

# Scompenso cardiaco refrattario. La rivascularizzazione miocardica come alternativa al trapianto cardiaco

Ottavio Alfieri, Rolando Mangia\*

Dipartimento di Cardiocirurgia, Ospedale San Raffaele, Milano, \*Divisione di Cardiologia, Ospedale Cardinale G. Panico, Tricase (LE)

## Key words:

Coronary artery disease;  
Heart failure;  
Heart transplantation;  
Myocardial  
revascularization.

Coronary artery disease is the most common cause of heart failure in the western world. Due to shortage of donors, heart transplantation is not a realistic treatment for the great majority of patients with heart failure, while surgical revascularization is a valuable alternative in selected patients. Several variables have to be taken into account in order to appropriately identify patients with severe left ventricular dysfunction who are likely to benefit from myocardial revascularization. The recovery of cardiac function can be expected only in patients with sufficiently large areas of hibernating myocardium, particularly when the contractile reserve is documented. The anatomy of the coronary arteries should be suitable for coronary bypass grafting and provide a good run-off. Patients with an excessively dilated heart, with signs and symptoms of right heart failure and significant pulmonary hypertension are not candidates for myocardial revascularization. An appropriate surgical strategy, also including the reduction of the left ventricular volume and/or the correction of mitral insufficiency if needed, is the key factor for a successful revascularization procedure in patients with coronary artery disease and heart failure as the predominant symptom.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (8): 812-821)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto l'1 luglio 2002;  
accettato l'8 luglio 2002.

## Per la corrispondenza:

Dr. Rolando Mangia

Divisione di Cardiologia  
Ospedale Cardinale  
G. Panico  
Via San Pio X, 4  
73039 Tricase (LE)  
E-mail:  
romangia@libero.it

## Introduzione

Lo scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica viene definito come quella condizione in cui, nonostante un corretto trattamento con diuretici, digitale, ACE-inibitori e/o altri vasodilatatori permane una sintomatologia severa<sup>1</sup>.

L'opzione terapeutica del trapianto cardiaco, introdotto in Italia nella seconda metà degli anni '80, ha costituito un elemento catalizzatore di grande rilevanza nel campo del trattamento dello scompenso cardiaco refrattario e, proprio grazie al trapianto, si è rinnovato l'interesse sull'argomento, si sono resi disponibili nuovi principi attivi e sono stati messi a punto specifici protocolli terapeutici multifarmacologici che hanno permesso di ottenere significativi miglioramenti di mortalità e morbidità.

Nello scompenso cardiaco refrattario è fondamentale che sia correttamente accertata l'eziologia della cardiopatia di base con lo specifico obiettivo di determinare se sia ipotizzabile una correzione della malattia stessa. In questo campo si sono aperte nuove prospettive con l'impiego di interventi cardiocirurgici non tradizionali, ad alto rischio ma potenzialmente efficaci,

quali la rivascularizzazione miocardica "estrema", la valvuloplastica mitralica, gli interventi di rimodellamento chirurgico ventricolare.

Al tempo stesso si sono via via resi disponibili nuovi dispositivi tecnologicamente avanzati come i pacemaker che consentono la stimolazione biventricolare ed i defibrillatori impiantabili.

Allo stato attuale tutte queste nuove soluzioni terapeutiche stanno riscuotendo vivo interesse, soprattutto in considerazione del fatto che, per la scarsità di donatori di organi, solo un numero limitato di pazienti può giovare di una terapia radicale come quella del trapianto cardiaco.

## Indicazioni al trapianto cardiaco

Allo stato attuale delle conoscenze<sup>2-4</sup> vengono considerati per l'ammissione in lista d'attesa al trapianto cardiaco i pazienti con insufficienza cardiaca avanzata, refrattaria alla terapia medica orale, o con caratteristiche di progressione nel tempo nonostante la conduzione corretta delle cure, non migliorabile con la terapia medica, con procedure interventistiche, o con la cardiocirurgia.

Si tratta di pazienti con importante limitazione funzionale (classe NYHA III-IV), riduzione del consumo massimo di ossigeno ( $VO_2 < 14$  ml/kg/min), con severa disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione-FE  $< 25\%$ , fino al  $35\%$  se presente significativa insufficienza mitralica), frequente necessità di ricovero per deterioramento dello stato di compenso, ovvero di pazienti stabili solo con l'aggiunta di trattamento domiciliare con dobutamina. Altra indicazione, meno usuale, è l'angina refrattaria alla terapia medica e non suscettibile di rivascolarizzazione con angioplastica o bypass.

### Scompenso cardiaco da cardiopatia ischemica

La cardiopatia ischemica rappresenta la più frequente causa di insufficienza cardiaca nei paesi occidentali. Da recenti revisioni della letteratura si evince che la malattia coronarica risulta la "causa presunta" di scompenso cardiaco nel  $50.3\%$  dei casi<sup>5</sup>. Per quanto riguarda l'Italia, la cardiopatia ischemica rappresenta la "causa principale" dello scompenso nel  $33\%$  dei 3921 pazienti dello studio SEOSI<sup>6</sup>.

Occorre rimarcare il fatto che il termine "scompenso da cardiopatia ischemica" è del tutto generico poiché viene riferito a situazioni cliniche che vedono meccanismi fisiopatologici, storie naturali e prospettive terapeutiche profondamente diverse.

Lo scompenso cardiaco secondario alla malattia coronarica può essere riconducibile sostanzialmente a sei profili fisiopatologici<sup>7</sup>:

- cardiopatia dilatativa postinfartuale con estesa cicatrice e rimodellamento dei segmenti residui: questa è probabilmente la situazione più frequente e tale modello fisiopatologico ("dilatativo-ipocinetico") è quello della cardiomiopatia (CMP) dilatativa idiopatica;
- dilatazione ventricolare lieve o moderata e riduzione di grado lieve (a riposo) della funzione sistolica del ventricolo sinistro: spesso coesistono ipertensione arteriosa e diabete mellito. In alcuni casi gli episodi di scompenso sono provocati da episodi di ischemia miocardica transitoria e, spesso, la FE normale a riposo si riduce nettamente durante esercizio fisico;
- aneurisma postinfartuale del ventricolo sinistro, con gradi variabili di disfunzione contrattile dei segmenti residui;
- importante insufficienza mitralica secondaria a disfunzione o rottura di muscoli papillari o a dilatazione ventricolare sinistra;
- disfunzione ventricolare destra prevalente;
- CMP ischemica. In relazione a tale termine è da rammentare che WHO/ISFC hanno recentemente proposto una nuova classificazione delle malattie miocardiche nell'ambito della quale viene introdotto il termine di "cardiomiopatia specifica" che raggruppa le forme associate a specifiche malattie cardiache o sistemiche: CMP ipertensiva, valvolare, ischemica, infiammatoria,

metabolica, ecc. Nel contesto di questa nuova classificazione il termine di CMP ischemica esprime una malattia miocardica "che si presenta come una CMP dilatativa, in cui la ridotta performance contrattile non è giustificata dall'entità della coronaropatia o dal danno ischemico"<sup>8</sup>.

In sostanza la CMP ischemica si caratterizza fondamentalmente per due peculiarità: a) un modello fisiopatologico dilatativo-ipocinetico; b) la sproporzione in eccesso fra compromissione contrattile (marcata) ed estensione della coronaropatia o dell'area infartuale (limitate). In senso stretto, pertanto, il termine non è riferibile ad un ventricolo (dilatato ed ipocinetico) il cui danno funzionale finale possa essere giustificato da un'ampia cicatrice postinfartuale con fenomeni di rimodellamento patologico nelle restanti porzioni.

Nella CMP ischemica "vera" una combinazione, variabile, di ibernazione miocardica, stordimento, ischemia acuta transitoria, asinergie da cicatrice e fenomeni di rimodellamento rappresenta il substrato fisiopatologico della riduzione della funzione ventricolare. La combinazione degli eventi può verificarsi sia nello spazio, sia nel tempo (fasi successive di ischemia e stordimento o ischemia e ibernazione nello stesso segmento miocardico).

L'importanza di un uso restrittivo del termine "cardiomiopatia ischemica" risiede nelle peculiarità fisiopatologiche che il termine sottende e, quindi, nelle prospettive terapeutiche ad esse collegate, prima fra tutte la rivascolarizzazione miocardica.

### Esiste uno spazio per la rivascolarizzazione miocardica nel paziente con scompenso cardiaco?

I pazienti con cardiopatia ischemica con sintomi di predominante e severo scompenso cardiaco costituiscono un gruppo per il quale la decisione clinica di ricorrere ad una rivascolarizzazione o di effettuare un trapianto o, ancora, di proseguire con la terapia medica rimane un problema di difficile soluzione. Non ci sono, infatti, trial randomizzati specificamente indirizzati a questo quesito e la maggior parte degli studi pubblicati include un numero variabile (e non omogeneo) di pazienti con queste caratteristiche cliniche (Tab. I)<sup>9-18</sup>.

Nei primi anni '80 i grandi studi multicentrici, prospettici, randomizzati (CASS) avevano documentato come il bypass aortocoronarico fosse in grado di prolungare la sopravvivenza, soprattutto nei pazienti con FE del ventricolo sinistro ridotta. È importante, però, ricordare che tali studi escludevano i pazienti con scompenso cardiaco e severa depressione della contrattilità (FE  $< 35\%$ ) poiché, al tempo, tale situazione clinica comportava una controindicazione all'intervento di bypass, considerata l'altissima mortalità operatoria<sup>19</sup>.

Nel corso degli ultimi anni si è reso evidente che la disfunzione ventricolare sinistra cronica in pazienti con malattia coronarica non è sempre ed invariabilmente un

**Tabella I.** Principali studi di rivascularizzazione coronarica in pazienti con scompenso cardiaco\*.

Autore	N. pazienti	FE media (%)	Angina (%)	Classe NYHA $\geq$ III (%)	Solo scompenso cardiaco (%)	Mortalità operatoria (%)	Sopravvivenza (%/anni)
Faulkner et al. <sup>10</sup> , 1977	46	21	98	43	2	4	77/2
Kron et al. <sup>11</sup> , 1989	39	18.3	56	66	43	2.6	86/3
Louie et al. <sup>12</sup> , 1991	22	26	22	100	78	16	72/3
Milano et al. <sup>13</sup> , 1993	118	$\leq$ 25	80	58	0	11	57/5
Luciani et al. <sup>14</sup> , 1993	14	22	70	46	–	14	82/5
Elefteriades et al. <sup>15</sup> , 1993	83	24	49	52	52	8.4	84/3
Lansman et al. <sup>16</sup> , 1993	42	15	69	64	21	4.8	34/6
Mickleborough et al. <sup>17</sup> , 1995	79	18	100	24	6	3.8	68/5
Gunning et al. <sup>18</sup> , 1997	30	24	77	53	17	6.6	–

FE = frazione di eiezione. \* = in ogni studio la percentuale di pazienti con angina è abbastanza alta mentre la percentuale di pazienti con prevalente scompenso cardiaco è bassa.

processo irreversibile; infatti la funzione ventricolare sinistra può migliorare in un consistente sottogruppo di pazienti dopo rivascularizzazione miocardica efficace<sup>20</sup>. Risultati gratificanti si sono ottenuti in pazienti con FE particolarmente depressa, grazie soprattutto al miglioramento delle tecniche anestesilogiche e di protezione miocardica, nonché all'accurata terapia farmacologica postoperatoria<sup>21</sup>. Ciononostante la mortalità operatoria è stata, comunque, condizionata dalla severità dello scompenso: 2% nei casi di scompenso lieve, 15% in quelli con scompenso severo.

La vera "rivoluzione culturale" è, però, iniziata allorché, nei primi anni '90, alcuni centri hanno cominciato a selezionare i pazienti (da avviare all'intervento di rivascularizzazione) con scompenso e grave disfunzione ventricolare sinistra, sulla base della presenza o meno di vitalità miocardica nei segmenti interessati da dissinergia, riportando risultati brillanti sia in termini di sopravvivenza che di recupero della funzione ventricolare<sup>22-26</sup>.

Negli ultimi anni un sempre crescente interesse intorno al tema dello scompenso cardiaco avanzato si è sviluppato per una serie di forti motivazioni: a) l'aumento dell'incidenza e della prevalenza dello scompenso cardiaco nel mondo occidentale; b) la perenne indisponibilità di organi da destinare al trapianto a fronte di una domanda crescente; c) il perfezionamento delle tecniche di cardiocirurgia e di protezione miocardica; d) l'enorme sviluppo scientifico-culturale del concetto di "ibernazione miocardica".

Tralasciando, per ora, lo sviluppo del concetto di ibernazione miocardica e della sua potenziale risoluzione chirurgica, che riprenderemo subito dopo, è da notare come la rivascularizzazione miocardica possa determinare un miglioramento della prognosi attraverso una serie di meccanismi: a) miglioramento della riserva contrattile; b) prevenzione dell'ischemia acuta inducibile; c) prevenzione di eventi coronarici; d) prevenzione del rimodellamento ventricolare postinfartuale; e) prevenzione delle aritmie di origine ischemica.

### Concetto di "miocardio ibernato"

Originariamente elaborato da Diamond et al<sup>27</sup>, il concetto di "miocardio ibernato" è stato poi diffuso da Rahimtoola<sup>28</sup>. Le prime definizioni di miocardio ibernato facevano riferimento ad una "condizione di disfunzione contrattile segmentaria del ventricolo sinistro dovuta ad ipoperfusione cronica, reversibile dopo un intervento in grado di ripristinare un'adeguata perfusione miocardica". Questa definizione rendeva implicito il concetto della presenza di un flusso miocardico ridotto con conseguente proporzionale riduzione dell'efficienza contrattile. Successivi studi, in realtà, hanno evidenziato che il flusso è pressoché normale in condizioni basali mentre la "riserva di flusso", cioè la capacità di aumentare acutamente la perfusione miocardica in risposta ad un aumento delle richieste metaboliche, risulta compromessa invariabilmente<sup>29,30</sup>.

Occorre evidenziare che la ripresa contrattile dopo rivascularizzazione non è necessariamente immediata. Infatti, in una percentuale rilevante di pazienti il recupero funzionale è graduale e si completa non prima di 3-6 mesi<sup>29,30</sup>.

Allo stato attuale delle conoscenze permangono rilevanti zone d'ombra rispetto al problema della comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'ibernazione miocardica e a ciò ha, indubbiamente, contribuito la mancanza di affidabili modelli sperimentali. È, comunque, del tutto probabile che l'ibernazione comprenda in realtà una componente di "stordimento miocardico" conseguente a ripetuti episodi di ischemia "silente" con effetto cumulativo in una situazione altamente dinamica. Gli studi sperimentali più recenti attribuiscono elevata importanza al fatto che l'ibernazione è inducibile solo a patto che l'esperimento preveda una fase iniziale (pur breve) di ischemia con totale assenza di flusso. Ciò consentirebbe l'avvio di uno "stato protettivo" in grado di preservare la vitalità miocardica durante successivi episodi di ischemia prolungata<sup>31</sup>.

La complessità dello scenario clinico e l'incertezza sui meccanismi patogenetici consentono una definizione molto empirica e pragmatica del miocardio ibernato: "disfunzione cronica del ventricolo nell'ambito di una malattia coronarica, che risponde positivamente alla stimolazione inotropica e che può essere reversibile dopo rivascolarizzazione miocardica"<sup>29,30</sup>.

**Significato prognostico della vitalità miocardica in caso di grave disfunzione contrattile del ventricolo sinistro: la rivascolarizzazione migliora la prognosi?**

La risposta al quesito è tutt'altro che ovvia. Infatti, se la presenza di zone di miocardio vitale è un requisito necessario per poter conseguire un miglioramento funzionale del ventricolo sinistro dopo rivascolarizzazione, ciò nondimeno le zone vitali stesse possono costituire substrato per successivi episodi di ischemia miocardica. In mancanza di studi prospettici e randomizzati si deve fare riferimento a studi che, pur di tipo retrospettivo, forniscono dati sicuramente significativi.

Williams et al.<sup>32</sup> hanno studiato (con eco-dobutamina) 108 pazienti con importante disfunzione ventricolare sinistra da cardiopatia ischemica. Ad un follow-up di 16 mesi in corso di terapia medica, la sopravvivenza dei casi senza documentazione di vitalità né di ischemia risulta significativamente superiore rispetto agli altri. Peraltro, non si evidenzia alcuna differenza di storia naturale tra pazienti con ischemia e quelli senza ischemia ma con vitalità.

Lee et al.<sup>33</sup> hanno studiato la prognosi di 129 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra postinfartuale. Ad un follow-up medio di 17 mesi la sopravvivenza risulta profondamente influenzata dalla presenza o meno di vitalità miocardica (valutata con tomografia ad emissione di positroni-PET) e dal tipo di trattamento (medico o chirurgico). La mortalità cardiaca è massima nel sottogruppo con vitalità non sottoposto a rivascolarizzazione (14%), ha valori simili (13%) nei pazienti senza vitalità trattati con terapia medica, mentre raggiunge valori particolarmente bassi (8%, con differenza statisticamente significativa) nel sottogruppo con vitalità trattato con rivascolarizzazione.

Lo studio VIP (446 pazienti con cardiopatia ischemica cronica, FE < 45% e "significativa" quota di miocardio vitale al tallio), ad un follow-up medio di 48 mesi, ha dimostrato che la sopravvivenza nel sottogruppo dei 228 pazienti rivascolarizzati è stata del 91% contro un valore del 77% tra i pazienti trattati con terapia medica (p < 0.01)<sup>34</sup>.

Nel complesso questi dati portano a ritenere che la vitalità miocardica rappresenti, di per sé, un elemento prognostico negativo, a meno che al suo rilievo non faccia seguito un intervento di rivascolarizzazione, allorché si consegue un concreto e apprezzabile guadagno prognostico.

**Ricerca della vitalità miocardica: quando? come?**

Nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato la documentazione della vitalità miocardica comporta l'allestimento di un iter diagnostico che impone consumo di tempo, costi e risorse tecnologiche non indifferenti per cui è fondamentale la corretta selezione dei pazienti.

Innanzitutto devono ricorrere condizioni generali che consentono l'ipotesi chirurgica: infatti, l'unica ricaduta terapeutica connessa alla documentazione dell'ibernazione miocardica è l'eventuale rivascolarizzazione. Pertanto, se la situazione clinica generale consente un'ipotesi di rivascolarizzazione è giustificata l'attivazione dell'iter diagnostico che verrà discusso. È peraltro da rammentare come, talora, esistano condizioni ecocardiografiche tali da rendere, già a priori, altamente improbabile l'esistenza di rilevante quota di vitalità miocardica talché portino ad escludere il paziente dall'iter diagnostico stesso: in letteratura è spesso riportato come un diametro ecocardiografico > 70 mm rappresenti un valore soglia, al di là del quale un recupero funzionale globale postoperatorio diventa improbabile, soprattutto se tale dilatazione è conseguente ad estesa area acinetica coinvolgente più di un distretto coronarico.

Come ricercare la vitalità miocardica? Esistono oggi diverse possibilità. La tabella II evidenzia le metodiche attualmente disponibili, focalizzando l'attenzione sullo specifico segnale di vitalità che la metodica stessa consente di rilevare.

**Tabella II.** Tecniche di identificazione del miocardio vitale.

Segnale di vitalità	Tecnica
Riserva contrattile	Eco-dobutamina Extrastimolo
Integrità della membrana cellulare	Scintigrafia (tallio-201, tecnezio-99m sestamibi)
Metabolismo cellulare	PET (FDG)
Contenuto di collagene	RM spettroscopia
Integrità del microcircolo	Caratterizzazione tissutale (eco backscatter, eco-videodensitometria, RM) Ecocontrastografia miocardica

FDG = fluorodeossiglucosio; PET = tomografia ad emissione di positroni; RM = risonanza magnetica.

L'eco-stress con dobutamina e le tecniche scintigrafiche costituiscono le metodiche maggiormente utilizzate in clinica: la tabella III riporta le prestazioni diagnostiche medie di tali metodiche, ricavate dai principali studi disponibili in letteratura.

L'ecocontrastografia, la caratterizzazione tissutale mediante eco o risonanza magnetica, la risonanza magnetica con spettroscopia rappresentano prospettive interessanti ma non sono ancora proponibili per un utile ed estensivo apporto decisionale nella pratica clinica.

Relativamente all'impiego di tali diversificate metodiche alcune precisazioni sono decisamente rilevanti per l'argomento della rivascolarizzazione "estrema":

- la decisione di sottoporre a rivascolarizzazione un paziente con scompenso cardiaco grave necessita della ragionevole aspettativa che l'intervento comporterà, poi, un miglioramento della funzione contrattile globale. Se ciò non fosse i rischi dell'intervento non sarebbero quasi mai giustificati. È importante, pertanto, che la metodica impiegata per documentare la vitalità non sia caratterizzata dal rischio di incorrere, in modo rilevante, in falsi positivi. In tal senso la metodica che garantisce la più alta specificità è l'eco-stress con dobutamina, soprattutto quando il farmaco induce una risposta bifasica (vitalità alle basse dosi e ischemia alle dosi medio-alte)<sup>35,36</sup>. La dobutamina ha una maggiore specificità rispetto alle metodiche scintigrafiche (che esplorano l'integrità di membrana) poiché essa esplora la riserva contrattile. Una quota di miociti può presentare compromissione marcata dell'apparato contrattile, pur in presenza di una mantenuta integrità di membrana: in tali circostanze è ragionevole prevedere l'assenza di una significativa ripresa contrattile nonostante una rivascolarizzazione tecnicamente efficace<sup>37</sup>;
- in un contesto puramente clinico il ricorso alla PET, metodica notoriamente costosa e indisponibile nella maggioranza dei centri, è quasi del tutto ingiustificato (riservandolo a casi assolutamente selezionati);
- nel giudicare i risultati dell'intervento di rivascolarizzazione nel postoperatorio (in termini di recupero della funzione contrattile) è da tener presente che gli stessi, spesso, hanno una modalità di presentazione lenta e graduale (4-6 mesi);
- l'entità della disfunzione contrattile basale sembra condizionare l'accuratezza predittiva dei test di vitalità

(per la PET, infatti, l'accuratezza predittiva positiva è massima nei casi con disfunzione moderata, mentre quella negativa è più elevata fra i pazienti con disfunzione severa<sup>26</sup>;

- nella maggior parte dei casi sarà più utile interpretare i risultati dell'eco-stress alla luce del dato angiografico: potrà, pertanto, essere preferibile effettuare la coronarografia prima del test di vitalità.

### Aspettative, a breve e lungo termine, dalla rivascolarizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario

Le conclusioni disponibili sull'argomento derivano da studi nei quali i pazienti avviati alla rivascolarizzazione sono stati accuratamente selezionati sulla base di criteri clinici, coronarografici, ecocardiografici, con vitalità miocardica ricercata con eco-stress e/o scintigrafia. Pertanto, le conclusioni stesse sono estrapolabili esclusivamente per una realtà operativa uguale o altamente assimilabile alla realtà operativa degli studi stessi.

**Sopravvivenza.** Il lavoro di La Canna et al.<sup>22</sup> è un tipico esempio di marcata selezione di pazienti: solo 33 dei 99 pazienti inizialmente valutati sono stati alla fine inclusi nello studio ed avviati alla rivascolarizzazione. In questo gruppo molto selezionato non è stata riportata mortalità operatoria.

I dati di Louie et al.<sup>12</sup> sono tra i più significativi dal punto di vista clinico, poiché si riferiscono all'intera esperienza del centro di Los Angeles (dove afferiscono pazienti con scompenso grave per valutazione di ipotesi di trapianto cardiaco) fra il 1984 ed il 1990. In questa popolazione la mortalità operatoria nei 22 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione è stata del 18% (salita al 27% includendo il follow-up a 3 anni).

La quantità di miocardio vitale, documentata con le indagini appropriate, condiziona in modo rilevante la sopravvivenza postoperatoria. Tra i 70 pazienti operati di bypass da Pagley et al.<sup>38</sup>, "l'indice di vitalità" (e non la FE) superiore o inferiore a 0.67 ha permesso di separare nettamente le curve di sopravvivenza senza trapianto dei due sottogruppi identificati attraverso tale indice stesso (p = 0.019).

**Tabella III.** Sensibilità e specificità dei test di vitalità miocardica nella disfunzione cronica del ventricolo sinistro. Standard diagnostico degli studi di recupero funzionale post-rivascolarizzazione.

	Tecnica		Sensibilità		N. pazienti	N. studi
	%	IC 95%	%	IC 95%		
Eco-dobutamina	84	82-86	81	79-84	448	16
Tallio-201 stress-ridistribuzione	90	87-93	54	49-60	145	8
Tecnezio-99m sestamibi	83	78-87	69	63-74	207	10
PET (FDG)	88	84-91	73	79-84	327	12

IC = intervallo di confidenza. Altre abbreviazioni come in tabella II.

**Sintomatologia.** Come per la probabilità di sopravvivenza, anche l'entità del miglioramento dei sintomi e della capacità ergometrica è proporzionale alla quota di miocardio vitale efficacemente rivascolarizzato<sup>39</sup>. Bax et al.<sup>40</sup> hanno studiato 47 pazienti con CMP ischemica la cui FE media era di  $30 \pm 6\%$ . Tali pazienti sono stati sottoposti, al fine di valutare la vitalità miocardica, a tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) con 18F-fluorodeossiglucosio (18F-FDG), la funzione regionale e globale del ventricolo sinistro è stata valutata prima nonché a 3 e 6 mesi dopo la rivascolarizzazione. Da questo studio si evince come la presenza di 4 o più segmenti vitali predice un apprezzabile miglioramento dei sintomi di scompenso cardiaco dopo rivascolarizzazione, con un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente del 76 e 71%.

**Funzione ventricolare sinistra globale.** Rispetto a questo argomento è stata documentata addirittura una relazione lineare tra variazione postoperatoria della FE e quantità di miocardio vitale valutata alla scintigrafia con FDG-SPECT<sup>41</sup>. Nel lavoro degli stessi autori, citato in precedenza<sup>40</sup>, il numero dei segmenti vitali per paziente era direttamente correlato alla FE dopo rivascolarizzazione ( $r = 0.79$ ,  $p < 0.01$ ). Il livello di cut-off di 4 segmenti vitali (rappresentanti globalmente il 31% del ventricolo sinistro) era associato al più alto valore di sensibilità e specificità (rispettivamente 86 e 92%) per predire il miglioramento della funzione ventricolare sinistra.

La relazione (tra vitalità e recupero funzionale) è ancora più evidente se si considera la riserva contrattile, ossia la risposta funzionale postoperatoria all'esercizio fisico o alla dobutamina<sup>30,39</sup>.

Tenendo conto solo della FE basale, la rivascolarizzazione tende a produrre i migliori risultati nei casi con i valori maggiormente depressi<sup>26</sup>. La FE aumenta nel postoperatorio da  $34 \pm 9$  a  $46.9 \pm 9\%$  nello studio di La Canna et al.<sup>22</sup> e da  $22 \pm 6$  a  $31 \pm 10\%$  in quello di Fath-Ordoubadi et al.<sup>26</sup>.

Come detto in precedenza, il recupero della contrattilità si verifica spesso in modo graduale e dopo un periodo di circa 4-6 mesi<sup>36</sup>. È infatti necessario che le alterazioni strutturali miocellulari (spesso associate all'“ibernazione”) vengano in qualche maniera riparate<sup>29</sup>.

### Requisiti per programmare la rivascolarizzazione in pazienti senza angina ma con grave disfunzione ventricolare

Abbiamo evidenziato come maggiore è la quota di miocardio vitale e maggiore il recupero contrattile, nonché il miglioramento funzionale e la sopravvivenza del paziente dopo rivascolarizzazione. È comunque difficile stabilire, con precisione, un valore soglia, al di sotto del quale negare l'intervento al paziente, perché verosimilmente non utile a fronte di un alto rischio. In una rassegna di Wilson<sup>37</sup> del Texas Heart Institute di Houston si afferma che il recupero (parziale o totale) della funzione miocardica dopo rivascolarizzazione del miocardio “ibernato” dipende sia dalla durata dell'ischemia che dalla severità della degenerazione cellulare. Inoltre, intuitivamente, il miglioramento funzionale globale del ventricolo sinistro è proporzionale alla quantità di tessuto ibernato e rivascolarizzato, ma questa soglia (ancora una volta!) non è stata determinata con certezza. Sempre in questa rassegna si sottolinea come, tra i metodi impiegati per evidenziare il miocardio vitale, i più sensibili siano l'imaging con SPECT dopo reiniezione del tallio-201 a 24 ore e la PET con 18F-FDG; al contrario, il metodo diagnostico più specifico appare essere la misurazione della funzione contrattile stimolata dalla dobutamina, usando come imaging sia l'ecocardiografia che la “gated magnetic resonance”.

La tabella IV<sup>22-25,39</sup> riporta i criteri adottati nei principali studi pubblicati sull'argomento. Utilizzando un modello di suddivisione in 12 segmenti, non è ragionevole attendersi un significativo miglioramento funzionale nei casi con meno di 2 segmenti vitali (pari al 16% del ventricolo)<sup>42</sup>. Per Bax et al.<sup>40</sup>, come abbiamo visto, il valore discriminante è di 4 segmenti (31% del ventricolo).

A tal riguardo interessante è l'esperienza di Pagano et al.<sup>43</sup>, gli autori hanno studiato 35 pazienti con severa insufficienza cardiaca (classe NYHA  $\geq$  III), FE ventricolare sinistra media del 24% (range 10-35%) e limitata capacità di esercizio ( $VO_2$  massimale  $15 \pm 4$  ml/kg/min). Scopo dello studio è stato quello di valutare l'impatto della rivascolarizzazione, attuata per recuperare miocardio vitale, sulla sopravvivenza in pazienti con scompenso cardiaco di origine ischemica.

**Tabella IV.** Criteri di indicazione alla rivascolarizzazione chirurgica nei pazienti con disfunzione cronica del ventricolo sinistro da cardiopatia ischemica. Principali lavori della letteratura.

Studio	N. pazienti	Criterio
Di Carli et al. <sup>39</sup> , 1995	36	Mismatch flusso/metabolismo (PET > 18%)
Vanoverschelde et al. <sup>24</sup> , 1995	40	↓ WMS $\geq$ 4
Vanoverschelde et al. <sup>25</sup> , 1996	73	↓ WMS > 3.5 e/o tallio-201 uptake > 54% alla reiniezione
La Canna et al. <sup>22</sup> , 1994	33	Aneurisma o cicatrice infartuale < 60% del profilo ventricolare sinistro + tallio-201 e dobutamina positivi in almeno 2 segmenti acinetici
Cigarroa et al. <sup>23</sup> , 1993	49	↓ WMS $\geq$ 20% (dobutamina) + recupero contrattile (dobutamina) in almeno 2 segmenti adiacenti

PET = tomografia ad emissione di positroni; WMS = wall motion score.

Lo studio della vitalità è stato effettuato mediante PET-FDG. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: gruppo 1 con 8 o più segmenti miocardici disfunzionanti ma vitali (media di 12 segmenti) e gruppo 2 con meno di 8 segmenti disfunzionanti vitali (media di 3.5 segmenti). L'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier ha mostrato una sopravvivenza dell'86% nei pazienti del gruppo 1 rispetto al 57% di quella relativa ai pazienti del gruppo 2 ( $p = 0.03$ ). L'analisi per mezzo del modello di rischio proporzionale di Cox ha evidenziato tre fattori indipendenti per sopravvivenza libera da eventi cardiaci: 1) presenza di 8 o più segmenti vitali ( $p = 0.006$ ); 2) FE preoperatoria ( $p = 0.002$ ); 3) età del paziente ( $p = 0.01$ ). Gli autori concludono che la rivascolarizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco di origine ischemica può essere associata ad una buona sopravvivenza, la quale è criticamente dipendente dalla quota totale di miocardio vitale<sup>43</sup>.

Un'altra interessante esperienza, rispetto a questo problema, è quella di Senior et al.<sup>44</sup>. Questi autori si sono riproposti gli stessi obiettivi di Pagano et al. (sopra riferiti) seguendo 87 consecutivi pazienti con scompenso cardiaco dovuto a disfunzione ventricolare sinistra sistolica di origine ischemica, in classe funzionale NYHA II-IV, con FE < 35%. In tutti i pazienti veniva eseguito un test eco-dobutamina a bassa dose per evidenziare il miocardio vitale, dividendo il ventricolo sinistro in 12 segmenti. Al follow-up di  $40 \pm 17$  mesi, 37 pazienti erano stati sottoposti a rivascolarizzazione sulla base di motivazioni cliniche ed erano occorse 22 morti (25%) correlate a cause cardiache. L'analisi di regressione multivariata di Cox evidenziava che, quando i pazienti con almeno 5 segmenti miocardici vitali (al test eco-dobutamina) venivano sottoposti a rivascolarizzazione miocardica, la mortalità veniva ridotta all'incirca del 93% (intervallo di confidenza dal 22 al 99%) e ciò era associato ad un miglioramento sia della classe NYHA che della FE. I pazienti con meno di 5 segmenti vitali sottoposti a rivascolarizzazione e quelli con almeno 5 segmenti vitali trattati con terapia medica avevano una mortalità molto più alta. Sulla base di questa interessante esperienza, gli autori concludono affermando che "la rivascolarizzazione miocardica produce un chiaro beneficio, in termini di sopravvivenza, in pazienti con scompenso cardiaco attribuibile a disfunzione ventricolare sinistra sistolica di origine ischemica, qualora essi abbiano una significativa quota di miocardio vitale e, pertanto, questi dati possono avere implicazioni di grande rilevanza nella gestione dei pazienti con malattia coronarica la cui presentazione clinica principale sia lo scompenso cardiaco".

### **In che misura la rivascolarizzazione miocardica "estrema" può essere realmente alternativa al trapianto cardiaco?**

La scelta della rivascolarizzazione miocardica "estrema", in un paziente con scompenso cardiaco avanzato e

refrattario, è, spesso, una scelta drammaticamente impegnativa, specie se il soggetto potrebbe giovare, in alternativa, del trapianto cardiaco.

L'esperienza del centro trapianti di Los Angeles, riferita interamente a pazienti con scompenso cardiaco grave, inizialmente indirizzati ad una valutazione dell'ipotesi di trapianto, fornisce dati interessanti relativi al quesito: quale percentuale di candidati al trapianto potrebbero essere dirottati verso l'intervento di bypass? In un gruppo di 101 casi con scompenso severo, coronaropatia documentata e vitalità miocardica ricercata mediante PET, Yagoubi et al.<sup>45</sup> hanno cercato di stabilire la prevalenza di soggetti con una quantità di miocardio vitale "funzionalmente significativa" (almeno il 20% del miocardio ventricolare). Solo il 14% dei pazienti presentava tale requisito minimo, mentre in un ulteriore 37% di pazienti era documentabile vitalità miocardica in quantità inferiore (definita "prognosticamente significativa"). Gli autori commentano i dati affermando che "un eventuale intervento di bypass in una popolazione con scompenso cardiaco grave può ragionevolmente determinare un miglioramento significativo della funzione ventricolare globale in una percentuale non superiore al 14%. In un ulteriore 37%, comunque, l'intervento potrebbe ugualmente migliorare la prognosi".

Anche la revisione dell'esperienza clinica del centro di Los Angeles dal 1984 al 1990 indica valori simili: solo 22 (11%) dei 207 pazienti con scompenso da cardiopatia ischemica, inizialmente riferiti al centro per un trapianto cardiaco, sono stati invece sottoposti a rivascolarizzazione, con una mortalità operatoria del 18% ed una sopravvivenza a 3 anni del 72%: valori sovrapponibili a quello dei pazienti trapiantati nello stesso periodo nello stesso centro<sup>12</sup>.

Rispetto a questo intrigante argomento si sono interessati i chirurghi del Dipartimento di Chirurgia Cardiotoracica di Monaco (Westphalian Wilhelms University), con un articolo recente "The bad ventricle: revascularization versus transplantation"<sup>46</sup>. Gli autori, analizzando le caratteristiche dei 7275 pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica presso il loro istituto dal 1990 al 1998, hanno identificato 51 pazienti che avevano avuto una FE < 20% e, per tale ragione, potenziali candidati al trapianto cardiaco (gruppo rivascolarizzazione). Questi pazienti sono stati messi a confronto con 163 pazienti che erano stati inseriti in lista d'attesa di trapianto cardiaco per CMP di origine ischemica (gruppo trapianto). I pazienti dei due gruppi erano sostanzialmente comparabili rispetto al grado di compromissione della funzione ventricolare e rispetto ai dati emodinamici ma i pazienti del gruppo rivascolarizzazione erano sensibilmente più vecchi ( $p = 0.001$ ) ed in maggioranza significativa di sesso femminile ( $p = 0.03$ ). Ciononostante veniva riscontrato un uguale tasso di sopravvivenza ad 1 anno tra i due gruppi (71.9% gruppo rivascolarizzazione vs 66.3% gruppo trapianto;  $p = NS$ ). Focalizzando l'attenzione sul gruppo rivascolariz-

zazione, si evidenziava che erano stati usati: l'arteria toracica interna in 36/51 pazienti, un pallone intraortico preoperatoriamente in 26 pazienti e intraoperatoriamente in 6, un dispositivo di assistenza ventricolare in 3 pazienti. Un elevato valore preoperatorio di creatinina ed il mancato ricorso all'arteria toracica interna predicevano un outcome decisamente negativo. Nel lungo periodo si assisteva ad un miglioramento della classe funzionale NYHA (dalla III alla I) dopo una media di 26 mesi (range 2-66 mesi). Dall'analisi di questi dati gli autori concludono che i pazienti con CMP ischemica, presenza di miocardio vitale e presenza di vasi coronarici suscettibili di essere trattati chirurgicamente, possono essere rivascolarizzati con un rischio globale accettabile. Gli stessi autori sottolineano, al contempo, la necessità che ogni centro debba organizzarsi in modo adeguato dal punto di vista operativo, nell'approccio a questa particolare classe di malati, dal momento che per questi pazienti si rende spesso necessario un supporto circolatorio meccanico perioperatoriamente.

### Considerazioni tecniche

**Valutazione del rischio operatorio.** Il rischio operatorio del paziente candidato alla rivascolarizzazione "estrema" può essere molto consistente e, pertanto, non sempre accettabile.

Occorre tenere conto dello stato generale del paziente, della sua storia clinica e delle patologie associate. Si deve, in particolare, considerare l'entità della dilatazione cardiaca, il grado di ipertensione polmonare, la presenza di eventuale insufficienza mitralica, la quantità di miocardio ibernato.

Molto importanti sono poi le caratteristiche anatomiche e la qualità delle coronarie.

Nella popolazione di cui stiamo trattando, l'età molto avanzata, le condizioni generali alquanto compromesse e la coesistenza di importanti patologie associate (grave broncopneumopatia, insufficienza renale cronica importante) favoriscono decisamente un atteggiamento di tipo conservativo.

Lo scompenso di tipo destro, con versamenti pleurici ed epatomegalia, addirittura controindica l'intervento di rivascolarizzazione, così come la presenza di ipertensione polmonare rilevante (pressione polmonare media > 35-40 mmHg).

Una cospicua dilatazione cardiaca (volume telesistolico del ventricolo sinistro > 100 ml/m<sup>2</sup>) limita fortemente i benefici della rivascolarizzazione. In tale contesto, infatti, è esperienza comune che l'intervento non determina un sensibile miglioramento dei sintomi di scompenso e non condiziona positivamente la prognosi.

Un fattore che peggiora decisamente la storia naturale dei pazienti affetti da CMP di origine ischemica e che, pertanto, deve essere tenuto presente nel processo decisionale è la presenza di insufficienza mitralica. Questa, infatti, come è noto, può mascherare una dis-

funzione contrattile del ventricolo sinistro assai più rilevante rispetto a quella che appare all'esame ecocardiografico o alla ventricolografia.

Rispetto al problema del miocardio ibernato, appare ovvio che l'indicazione operatoria viene posta con particolare convinzione nei casi in cui gli appositi test preoperatori hanno evidenziato riserva contrattile in ampi territori miocardici.

La rivascolarizzazione può essere comunque indicata, pur in presenza di scarsa quota di miocardio ibernato, qualora esistano i presupposti anatomici di un'ischemia acuta, al fine di prevenire ulteriori eventi coronarici o aritmie maligne.

La valutazione delle caratteristiche anatomiche dell'albero coronarico riveste un ruolo rilevante nel decidere sull'indicazione all'intervento. Allorché i vasi coronarici sono sottili, diffusamente malati, con scarso run-off, la propensione all'intervento viene fortemente frenata, anche in presenza di rilevante quota di miocardio vitale.

Infine, in un paziente già operato di rivascolarizzazione chirurgica, le motivazioni a favore di una nuova rivascolarizzazione (e questa volta "estrema") devono essere particolarmente forti, in quanto il reintervento, di per sé, è un fattore di incremento del rischio operatorio<sup>7</sup>.

**Procedure aggiuntive.** Spesso, nell'ambito della rivascolarizzazione "estrema" si rendono necessari o quanto meno opportuni procedimenti chirurgici aggiuntivi al bypass aortocoronarico, soprattutto la riduzione volumetrica del ventricolo sinistro e la correzione dell'insufficienza mitralica.

Quando il volume telesistolico del ventricolo sinistro supera i 100 ml/m<sup>2</sup>, può essere conveniente, laddove possibile, effettuare una procedura di riduzione volumetrica congiuntamente alla rivascolarizzazione. L'atto chirurgico di riduzione volumetrica richiede esperienza e capacità valutativa in quanto deve tendere al ripristino della geometria ventricolare normale.

L'altro procedimento chirurgico, occasionalmente associato alla rivascolarizzazione, è la correzione dell'insufficienza mitralica. Per garantire una migliore preservazione della funzione ventricolare globale, è importante non effettuare la sostituzione valvolare, ma eseguire riparazioni efficaci, rapide e mirate, possibili solo allorché i meccanismi dell'insufficienza mitralica vengano ben precisati da un ecocardiografista esperto<sup>7</sup>.

L'opportunità di correggere l'insufficienza mitralica trova conforto nell'esperienza di Bolling et al.<sup>47</sup> e si fonda sulla considerazione che il sovraccarico volumetrico accelera il deterioramento funzionale del ventricolo sinistro influenzando, di conseguenza, sia i sintomi che la sopravvivenza.

**Strategia operatoria.** La rivascolarizzazione come alternativa al trapianto cardiaco in pazienti con scompenso cardiaco refrattario comporta, intuitivamente, un rischio superiore a quello della rivascolarizzazione nei



pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata. È ovvio, pertanto, che sia altamente raccomandabile che vengano messi in opera tutti gli accorgimenti tesi a contenere il rischio dell'intervento ottimizzando il trattamento pre, intra e postoperatorio.

A tal riguardo, di indubbia utilità si è dimostrato l'uso profilattico della contropulsazione aortica, che è preferibile applicare prima dell'induzione dell'anestesia al fine di stabilizzare l'emodinamica nelle delicate fasi perioperatorie<sup>46</sup>.

La preservazione miocardica ottimale durante la fase di clampaggio aortico rappresenta un aspetto irrinunciabile della chirurgia cardiaca ed è stata alla base dei risultati gratificanti ottenuti nell'ambito della rivascolarizzazione "estrema". È, comunque, ormai definito che, quale che sia il metodo di preservazione miocardica utilizzato, il clampaggio aortico determina una depressione della funzione contrattile del cuore che può avere conseguenze gravi e condizionare una certa quota di decessi perioperatori.

La possibilità di rivascolarizzare efficacemente le coronarie a cuore battente, senza quindi indurre ischemia cardiaca, è stata ampiamente accettata nella pratica cardiocirurgica moderna<sup>48</sup>. Pertanto, una tale strategia, evitando il clampaggio aortico (con tutte le implicazioni negative ad esso connesse) dovrebbe essere tenacemente perseguita quando possibile.

Alla luce di tutti i concetti esposti, risulta evidente come, nell'ambito dello scompenso cardiaco refrattario, secondario a CMP ischemica, con funzione ventricolare sinistra severamente depressa, la rivascolarizzazione abbia un ruolo il cui ambito si sta progressivamente precisando.

Il ricorso a tale procedura chirurgica mostra di essere altamente efficace allorché si ponga particolare attenzione a tutta una serie di passaggi "cruciali" nell'ambito dell'inquadramento clinico di questo particolare gruppo di pazienti: 1) corretta evidenziazione della vitalità miocardica e della riserva contrattile; 2) appropriata selezione (mediante accurata valutazione clinica) dei pazienti da avviare a procedura di rivascolarizzazione "estrema" (come alternativa al trapianto cardiaco); 3) precisa programmazione operatoria, da intendersi come attenta valutazione del rischio operatorio, appropriato ricorso alle procedure chirurgiche aggiuntive e attuazione di strategie operatorie adeguate.

## Riassunto

La cardiopatia ischemica rappresenta la più frequente causa di scompenso nel mondo occidentale. A causa della scarsità di donatori, il trapianto cardiaco non è una terapia realistica per la maggioranza dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, mentre la rivascolarizzazione miocardica chirurgica rappresenta un'alternativa valida in pazienti selezionati. Molte variabili devono essere tenute in considerazione per identificare

appropriatamente i pazienti con disfunzione severa del ventricolo sinistro che possono trarre vantaggio dall'intervento di rivascolarizzazione miocardica. Il recupero della funzione cardiaca può essere prevedibile soltanto nei pazienti che presentano aree di miocardio ibernato sufficientemente ampie, particolarmente quando viene documentata riserva contrattile. L'anatomia delle arterie coronariche deve essere tale da permettere l'atto chirurgico del bypass aortocoronarico e offrire un buon run-off. I pazienti con un cuore eccessivamente dilatato, con segni e sintomi di scompenso cardiaco destro e ipertensione polmonare importante non sono candidati all'intervento di rivascolarizzazione. Una strategia chirurgica appropriata, che contempra anche la riduzione volumetrica del ventricolo sinistro e/o la correzione dell'insufficienza mitralica se indicata, rappresenta la chiave del successo della procedura di rivascolarizzazione nei pazienti con malattia coronarica e scompenso cardiaco come sintomo predominante.

*Parole chiave:* Malattia delle arterie coronarie; Rivascolarizzazione miocardica; Scompenso cardiaco; Trapianto cardiaco.

## Bibliografia

1. Smith TW, Kelly RA, Stevenson LW, Braunwald E. Management of heart failure. In: Braunwald E, ed. Heart disease. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 492-514.
2. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. 24th Bethesda conference: cardiac transplantation. Task Force 3: recipient guidelines/prioritization. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 21-31.
3. Williams JF, Bristow MR, Fowler MB, et al. ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1376-98.
4. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, et al. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. J Heart Lung Transplant 1993; 12: 549-62.
5. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. Am Heart J 1991; 121 (Part 1): 1852-3.
6. The SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian Hospital Cardiology Units: results of the SEOSI study. Eur Heart J 1997; 18: 1457-64.
7. Alfieri O, Rapezzi C. Cardiomiopatia dilatativa e insufficienza cardiaca. Chirurgia dello scompenso cardiaco: by-pass aortocoronarico "estremo". In: ANMCO, ed. Trattato di Cardiologia. San Donato Milanese: Excerpta Medica, 2000: 3559-67.
8. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1996; 93: 841-2.
9. Pagano D, Camici PG, Bonser RS. Revascularisation for chronic heart failure: a valid option? Eur J Heart Fail 1999; 1: 269-73.
10. Faulkner SL, Stoney WS, Alford WS, et al. Ischemic cardiomyopathy: medical versus surgical treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 74: 77-82.
11. Krohn IL, Flanagan TL, Blackburne LH, Schroeder RA, Nolan SP. Coronary revascularization rather than cardiac transplantation for chronic ischemic cardiomyopathy. Ann Surg 1989; 210: 348-54.

12. Louie HW, Lacks H, Milgater E, et al. Ischemic cardiomyopathy. Criteria for coronary artery revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991; 84 (Suppl III): III290-III295.
13. Milano CA, White WD, Smith LR, et al. Coronary artery bypass in patients with severely depressed ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 487-93.
14. Luciani GB, Faggian G, Razzolini R, Livi U, Bortolotti U, Mazzucco A. Severe ischemic left ventricular failure: coronary operation or heart transplantation? *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 719-23.
15. Elefteriades JA, Tolis G Jr, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1411-7.
16. Lansman SL, Cohen M, Galla JD, et al. Coronary bypass with ejection fraction of 0.20 or less using centigrade cardioplegia: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 480-5.
17. Mickleborough L, Maruyama H, Tagaki T, Mohamed S, Sun Z, Ebisuzaki L. Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995; 92 (Suppl II): II73-II79.
18. Gunning MG, Chua TP, Harrington D, et al. Hibernating myocardium: clinical and functional response to revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 1105-12.
19. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68: 785-95.
20. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467-70.
21. Baker D, Jones R, Hodges J, et al. Management of heart failure. III. The role of revascularization of patients with moderate or severe left ventricular dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1528-34.
22. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 617-26.
23. Cigarroa CG, De Filippi CR, Brickner E, et al. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993; 88: 430-6.
24. Vanoverschelde JL, Gerber BL, D'Hondt AM, et al. Preoperative selection of patients with severely impaired left ventricular function for coronary revascularization. Role of low-dose dobutamine echocardiography and exercise-redistribution-reinjection thallium SPECT. *Circulation* 1995; 92 (Suppl): II37-II44.
25. Vanoverschelde JL, D'Hondt AM, Marwick T, et al. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 432-42.
26. Fath-Ordoubadi F, Pagano D, Marinho NV, et al. Coronary revascularization in the treatment of moderate and severe postischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1998; 82: 26-31.
27. Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL, Wyatt HL, Swan HJ. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978; 95: 204-9.
28. Rahimtoola S. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-21.
29. Vanoverschelde JL, Wijins W, Borgers M, et al. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 1997; 95: 1961-71.
30. Wijins W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 1998; 339: 173-81.
31. Ferrari R, Cargnoni A, Bernocchi P, et al. Metabolic adaptation during a sequence of no-flow and low-flow ischemia: a possible trigger for hibernation. *Circulation* 1996; 94: 2587-96.
32. Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS, et al. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 132-9.
33. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90: 2687-94.
34. Marzullo P, on behalf of the VIP Study. Viability impact on prognosis (VIP): results in 622 patients. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 167A.
35. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, et al. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angiography. *Circulation* 1995; 91: 663-70.
36. Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A, et al. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease. Implications of time course of recovery on diagnostic accuracy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1002-10.
37. Wilson JM. Reversible congestive heart failure caused by myocardial hibernation. *Tex Heart Inst J* 1999; 26: 19-27.
38. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimble LW, Ragosta M. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997; 96: 793-800.
39. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 3436-44.
40. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, et al. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. *J Nucl Med* 2001; 42: 79-86.
41. Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, et al. Relation between extent of dysfunctional yet viable myocardium and improvement in LVEF after revascularization. (abstr) *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl): 574A.
42. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-8.
43. Pagano D, Lewis ME, Townend JN, Davies P, Camici PG, Bonser RS. Coronary revascularisation for postischemic heart failure: how myocardial viability affects survival. *Heart* 1999; 82: 684-8.
44. Senior R, Kaul S, Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1848-54.
45. Yagoubi S, Hoh CK, Silverman DH, et al. Prevalence of viability in congestive heart failure: the UCLA experience. (abstr) *Circulation* 1997; 96: I-92.
46. Tjan TD, Kondruweit M, Scheld HH, et al. The bad ventricle: revascularization versus transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 9-14.
47. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, et al. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 115: 381-8.
48. Ascione R, Lloyd CT, Gomes WJ, Caputo M, Bryan AJ, Angelini GD. Beating versus arrested heart revascularization: evaluation of myocardial function in a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 685-90.