolazione biventricolare, o terapia di resincronizzazione cardiaca, consente di correggere l'asincronia meccanica atrioventricolare, interventricolare ed intraventricolare sinistra ed è attualmente approvata, con indicazione di classe IIA e livello di evidenza A, per il trattamento di pazienti con scompenso cardiaco refrattario in classe NYHA III-IV, indipendentemente dall'eziologia, con intervallo QRS ≥ 130 ms, diametro telediastolico ventricolare sinistro ≥ 55 mm e frazione di eiezione ≤ 35%. Gli studi completati hanno dimostrato nei soggetti trattati un miglioramento significativo degli indici di performance ventricolare sinistra, della qualità di vita e della classe funzionale, senza significativi effetti sulla mortalità totale.

Tra le problematiche aperte quella più pressante consiste nell'identificazione preventiva dei pazienti "non-responders", che raggiungono il 20-30% nelle varie casistiche; la quantificazione con eco-Doppler tissutale dei ritardi di attivazione intraventricolare sinistra, attualmente in corso di valutazione in studi non randomizzati, sembra capace di ridurre significativamente questa percentuale.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Terapia di resincronizzazione cardiaca.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

Bibliografia

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 208-25.
2. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. Am Heart J 1997; 133: 703-12.
3. The SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI Study. Eur Heart J 1997; 18: 1457-64.
4. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1589-97.
5. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344: 873-80.
6. Wiggers CJ. The muscular reaction of the mammalian ventricle to artificial surface stimuli. Am J Physiol 1925; 73: 346-78.
7. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989; 79: 845-53.
8. Aaronson KD, Schwartz C, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation 1997; 95: 2660-7.
9. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al, for the Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. Am Heart J 2002; 143: 398-405.
10. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. Int J Cardiol 1999; 70: 171-8.
11. Freedman RA, Yock PG, Echt DS, Popp RL. Effect of variation in PQ interval on patterns of atrioventricular valve motion and flow in patients with normal ventricular function. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 595-602.
12. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al, for the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA 2002; 288: 3115-23.
13. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Circulation 1999; 99: 2993-3001.
14. Ritter P, Dib JC, Mahaux V, et al. New method for determining the optimal atrio-ventricular delay in patients paced in DDD mode for complete atrioventricular block. (abstr) Pacing Clin Electrophysiol 1995; 18 (Part II): 237.
15. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. Circulation 2000; 102: 3053-9.
16. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. Circulation 2003; 108: 2596-603.
17. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17 (Part 2): 1974-9.
18. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19 (Part 2): 1748-57.
19. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21 (Part 2): 239-45.
20. Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. Ann Thorac Surg 1995; 59: 294-300.
21. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. Circulation 1997; 96: 3273-7.
22. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 13-21.
23. Gras D, Mabo P, Tang T, et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc InSync Study. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21 (Part 2): 2249-55.
24. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1825-31.
25. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. Circulation 1999; 99: 1567-73.
26. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure: the multicenter InSync clinical study. Eur J Heart Fail 2002; 4: 311-20.
27. Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 2117-24.
28. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al, for the Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2026-33.
29. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al, for the MUSTIC Study Group. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2002; 23: 1780-7.
30. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 111-8.
31. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346: 1845-53.
32. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al, for the Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA 2003; 289: 2685-94.
33. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 11:55:51

ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1454-9.
34. Cleland JG, Coletta AP, Nikitin N, Louis A, Clark A. Update of clinical trials from the American College of Cardiology 2003. EPHESUS, SPORTIF-III, ASCOT, COMPANION, UK-PACE and T-wave alternans. Eur J Heart Fail 2003; 5: 391-8.
35. SCD-HeFT. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. ACC Scientific Sessions 2004. www.theheart.org
36. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1998 pacemaker guidelines). Circulation 2002; 106: 2145-61.
37. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2003; 289: 730-40.
38. Resynchronization therapy helps in NYHA class II and RV-paced patients. A retrospective study. ACC Scientific Sessions 2004. www.theheart.org
39. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877-83.
40. Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, et al. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: prospective hemodynamic study. Heart 2002; 87: 529-34.
41. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1258-63.
42. PAVE (Post AV Nodal Ablation Evaluation). Biventricular pacing "should be the preferred mode of therapy" for atrial fibrillation patients who undergo AV node ablation. ACC Scientific Sessions 2004. www.theheart.org
43. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation. Heart 2003; 89: 1401-5.
44. Garrigue S, Reuter S, Labeque JN, et al. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. Am J Cardiol 2001; 88: 1436-41.
45. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1615-22.
46. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang O, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003; 91: 684-8.
47. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. Am J Cardiol 2003; 92: 1238-40.
48. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 248-56.
49. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al, for the Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. Circulation 2001; 104: 3026-9.
50. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 489-99.
51. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy? Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26 (Part 2): 162-8.
52. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al, for the Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group and Guidant Heart Failure Research Group. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 2109-16.
53. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. Circulation 2002; 106: 2078-84.
54. Greenberg JM, Mera FV, Delurgio DB, et al. Safety of implantation of cardiac resynchronization devices: a review of major biventricular pacing trials. (abstr) Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 952.
55. Boriani G, Padeletti L, Bongiorni MG, et al. Left ventricular pacing from the coronary sinus: implanter dependence of the success rate on learning curve. (abstr) Europace 2002; 3 (Suppl): A108.
56. Braunschweig F, Linde C, Gadler F, Ryden L. Reduction of hospital days by biventricular pacing. Eur J Heart Fail 2000; 2: 399-406.
57. Curnis A, Caprai F, Mascioli G, et al. Valutazione economica della resincronizzazione cardiaca nei pazienti affetti da scompenso cardiaco moderato-avanzato. Risultati dello studio BRESCIA (Biventricular Resynchronization: Cost and Effectiveness Analysis). Pharmacoeconomics 2003; 5: 11-22.