

Scompenso cardiaco refrattario. La stimolazione multisito

Alessandro Boccanelli, Fiorenzo Gaita*

Dipartimento per le Malattie dell'Apparato Cardiocircolatorio, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma,
*Divisione di Cardiologia, Ospedale Umberto I Ordine Mauriziano, Torino

Key words:
Chronic heart failure;
Dyssynchrony;
Resynchronization
therapy.

The pathophysiological background of cardiac resynchronization therapy is represented by the intraventricular conduction delay such as left bundle branch block, present in about one third of patients with dilated cardiomyopathy. Intraventricular conduction block, with or without atrioventricular delay, adversely influences ventricular function due to unsynchronized contraction and is associated with a poor prognosis. Contractile dyssynchrony and abnormal atrioventricular delay can be corrected by non-conventional stimulation modalities such as left ventricular pacing or biventricular pacing associated with preexcitation to restore the physiological atrioventricular timing. Over the last decade several studies have reported the short- or long-term favorable effects of resynchronization therapy on the left ventricular function and remodeling, the quality of life, the functional capacity, the adrenergic activity, and the reduced rehospitalization rate. The most significant results have been reported in patients with a QRS duration ≥ 150 ms, while the InSync Italian Registry has shown improvement even in patients with a QRS duration < 150 ms as well as in patients with atrial fibrillation. On the basis of such data it may be argued that the activation sequence of the different walls of the left ventricle is likely more important than the QRS duration. Inclusion criteria commonly used in the published or ongoing trials are: moderate to severe congestive heart failure (NYHA functional class III-IV) on optimized pharmacological treatment; left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$; left ventricular diastolic diameter > 60 mm; end-diastolic mitral regurgitation; no need of conventional pacing. While with regard to the surrogate endpoints the results of published trials are very encouraging, we do not yet know whether resynchronization therapy prolongs the life expectancy of patients with heart failure. Studies able to provide important answers to these problems are near completion. In the meanwhile, in agreement with the guidelines of the European Society of Cardiology, it seems prudent to employ such a therapy only in case of patients satisfying the above-mentioned criteria.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (8): 831-836)

© 2002 CEPI Srl

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

Per la corrispondenza:

Dr. Alessandro Boccanelli

Dipartimento per le
Malattie dell'Apparato
Cardiocircolatorio
Azienda Ospedaliera
San Giovanni-Addolorata
Via dell'Amba Aradam, 8
00184 Roma
E-mail:
boccanelli.a@tin.it

Le cardiomiopatie dilatative, di origine ischemica o idiopatica, si associano frequentemente ad alterazioni della conduzione sia atrioventricolare (AV), sia intraventricolare. Il 60% dei pazienti scompensati presenta, infatti, difetti di conduzione AV¹ ed il 27% un aumento della durata del QRS². In particolare, la comparsa di blocco completo di branca sinistra fa spesso parte della storia naturale delle cardiomiopatie e costituisce un indicatore prognostico negativo³. Shanim et al.⁴ hanno rilevato, in uno studio retrospettivo di 241 pazienti con scompenso cardiaco, che il ritardo di conduzione intraventricolare e il QTc erano i migliori predittori elettrocardiografici di esito all'analisi univariata. All'analisi multivariata, i migliori predittori di mortalità erano il ritardo di conduzione intraventricolare, il consumo miocardico di ossigeno e la frazione di eiezione (FE). La constatazione che sta alla base della proposta della terapia con stimolazione multisito è che la perdita di coordinamento nella sequenza naturale di contrazione AV e ven-

tricolare contribuisca ad una peggiore prestazione emodinamica con riduzione del dP/dt ventricolare sinistro e prolungamento degli intervalli di rilassamento isovolumetrico e di contrazione⁵. Di conseguenza, è maturata l'ipotesi che una terapia elettrica che si dimostri capace di ristabilire la giusta sequenza di sincronizzazione dell'attivazione ventricolare (terapia di resincronizzazione) comporti la possibilità di un consistente miglioramento emodinamico e, di conseguenza, clinico.

Esamineremo pertanto i seguenti punti: 1) effetti emodinamici della terapia di resincronizzazione; 2) dati attualmente disponibili di efficacia clinica; 3) indicazioni attuali alla terapia di resincronizzazione (e quale terapia) e selezione dei pazienti.

È stato ampiamente dimostrato che interventi finalizzati alla pura correzione degli stati di bassa portata possono comportare un beneficio sintomatico, ma non rallentano la progressione dello scompenso cardiaco, né riducono la mortalità⁶. D'altro canto, il trattamento con farmaci capaci di

antagonizzare l'attivazione neuroendocrina, come ACE-inibitori, bloccanti recettoriali dell'angiotensina, betabloccanti e antialdosteronici, ha indotto una significativa riduzione di morbidità e mortalità tra i pazienti con scompenso cardiaco; purtroppo, dai dati disponibili si evince che il trattamento farmacologico non è capace di evitare, ma solo di posporre, l'incidenza di eventi cardiaci associati allo scompenso.

La terapia di resincronizzazione si propone come trattamento che, come meccanismo d'azione principale, ha quello di migliorare la funzione di pompa del cuore. Teoricamente, presenta alcuni vantaggi e svantaggi: tra i primi, la possibilità di modificare nel tempo alcune variabili quale il ritardo AV, la certezza della compliance del paziente, la misurabilità degli effetti della terapia sui singoli pazienti e delle loro variazioni nel tempo; i principali svantaggi sono rappresentati dall'invasività del trattamento, con i rischi, limiti e costi inerenti, come pure dalla necessità di un follow-up sistematico.

Effetti emodinamici della terapia di resincronizzazione ventricolare

Due modalità di pacing sono state proposte per la terapia dello scompenso cardiaco prima dell'avvento della resincronizzazione atrio-biventricolare: la stimolazione con ritardo AV corto e la stimolazione ventricolare destra doppio sito (apice e tratto di efflusso). I primi studi sulla stimolazione bicamerale con ritardo AV corto risalgono al 1990 e appaiono inizialmente promettenti. Uno di questi riporta un significativo miglioramento della FE e della classe funzionale in un gruppo di 16 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e trattati con pacemaker DDD con ritardo AV corto⁷. Altri studi pubblicati successivamente non confermano l'efficacia della metodica⁸. Riguardo alla stimolazione dal tratto di efflusso del ventricolo destro, esistono pochi studi e quasi esclusivamente eseguiti in acuto. Uno di questi segnala un trend a favore della stimolazione dal tratto di efflusso rispetto alla stimolazione destra apicale o alla stimolazione doppio sito del ventricolo destro, pur senza mostrare differenze significative delle variazioni della portata cardiaca⁹. La stimolazione con ritardo AV corto e la stimolazione doppio sito del ventricolo destro non hanno avuto seguito sia per la mancanza di dati univoci a loro favore, sia per le segnalazioni nettamente più favorevoli sull'efficacia della stimolazione atrio-biventricolare.

Nel 1996 Brecker e Gibson¹⁰ riportano in un editoriale che la stimolazione bicamerale con ritardo AV corto è efficace nei pazienti con PR allungato, QRS largo e insufficienza mitralica associata, segnalando, inoltre, la possibilità di affinare la metodica con la contemporanea stimolazione del ventricolo sinistro. Successivamente un certo numero di studi a breve termine ha dimostrato che il pacing atrio-biventricolare migliora l'e-

modinamica riducendo la desincronizzazione di contrazione, migliorando di conseguenza i sintomi, la tolleranza allo sforzo e la classe funzionale^{11,12}.

Le conseguenze emodinamiche dell'anormale attivazione intraventricolare nelle cardiomiopatie sono state studiate in modo estensivo da Xiao et al.⁵, analizzando le caratteristiche delle pressioni ventricolari sinistre derivate dall'andamento temporale dell'insufficienza mitralica funzionale mediante Doppler ad onda continua. Gli autori trovarono una correlazione positiva tra la durata del QRS e la durata del rigurgito mitralico, del tempo di contrazione e di quello di rilasciamento del ventricolo sinistro. La durata del QRS aveva una correlazione negativa con la velocità di picco di aumento della pressione intracavitaria (+dP/dt) e una correlazione negativa con gli intervalli Q-picco di picco e Q-dP/dt di picco. La durata del QRS, comunque, non influenzava direttamente la velocità di picco di caduta della pressione intracavitaria (-dP/dt) o il tempo di rilasciamento isometrico. Questi dati dimostrano che quanto più è largo il QRS, tanto più sono lunghi i tempi di contrazione e rilasciamento del ventricolo sinistro, con funzione sistolica più compromessa. Inoltre, l'aumento dei tempi di contrazione isometrica e di rilasciamento dà luogo ad una diminuzione proporzionale del tempo di riempimento ventricolare, che può divenire criticamente breve (≤ 200 ms) nei pazienti con più lunga durata del QRS.

Gli stessi autori¹³ dimostrarono anche che nei pazienti con cardiomiopatia con aspetto elettrocardiografico di blocco di branca sinistra o blocco intraventricolare (durata del QRS ≥ 120 ms con onda Q settale persistente) il ventricolo sinistro veniva attivato attraverso la parte inferiore del setto, ma l'inizio della sistole meccanica era fortemente e simmetricamente ritardato nelle pareti libere di ambedue i ventricoli.

Tutte queste osservazioni fornivano una spiegazione del grave ritardo e non uniformità della contrazione e rilassamento del ventricolo sinistro nei pazienti con disfunzione sistolica e ritardo di conduzione intraventricolare di grado avanzato.

I primi risultati derivanti dalla stimolazione biventricolare furono riferiti da Bakker et al.¹⁴, che impiantarono in 5 pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA III-IV un pacemaker DDD connesso a due elettrodi ventricolari, uno transvenoso nel ventricolo destro e l'altro sull'epicardio ventricolare sinistro. Quattro pazienti miglioravano di almeno una classe NYHA, con un aumento medio della FE di $8 \pm 2\%$ e della gittata sistolica di 12 ± 3 ml, con aumento del tempo di riempimento diastolico di 90 ± 56 ms. La quota del tempo di riempimento mitralico risultò ridotta in modo significativo in 2 pazienti. Questi risultati, seppure positivi, sono di dubbia interpretazione, in quanto non si può escludere che siano dovuti alla correzione dell'asincronia AV nelle sezioni sinistre del cuore, poiché tutti i pazienti, prima dell'impianto, avevano un PR lungo.

Risultati più chiari furono ottenuti da Cazeau et al.¹⁵ in 8 pazienti in classe NYHA IV con una FE media di $22 \pm 8\%$. Questi autori provarono in modo random quattro differenti configurazioni di stimolazione ventricolare a confronto con i valori emodinamici in ritmo sinusale spontaneo: pacing apicale destro isolato, pacing isolato del tratto di efflusso del ventricolo destro, pacing simultaneo apicale ventricolare destro e sinistro, pacing simultaneo biventricolare apicale sinistro e del tratto di efflusso del ventricolo destro. La stimolazione apicale e del tratto di efflusso del ventricolo destro non produssero variazioni significative di gittata cardiaca e di pressione capillare polmonare occlusiva; al contrario, entrambe le configurazioni biventricolari (ventricolo sinistro + apice ventricolo destro, ventricolo sinistro + tratto di efflusso ventricolo destro) dettero luogo ad un significativo miglioramento dei parametri emodinamici, con aumento della portata cardiaca del 20% (ventricolo sinistro + apice ventricolo destro) e 25% (ventricolo sinistro + tratto di efflusso ventricolo destro). La pressione capillare polmonare si ridusse del 19-23% nelle due modalità biventricolari. Questi effetti emodinamici furono correlati ad una migliore sincronizzazione ventricolare rilevata con angioscintigrafia¹⁶: il pacing biventricolare, a confronto con quello singolo ventricolo destro e singolo ventricolo sinistro, riduceva il tempo di contrazione ventricolare sinistro di 75 ± 67 ms e quello del ventricolo destro di 65 ± 62 ms e il tempo di contrazione ventricolare globale di 99 ± 55 ms. Contemporaneamente, il tempo di riempimento ventricolare sinistro aumentava del $13 \pm 9\%$ e la sequenza di attivazione ventricolare sinistra si normalizzava nella maggior parte dei casi.

Studi successivi^{11,17} si sono occupati degli effetti emodinamici acuti della stimolazione biventricolare o ventricolare sinistra nei pazienti con QRS largo: si è quindi potuto dimostrare che parametri di funzione contrattile del ventricolo sinistro, quali la gittata sistolica, il dP/dt positivo di picco e la pressione differenziale miglioravano in modo consistente. In questi studi il pacing ventricolare sinistro veniva ottenuto o con un catetere elettrodo per stimolazione temporanea avanzata attraverso il seno coronarico nelle vene epicardiche oppure con elettrodi epicardici permanenti impiantati attraverso una piccola toracotomia.

Anche altri autori, come Leclercq et al.¹⁸, dimostrano un beneficio in acuto della stimolazione biventricolare, in termini di aumento dell'indice cardiaco e riduzione della pressione polmonare in posizione occlusiva. I risultati emodinamici della stimolazione biventricolare verificati con ecocardiografia sono ancora basati su numeri troppo piccoli; tutti comunque concordano nel segnalare effetti favorevoli sulla funzione ventricolare sinistra.

Lo studio Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF I)¹⁹ si poneva come obiettivo di verificare l'effetto della stimolazione biventricolare e dell'ottimizzazione del ritardo AV sull'emodinamica di

una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV e QRS di durata ≥ 120 ms, ritmo sinusale e senza storia di aritmie. In questo studio, venivano stimolati in modo VDD (sensing atriale seguito da pacing ventricolare con intervallo AV predeterminato), il ventricolo destro, il ventricolo sinistro o ambedue i ventricoli con meno di cinque ritardi AV regolari su percentuali dell'intervallo AV naturale del paziente. Ciascuna combinazione di pacing ventricolare e intervallo AV veniva ripetuta in modo random 5 volte con pacing di 5 battiti intervallati da 15 battiti non stimolati. I parametri emodinamici considerati erano la pressione aortica, diastolica e sistolica, la pressione differenziale, la derivata massima e minima di pressione ventricolare sinistra, la pressione telediastolica del ventricolo sinistro, la derivata massima di pressione del ventricolo destro e la pressione sistolica del ventricolo destro. In questo studio i pazienti che mostravano minore beneficio emodinamico erano quelli con minore allungamento del QRS rispetto agli altri (128 ± 12 contro 180 ± 22 ms).

Per tutti i pazienti, il ritardo AV costituiva una variabile determinante per la modificazione dei parametri di funzione sistolica. Il dP/dt max del ventricolo sinistro e la pressione differenziale aumentavano ad un intervallo AV ottimale specifico per ogni paziente, con maggiore evidenza con il pacing biventricolare e ventricolare sinistro; questo avveniva in misura evidente nei pazienti con QRS più largo. Le principali implicazioni cliniche di questo studio sono che il più importante parametro per il successo emodinamico della stimolazione è la selezione della camera/camere da stimolare, ma anche che il risultato è modulato dalla durata (specifica per individuo) dell'intervallo AV. La variabile più importante per prevedere il successo emodinamico in acuto era la larghezza del QRS.

I dati del registro InSync²⁰ che ha arruolato 190 pazienti (con scompenso refrattario, FE < 35%, QRS > 120 ms e di cui il 17% con fibrillazione atriale) invece hanno dimostrato un miglioramento cronico anche nei pazienti con QRS di base < 150 ms come pure nei pazienti con fibrillazione atriale, quindi la durata del QRS non sembrerebbe influenzare il grado di miglioramento ottenibile col pacing biventricolare; come pure sembra evincersi in altri lavori¹¹, che il miglioramento emodinamico ottenuto con la stimolazione biventricolare non è legato esclusivamente al restringimento del QRS. Tali dati fanno ipotizzare che forse siano più importanti i parametri di attivazione o meglio particolari sequenze di attivazione delle varie regioni miocardiche, rispetto alla durata del QRS; quindi probabilmente a tali aspetti bisognerà rivolgere gli sforzi della ricerca al fine di ottenere i più grandi vantaggi da tali procedure. Infine, come emerso da altri lavori^{21,22}, anche dai dati InSync il beneficio emodinamico del pacing biventricolare sembrerebbe indipendente dal ritmo esistente in atrio (ritmo sinusale o fibrillazione atriale).

Dati attualmente disponibili di efficacia clinica

Da quanto finora esposto, appare evidente che l'attivazione sincrona di entrambi i ventricoli comporta un beneficio emodinamico nei pazienti con ritardo consistente dell'attivazione ventricolare. Rimane comunque ancora da stabilire se il miglioramento emodinamico si traduca in un miglioramento clinico a lungo termine ed in un effettivo rallentamento della progressione dello scompenso cardiaco con riduzione della mortalità. Cominciano a venire divulgati i risultati dei primi studi sulle osservazioni in termini di beneficio clinico, mentre ancora non si dispone dei dati sull'effetto che questo tipo di procedura comporta sulla sopravvivenza. Dai dati sperimentali sul maggior beneficio emodinamico, i criteri di inclusione più comunemente adottati nei diversi trial in corso sono:

- lo scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV) che rimane tale nonostante terapia medica ottimizzata;
- FE \leq 35%;
- durata del QRS \geq 150 ms;
- diametro diastolico del ventricolo sinistro $>$ 60 mm;
- presenza di insufficienza mitralica telediastolica.

I pazienti arruolati negli studi non devono avere necessità di stimolazione elettrica per indicazioni convenzionali. Nei diversi studi, i parametri clinici più utilizzati sono il test dei 6 min, il consumo di ossigeno di picco, la valutazione della classe funzionale, il questionario sulla qualità di vita (Minnesota Living with Heart Failure), necessità di ospedalizzazione durante il follow-up, mortalità come endpoint isolato o associato. A questi parametri se ne aggiungono altri strumentali, come le variazioni elettrocardiografiche, della variabilità della frequenza cardiaca, ecocardiografiche ed emodinamiche ed altre di laboratorio, più o meno sofisticate, come il dosaggio del peptide natriuretico cerebrale, delle catecolamine e delle citochine plasmatiche. I principali trial che si sono occupati o si stanno occupando del problema sono elencati in tabella I^{19,23-31}.

Alcuni trial si pongono come obiettivo anche quello di verificare il ruolo dell'associazione con il defibrillatore impiantabile. L'unico studio che ha pubblicato i risultati completi finora è stato il MUSTIC²⁵. Questo stu-

dio in cieco singolo, randomizzato e controllato con crossover ha confrontato periodi di stimolazione on/off in 48 pazienti con caratteristiche idonee all'impianto di pacemaker atrio-biventricolare. L'endpoint primario era la distanza percorsa in 6 min; quelli secondari la qualità di vita, il consumo di ossigeno di picco, le ospedalizzazioni correlate a scompenso cardiaco, la preferenza del paziente per il tipo di trattamento (attivo/non attivo) e la mortalità. La distanza media percorsa in 6 min era superiore del 23% con la stimolazione "on" ($p < 0.001$), il punteggio per la qualità di vita migliorava del 32% ($p < 0.001$), il consumo di ossigeno di picco aumentava dell'8% ($p < 0.003$), le ospedalizzazioni da scompenso cardiaco diminuivano di due terzi ($p < 0.05$) e la modalità attiva di stimolazione era soggettivamente preferita dall'85% dei pazienti ($p < 0.001$).

Tra i vari rapporti, finali o parziali, a tutt'oggi sono circa 900 i pazienti su cui si possono fare delle riflessioni (ma non trarre delle conclusioni).

I diversi studi hanno generalmente dimostrato che la resincronizzazione cardiaca può migliorare i sintomi e la capacità funzionale. Comunque, i follow-up sono stati relativamente brevi e non è ancora chiaro se siano influenzati la mortalità o gli eventi avversi più gravi. Finora, si è osservato un numero di morti pressoché simile tra i pazienti randomizzati a resincronizzazione o controllo.

Indicazioni attuali alla terapia di resincronizzazione e selezione dei pazienti

Da quanto finora esposto emerge che i dati a nostra disposizione sono ancora troppo pochi per raccomandare un uso allargato della terapia di resincronizzazione, ed un invito alla prudenza viene anche dalle linee guida sullo scompenso cardiaco della Società Europea di Cardiologia pubblicate di recente³².

L'invito delle Società Scientifiche, attualmente, è quello di cercare di non trattare i pazienti al di fuori dei trial clinici randomizzati, che prevedono comunque tutti una precedente ottimizzazione della terapia medica. Al di fuori dei trial, qualora si decida di seguire questo tipo di terapia, è in ogni caso necessario che il paziente sia stato sottoposto a trattamento medico adeguato, ovvero a quegli schemi di cura che, nei trial, hanno dimostrato di migliorare qualità di vita e sopravvivenza. I pazienti, pertanto, devono essere stati preventivamente trattati con ACE-inibitori o, in alternativa, con inibitori recettoriali dell'angiotensina II, con antialdosteronici e betabloccanti, a cui si deve rinunciare solo per manifesta intolleranza e controindicazione. Sono pertanto da non incoraggiare, per il momento, le indicazioni "non convenzionali", ovvero quelle che non sono descritte nei disegni dei trial, come, ad esempio, quando coesiste fibrillazione atriale. In ogni caso, è auspicabile che tutti gli impianti, all'interno o all'esterno dei trial, siano tenuti in registri nazionali ed internazionali e che i dati

Tabella I. Trial con pacing biventricolare.

Trial con endpoint clinici	
Mortalità esclusa	Mortalità inclusa
PATH-CHF I ¹⁹	CARE-HF ²⁹
VIGOR CHF ²³	COMPANION ³⁰
PATH-CHF II ²⁴	SCD-HeFT ³¹
MUSTIC ²⁵	
MIRACLE ²⁶	
PACMAN ²⁷	
CONTAK-CD ²⁸	

di follow-up vengano messi a disposizione delle Società Scientifiche.

L'impianto del pacemaker biventricolare presenta dei limiti, quali difficoltà tecniche all'impianto, come l'incannulamento del seno coronarico e l'avanzamento dell'elettrodo nei piccoli rami venosi, non sempre idonei al posizionamento degli elettrodi attualmente disponibili, o la difficoltà a trovare soglie ottimali di stimolazione attraverso il sistema venoso, il che rende l'impianto eseguibile, anche in Centri con larga esperienza, in non più dell'85-90% dei casi. Problema ancora maggiore è la variabilità anatomica interindividuale della vascolarizzazione venosa cardiaca, che limita la scelta del punto di stimolazione, che può non essere il punto più idoneo, cioè quello attivato più tardivamente; in questi casi può essere presa in considerazione una stimolazione biventricolare epicardica con approccio cardiocirurgico mini-invasivo. È auspicabile, quindi, un veloce miglioramento dei materiali e delle tecnologie utilizzate.

Inoltre, i device attualmente disponibili, soprattutto quelli associati a defibrillatore, sono particolarmente costosi, per cui un uso allargato è ancora da ritenere difficilmente proponibile.

Se ci si attiene ai criteri di selezione indicati nei trial, è probabile che in Europa, per una popolazione di 6.5 milioni di pazienti con scompenso cardiaco, circa il 30% (1 950 000) abbiano un blocco completo di branca sinistra. Circa il 30% di questi pazienti (pari a un 10% del totale) sono in classe NYHA III-IV e potrebbero idealmente giovare di terapia di resincronizzazione. Quanti di questi pazienti siano in ritmo sinusale non è noto, come pure quanti pazienti siano da considerare realmente refrattari alla terapia medica.

Se ci rivolgiamo al database della rete ANMCO IN-CHF, i pazienti con scompenso cardiaco che rispondono alle caratteristiche indicate nei trial sono circa il 5% del totale, che corrisponde alla sottrazione dal calcolo europeo del 10% di quelli in fibrillazione atriale o non trattati adeguatamente. È verosimile che siano il 3-5% dei pazienti quelli che attualmente possono rientrare nei criteri per i quali oggi è dimostrato qualche beneficio dalla terapia di resincronizzazione.

La strada per capire, pertanto, è da considerare ancora lunga e purtroppo non esistono scorciatoie rispetto a quelle dell'evidenza derivante dai trial clinici.

Riassunto

Il presupposto fisiopatologico della terapia di resincronizzazione cardiaca è rappresentato dalla dissincronia di contrazione ventricolare in presenza di blocco di branca sinistra, il cui frequente riscontro in pazienti con cardiomiopatia dilatativa costituisce un fattore prognosticamente sfavorevole. Una terapia elettrica che si dimostri capace di ristabilire la giusta sequenza di sincronizzazione dell'attivazione ventricolare comporta la

possibilità di un consistente miglioramento emodinamico e, di conseguenza, clinico. In effetti il pacing biventricolare o della parete libera del ventricolo sinistro ha dimostrato in studi a breve o lungo termine, di migliorare la funzione sistolica, di ridurre i diametri ventricolari e l'attività adrenergica ed in alcuni studi a lungo termine ha determinato risultati favorevoli su endpoint surrogati quali capacità funzionale, qualità di vita e riospedalizzazioni. La variabile più importante per prevedere il successo emodinamico in acuto nella maggioranza degli studi era la larghezza del QRS (≥ 150 ms) mentre i dati del registro InSync hanno dimostrato un miglioramento anche nei pazienti con QRS < 150 ms come pure nei pazienti con fibrillazione atriale, il che fa ipotizzare che forse siano più importanti particolari sequenze di attivazione delle varie regioni miocardiche, rispetto alla durata del QRS. I criteri di inclusione più comunemente adottati nei trial pubblicati o in corso sono, oltre alla durata del QRS, scompenso cardiaco avanzato (classe funzionale NYHA III-IV) in terapia medica ottimizzata; frazione di eiezione $\leq 35\%$; diametro diastolico del ventricolo sinistro > 60 mm; presenza di insufficienza mitralica telediastolica; non indicazione a stimolazione elettrica per indicazioni convenzionali. Mentre cominciano ad essere divulgati i risultati dei primi studi che mostrano significativi benefici clinici, non sappiamo ancora se tutto ciò si traduca in miglioramenti a lungo termine ed in un rallentamento della progressione dello scompenso cardiaco con riduzione di mortalità. In attesa che studi di maggiori dimensioni chiariscano tali quesiti, ci sembra che tale terapia oggi possa essere prudenzialmente impiegata, anche in accordo con le linee guida della Società Europea di Cardiologia in pazienti selezionati sulla base dei criteri di inclusione sopradescritti.

Parole chiave: Dissincronia; Insufficienza cardiaca cronica; Terapia di resincronizzazione.

Bibliografia

1. Shoeller R, Andresen D, Buttner P, Oezcelik K, Vey G, Schroder R. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 720-6.
2. Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI, et al. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 276-83.
3. Kelly TL, Cremonesi R, Nielsen C, Shabetai R. Prediction of outcome in late stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990; 119: 1111-21.
4. Shanin W, Francis D, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 70: 171-8.
5. Xiao HB, Brecker SD, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992; 68: 403-7.
6. Massie BM. Fifteen years of heart-failure trials: what have we learned? *Lancet* 1998; 352 (Suppl 1): S129-S133.
7. Hochleitner M, Hortnagel H, Ng CK, Gschneitner F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in

- drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 198-202.
8. Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenqvist M. Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 919-23.
 9. Buckingham TA, Candinas R, Schlapfer J, et al. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing at differing sites in the right ventricle individually and simultaneously. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 909-15.
 10. Brecker SJD, Gibson DG. What is the role of pacing in dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 1996; 17: 819-24.
 11. 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.
 12. Aloiso C, Leclercq C, Victor C, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1417-21.
 13. Xiao HB, Roy C, Gibson DG. Nature of ventricular activation in patients with dilated cardiomyopathy. Evidence for bilateral bundle branch block. *Br Heart J* 1994; 72: 167-74.
 14. Bakker PF, Meijburg H, De Journe N, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 820.
 15. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17 (Part 2): 1974-9.
 16. Ritter P, Cazeau S, Mundler O, et al. Modifications of ventricular activation sequences during biventricular pacing in end-stage congestive heart failure. (abstr) *European Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology* 1996; 6: 139.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al, on behalf of the PATH-CHF Study Group. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study: rationale, design and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83: 130D-135D.
 20. Zardini M, Tritto M, Salerno JA, et al. The InSync Italian Registry: analysis of clinical outcome and considerations on the selection of candidates to left ventricular resynchronization. *Eur Heart J Suppl* 2000; 2 (Suppl J): J16-J22.
 21. Etienne Y, Mansourati J, Gilard M, et al. Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1138-40.
 22. Leclercq C, Alonso C, Victor F, et al. Long-term results of permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: comparison of patients with stable sinus rhythm and chronic atrial fibrillation. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 635.
 23. Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J, et al, for the VIGOR CHF and VENTAK CHF Investigators. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials. *Am J Cardiol* 1999; 83: 120D-123D.
 24. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, et al. Pacing therapies in congestive heart failure II study. *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl 1): K138-K143.
 25. 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.
 26. Abraham WT. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *J Card Fail* 2000; 4: 369-80.
 27. PACMAN. Rationale and design. *Eur Heart J* 2002, in press.
 28. Thackray S, Coletta A, Jones P, Dunn A, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 491-4.
 29. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, on behalf of the CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 481-9.
 30. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) Trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail* 2001; 6: 276-85.
 31. Bardy GH, Mark DB, et al, for the SCD-HeFT Pilot Investigators. SCD-HeFT Interim publication of results. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20 (II): 1148.
 32. Remme WJ, Swedberg W, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.