

# Il rimodellamento del ventricolo sinistro

Pantaleo Giannuzzi, Ermanno Eleuteri

*Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico, Veruno (NO)*

**Key words:**  
Echocardiography;  
Myocardial infarction;  
Remodeling.

Left ventricular remodeling is a frequent and unfavorable evolution of both ischemic and non-ischemic dilative cardiomyopathy with a significant reduction in left ventricular systolic and diastolic performance. By the term "remodeling" we refer to a variety of alterations in left ventricular morphology and volume; while patients with non-ischemic cardiomyopathy frequently show global and quite homogeneous enlargement of the left ventricle, transmural myocardial infarctions can be followed initially by regional expansion and only in a second stage by a global increase in ventricular size.

Cardiologists have a number of therapeutic options from which to choose: ACE-inhibitors and probably angiotensin II antagonists can contrast the unfavorable progression of the phenomenon, while beta-blockers such as metoprolol and carvedilol probably can reverse the process. In addition, moderate exercise training not only produces no detrimental effects on infarct size or left ventricular topography, but can prevent the progression of left ventricular dysfunction and its attendant morbidity and mortality in selected populations.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (10): 1281-1288)

Ricevuto il 21 giugno 2000; accettato il 12 luglio 2000.

*Per la corrispondenza:*

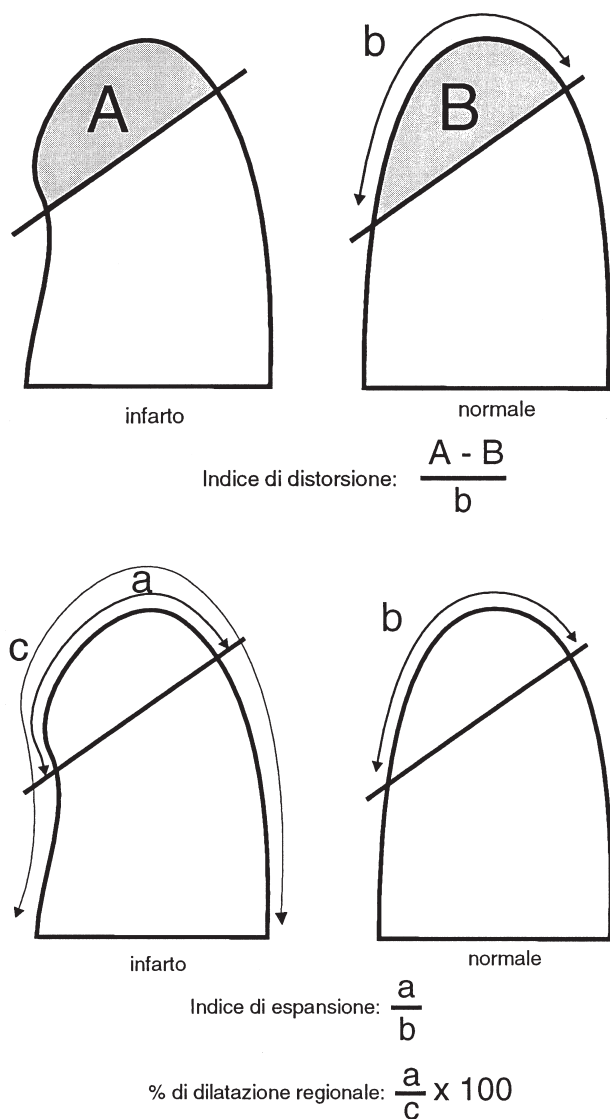
Dr. Ermanno Eleuteri

*Divisione di Cardiologia  
Fondazione Salvatore  
Maugeri, IRCCS  
Via per Revislate, 13  
28010 Veruno (NO)*

Il processo di "rimodellamento" è alla base della natura progressiva dell'insufficienza cardiaca; esso si realizza attraverso un incremento dei volumi cavitari prevalentemente del ventricolo sinistro accompagnato da modificazioni della geometria del ventricolo stesso. All'origine del fenomeno vi è un'estrema varietà di stimoli fisiopatologici, accomunati dalla capacità di agire negativamente sulla funzione contrattile miocardica globale. Schematicamente, possiamo distinguere processi patologici che agiscono in modo continuativo (cardiopatía dilatativa a genesi ischemica senza evidenza di necrosi, idiopatica, infettiva, da sovraccarico pressorio e/o di volume), o in forma di singolo ed isolato insulto iniziale (infarto miocardico). A fronte di numerose similitudini nelle fasi avanzate, legate alle modificazioni neuroormonali e alle conseguenze emodinamiche con esito in ingrandimento, ipertrofia e dilatazione ventricolare, l'evento patologico all'origine del processo di rimodellamento assume in effetti una certa importanza nel determinare il tipo di alterazioni a livello istologico, ma anche la morfologia globale del ventricolo, oltre alla risposta alla terapia e alla prognosi. In linea generale, la cardiopatía ischemica è responsabile di distorsioni anche grossolane (ad esempio aneurismi postinfartuali) del ventricolo sinistro, con riduzioni di-

strettuali degli spessori parietali, anche estese, spesso facilmente riconducibili per le caratteristiche di ecogenicità e di asinergia a esiti infartuali. Nel caso di agenti eziologici differenti (valvulopatie, cardiomiopatie, ecc.), il processo di rimodellamento assume caratteri di maggiore omogeneità, con distribuzione delle alterazioni di cinetica meno circoscritte e non classicamente riconducibili a territori di particolare pertinenza coronarica. Tipicamente una percentuale di pazienti appartenenti a quest'ultima categoria presentano morfologie ventricolari deformate più spiccatamente in senso sferico (Fig. 1); questa particolare forma di rimodellamento è associata a valori più bassi di frazione di eiezione, ad una maggiore propensione allo scompenso e ad una peggiore tolleranza all'esercizio dinamico<sup>1</sup>. Tra le ragioni dell'aumento di incidenza di scompenso tra i pazienti con rimodellamento ventricolare di tipo sferico vi sarebbe un'elevata incidenza di insufficienza mitralica emodinamicamente significativa.

L'ecocardiografia ha dunque un ruolo di primo piano nello studio e nella monitoraggio del paziente con rimodellamento ventricolare sinistro, fornendo dati affidabili e ripetibili in termini di dimensioni e funzione ventricolare globale e segmentaria, oltre alla stima non invasiva delle pressioni del piccolo circolo.



**Figura 1.** Indici di espansione, dilatazione e distorsione regionale del ventricolo sinistro.

### Il rimodellamento nella cardiopatia dilatativa non ischemica

Mentre per i pazienti con scompenso cardiaco post-infartuale è relativamente facile stabilire la successione di eventi che hanno condotto all'insufficienza e alla dilatazione cardiaca, nel caso di patologie non ischemiche è possibile effettuare solo congetture sull'origine e sulla progressione del danno miocardico. Alla fine, i due meccanismi principali chiamati in causa sono la perdita di miociti e/o l'alterata funzione contrattile delle miocellule stesse. La morte cellulare può avvenire in due modi: necrosi e apoptosi. La prima si realizza nel corso di processi patologici di tipo catastrofico, come flogosi severa, ischemia grave e prolungata, ecc., ed è accompagnata dal rilascio di sostanze in grado di indurre infiltrati di cellule polimorfonucleate. Un esempio di necrosi è rappresentato dalla necrosi focale a bande di contrazione, legata ad

accumulo di calcio. L'apoptosi<sup>2</sup> non è altro che il modo naturale con cui le cellule muoiono e vengono fagocitate, senza evidenza di risposta infiammatoria: è una sorta di "morte programmata", nel nostro caso delle miocellule, che si verifica nei cuori di pazienti scompensati e nel corso della normale fase di invecchiamento. Nel frattempo, sotto l'effetto di stimoli proliferativi quali catecolamine plasmatiche, angiotensina II, fattori di crescita ed agenti ad azione mitogena prodotti in risposta all'aumentato stress meccanico, si verifica ipertrofia delle miocellule rimanenti, accompagnata da espressioni geniche alterate che concorrono al determinismo della disfunzione contrattile. In effetti tutti i neuroormoni dotati di effetti emodinamicamente significativi posseggono vie di stimolo alla crescita cellulare. Il pattern di accrescimento dei miociti di un cuore insufficiente è rappresentato dalla replicazione in serie di unità contrattili addizionali, con lieve ipertrofia eccentrica. Altri tipi cellulari, in particolare i fibroblasti, contribuiscono in modo significativo al fenomeno di rimodellamento, tramite aumento della fibrosi interstiziale e conseguente ulteriore riduzione della densità capillare, aumento della distanza di diffusione dell'ossigeno, maggiore rigidità strutturale.

Le alterazioni dell'espressione genica possono contribuire a modificazioni del fenotipo del miocardio ventricolare attraverso tre meccanismi<sup>3</sup>, ovvero: difetti di singoli geni, variazioni polimorfe di geni modulatori (ad esempio gene dell'enzima di conversione dell'angiotensina), alterata espressione, per così dire di tipo maladattativo, di geni "normali" che codificano per proteine coinvolte nella regolazione della funzione contrattile. Le modificazioni dell'espressione genica nel cuore insufficiente possono a loro volta alterare la funzione contrattile miocitaria sia intrinseca che estrinseca. La prima comprende meccanismi responsabili di contrazione e rilascio in condizioni basali e di riposo (contrazione e rilasciamento del cuore in assenza di influenze estrinseche, come neurotrasmettitori od ormoni). La seconda è invece una funzione modulata, in quanto comprende meccanismi che consentono al cuore di aumentare o diminuire rapidamente la sua performance (da 2 a 10 volte) in risposta a vari stimoli fisiologici o fisici; è insomma la stimolazione o l'inibizione della funzione contrattile da parte di sostanze quali neurotrasmettitori, citochine, sostanze autocrine/paracrine, ormoni.

Nei cuori di pazienti deceduti per scompenso è stata documentata una riduzione dell'attività dell'ATPasi miosinica, coerentemente con il dato di ridotta produzione di proteine miofibrillari; la riduzione della velocità di accorciamento delle fibre miocardiche che ne consegue, il prolungamento della durata della contrazione e il rallentamento del rilasciamento, pur mantenendosi almeno inizialmente la forza di contrazione, rappresentano forme di adattamento al carico senza rappresentare necessariamente una causa di scompen-

so sistolico, ma contribuendo al deterioramento della fase di rilasciamento (disfunzione diastolica). Altre alterazioni potenzialmente responsabili di diminuita funzione contrattile sono rappresentate dalle alterazioni dell'espressione di proteine regolatorie e soprattutto dalle modificazioni del trasporto cellulare del calcio.

L'aumentata iniezione di catecolamine, in particolare della noradrenalina, viene chiamata in causa per molti dei processi all'origine del rimodellamento ventricolare, quali sviluppo di ipertrofia, neoespressione di geni fetali, apoptosi, attivazione della crescita dei fibroblasti e della sintesi proteica<sup>4</sup>. L'aumento cronico dell'attività adrenergica produrrebbe due ordini di conseguenze: desensibilizzazione dei segnali di traduzione e trasmissione dello stimolo, ed effetti biologici negativi sui miociti<sup>5</sup> (sulla base di queste si fondano parte dei principi di terapia con agenti betabloccanti nel paziente con disfunzione ventricolare sinistra). Infine, una serie di citochine infiammatorie sono in grado di influenzare sia il rimodellamento che lo scompenso cardiaco attraverso vari meccanismi, comprendenti ancora espressione genica di tipo fetale, incremento patologico della produzione di ossido nitrico nel miocardio e apoptosi.

### Il rimodellamento ventricolare postinfartuale

L'infarto miocardico, soprattutto se transmurale ed esteso ad una quota rilevante del muscolo cardiaco, può produrre gravi alterazioni della topografia ventricolare sia nelle zone interessate dalla necrosi sia in quelle remote. L'espansione è una complicanza relativamente frequente dell'infarto miocardico, presente all'autopsia in circa il 40% dei pazienti con singolo evento infartuale<sup>6,7</sup>, e definita come "una dilatazione ed un assottigliamento acuti dell'area di infarto non spiegabili con una ulteriore necrosi miocardica"<sup>8</sup>. Netamente distinta dall'estensione dell'infarto, evento in genere tardivo e prodotto da un'ulteriore necrosi miocardica, l'espansione esclude nuove lesioni tissutali: essa è piuttosto un'alterazione della topografia ventricolare, che attraverso l'assottigliamento e l'allungamento sproporzionato del segmento infartuato conduce ad un aumento della superficie del ventricolo interessata dalla necrosi. Nella fase acuta, infatti, la regione infartuata è interessata da edema e infiammazione, cui fa seguito una fase prolungata di proliferazione fibroblastica e di deposizione di collagene, con conseguente formazione della cicatrice infartuale. Il processo si realizza in un periodo di tempo che varia da poche settimane ad alcuni mesi, a seconda della specie animale. Prima e durante il periodo di riassorbimento del tessuto necrotico, e prima che inizi la deposizione di fibre collagene e l'incremento delle forze di tensione, la regione infartuata può assottigliarsi ed allungarsi. L'esame istologico delle zone di espansio-

ne rivela che la riduzione di spessore è dovuta allo scorrimento tra i vari fasci muscolari, che ha come conseguenza la riduzione del numero di miociti attraverso la regione infartuata. Nel corso del processo cicatriziale, cellule appartenenti al tessuto connettivo penetrano nel compartimento miocitario e mettono in connessione le fibre dei miociti danneggiati, opponendosi così all'ulteriore stiramento. L'espansione si osserva più di frequente nei pazienti con infarto transmurale esteso; questi sono i più esposti al rischio di sviluppare complicanze quali scompenso, formazione di aneurisma, e probabilmente rottura di cuore. L'infarto in sede anteroapicale è maggiormente a rischio di espansione; questa regione è particolarmente vulnerabile in quanto caratterizzata da minore spessore e da una maggiore curvatura<sup>9</sup>: ogni alterazione strutturale e morfologica è seguita quindi da un aumento più consistente delle forze di deformazione a livello apicale rispetto alle altre regioni del ventricolo<sup>10</sup>.

### Applicazione della metodica ecocardiografica allo studio del rimodellamento ventricolare

All'indagine ecocardiografica l'espansione è riconoscibile come una distorsione della morfologia ventricolare, conseguenza dell'allungamento della regione non contrattile, non associata ad un rialzo dei valori enzimatici indicativi di necrosi miocardica. Dal punto di vista operativo, la sezione in asse corto a livello dei muscoli papillari può essere usata per valutare la lunghezza dei segmenti anteriore e posteriore. I diametri del ventricolo sinistro sono facilmente misurabili e spesso sono utilizzati in sostituzione delle valutazioni volumetriche per lo studio delle situazioni di sovraccarico e/o di rimodellamento. Tuttavia ogni inferenza sulle dimensioni complessive del ventricolo è gravata da un rischio significativo di errori anche grossolani<sup>11</sup>. In effetti è soprattutto dalle sezioni apicali in 4 camere, 2 camere e 3 camere con aorta che si riesce ad ottenere una migliore definizione della morfologia ventricolare. Lo studio delle sezioni apicali consente di effettuare una valutazione accurata ed estremamente precisa delle dimensioni globali della camera ventricolare, della cinetica e delle caratteristiche ultrasonore regionali. A tale proposito, la suddivisione del ventricolo sinistro in 16 segmenti è quella maggiormente seguita; in senso radiale si distinguono infatti il setto interventricolare, diviso in un versante anteriore ed uno posteriore, e quattro pareti libere, denominate inferiore, inferolaterale, anterolaterale (o laterale vera) e anteriore. In senso longitudinale si identificano: segmento basale, medio e apicale; i segmenti apicali inferolaterale e anterolaterale confluiscono in una regione unica, e altrettanto quelli settali anteriore e posteriore.

A rigor di termini, si verifica espansione quando il segmento acinetico o discinetico supera il limite superiore accettato per i soggetti di controllo. Per definizio-

ne viene considerato dilatato un segmento la cui area in diastole superi di 2 deviazioni standard la media delle aree del corrispondente segmento nella popolazione normale. È possibile anche descrivere la dilatazione e la distorsione regionale mediante semplici formule matematiche (Fig. 2); possiamo parlare di:

- estensione della dilatazione regionale (lunghezza dei segmenti dilatati) assoluta e in percentuale rispetto al perimetro totale della sezione ventricolare;
- indice di espansione, ossia il rapporto tra la lunghezza dei segmenti asinergici e la lunghezza dei segmenti corrispondenti nella popolazione normale;
- indice di distorsione dei segmenti dilatati, derivante dal rapporto tra: (area dei segmenti dilatati del paziente - area dei segmenti corrispondenti nella popolazione normale)/lunghezza dei corrispondenti segmenti nella popolazione normale.

In realtà queste ed altre formule risultano utili soprattutto nel corso di studi che prevedano l'analisi automatica della cinetica e del profilo ventricolare; più laboriosa l'applicabilità nella pratica clinica quotidiana.

L'aneurisma ventricolare consiste nella dilatazione di una regione del ventricolo costituita da tessuto cicatriziale, o comunque non contrattile, e di spessore ridotto<sup>12</sup>, e può essere considerato come una forma estrema di espansione, in cui la regione interessata si è talmente assottigliata da non essere in grado di conservare l'integrità della parete prima che inizi il deposito di collagene e la formazione della cicatrice. Si tratta dunque di una regione ben definibile in termini di dimensioni, caratterizzata dall'assenza di perfusione coronarica e da un chiaro "rigonfiamento" sisto-diastolico. La presenza di aneurisma si correla ad una maggiore morbilità e mortalità. La prevalenza dell'aneurisma del ventricolo sinistro in sede autoptica varia tra il 3.5-5%<sup>13</sup>, mentre è nettamente più elevata quella rilevata *in vivo* con metodiche invasive e non: con ecocardiografia e indagini nucleari è di circa il 22-35% nella fase precoce dell'infarto<sup>14</sup>; nello studio CASS<sup>15</sup> viene descritta

con angiografia la presenza di aneurisma del ventricolo sinistro nel 7.6% dei 15 000 soggetti esaminati. Questa discrepanza è spiegabile con l'estrema eterogeneità delle definizioni di aneurisma del ventricolo sinistro: dal punto di vista anatomico-patologico viene posta particolare enfasi sulla peculiarità della sporgenza circoscritta dal profilo esterno del cuore, associata all'assottigliamento con prevalenza di tessuto fibroso. I cardiocirurghi definiscono invece aneurisma del ventricolo sinistro ogni dilatazione del ventricolo sinistro di forma saccata, o regione a/discinetica, con assottigliamento miocardico per la presenza di cicatrice e conseguente perdita della trabecolatura caratteristica dell'endocardio. Parallelamente a quanto detto per l'espansione, l'aneurisma del ventricolo sinistro è una complicanza che interessa prevalentemente gli infarti anteriori: l'85% degli aneurismi del ventricolo sinistro infatti sono localizzati a livello apicale o anteroseptale e solo il 5-10% in sede inferoposteriore, vicini alla base del cuore, o coinvolgono la parete laterale<sup>16</sup>. Nella maggior parte dei casi gli infarti complicati da aneurisma del ventricolo sinistro originano dall'occlusione della coronaria discendente anteriore in assenza di un adeguato circolo collaterale. La presenza di ipertensione arteriosa predispone all'espansione infartuale, promuovendo in seguito la formazione dell'aneurisma; un'azione sfavorevole è riconosciuta anche ai farmaci antinfiammatori, steroidei e non steroidei: verrebbe infatti contrastata la reazione pericardica tra pericardio viscerale ed epicardio nell'area interessata dalla necrosi<sup>17</sup>, con formazione di aderenze che tendono a rinforzare questa zona e a prevenire la formazione dell'aneurisma del ventricolo sinistro. Con la diffusione dell'uso dei farmaci trombolitici per il trattamento dell'infarto acuto, si è osservata una riduzione dell'incidenza di aneurisma del ventricolo sinistro come sequela dell'infarto miocardico acuto; la fibrinolisi in fase precoce, se seguita da riperfusione, ha come conseguenza la preservazione di una maggiore quantità di tessuto miocardico vitale e quindi una minore estensione della necrosi<sup>18</sup>. Un effetto positivo deriva comunque dal mantenimento della pervietà del vaso relativo alla necrosi, anche se la riapertura è avvenuta in una fase in cui non era più possibile evitare il danno miocardico<sup>19</sup>.

### Rimodellamento ventricolare e scompenso: un circolo vizioso

Le conseguenze del rimodellamento ventricolare sono deleterie: esso determina aumento dello stress parietale con conseguente incremento delle richieste metaboliche non supportate da neoangiogenesi, per cui si realizza una situazione di ischemia subendocardica cronica. L'eccesso di fibrosi, ottimo substrato per le aritmie, è responsabile di perdita di contrattilità con riduzione della densità capillare. Inoltre, poiché non necessariamente la dilatazione è in grado di ripristinare



Figura 2. Evidente rimodellamento in senso sferico del ventricolo sinistro, in paziente con cardiopatia dilatativa idiopatica.

un'adeguata gittata sistolica (superamento del meccanismo adattativo di Frank-Starling), e l'ipertrofia di ridurre in maniera adeguata lo stress parietale (determinato dalla legge di Laplace), le modificazioni strutturali tendono ad autopropagarsi realizzando un circolo vizioso. La sintesi di sarcomeri in serie con quelli preesistenti, lo slittamento di miofibrille e di fibre miocardiche con riordinamento dei fasci di miocellule lungo i piani di clivaggio che normalmente li separano, unitamente all'incremento della componente tissutale interstiziale, sono gli eventi che contribuiscono alla dilatazione ventricolare. Alla ridotta funzione di pompa e all'ipoperfusione tissutale fanno seguito una serie di modificazioni neuroormonali (attivazione del sistema nervoso simpatico, aumentata secrezione di catecolamine, attivazione del sistema renina-angiotensina), che entrano nei complessi meccanismi di adattamento acuto e cronico del paziente con scompenso cardiaco. Parte delle ripercussioni di questo nuovo stato metabolico sono state descritte in precedenza. Resta da fare un cenno particolare alle modificazioni organico-funzionali a carico dei beta-recettori: nello scompenso cardiaco cronico si rileva ridotta densità e cosiddetta *down-regulation* dei beta-1 (quest'ultima sarebbe proporzionale alla concentrazione di norepinefrina nel seno coronarico), mentre i beta-2, numericamente preservati, presentano disaccoppiamento dalla formazione di adenilato-ciclastasi, con conseguente risposta ridotta allo stimolo<sup>20</sup>.

### Interventi terapeutici

Allo stato attuale, il cardiologo dispone sostanzialmente di due grosse classi di farmaci in grado di contrastare il processo di rimodellamento ventricolare: gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ed i betabloccanti. Ad essi potrebbero aggiungersi gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, anche se i risultati degli studi condotti sinora sono piuttosto deludenti. Dubbia e non sostenuta da dati sperimentali e statistici inequivocabili l'utilità dei nitroderivati. La maggior parte delle indagini riportate in letteratura riguardano il processo di rimodellamento postinfartuale, ma in effetti dati positivi sono riportati anche nei pazienti con cardiopatia dilatativa idiopatica.

**Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.** Gli ACE-inibitori rappresentano la base del trattamento dei pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra da poco più di un decennio. Gli effetti positivi, dimostrati inizialmente con pochi principi attivi (captopril, enalapril), sembrano prerogativa anche di altre molecole in commercio appartenenti a questa classe; gli studi sulla prevenzione del rimodellamento postinfartuale fanno da controaltare ad evidenze cliniche di benefici anche nel lungo termine in termini di mortalità e morbilità<sup>5,21-25</sup>. Il captopril si è dimostrato in grado di

contrastare efficacemente la dilatazione postinfartuale del ventricolo sinistro, con conseguente miglioramento della prognosi<sup>26</sup>. Inoltre il captopril sarebbe in grado di prevenire la progressione della dilatazione ventricolare verso la forma sferica<sup>27</sup>. Secondo i dati ecocardiografici dello studio SOLVD<sup>28</sup> la somministrazione cronica di enalapril in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra è associata a significativa riduzione dei volumi telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro, e parallelo miglioramento della funzione sistolica. Più di recente il trial GISSI-3 ha mostrato come il trattamento precoce con l'ACE-inibitore lisinopril, condotto per 6 settimane dopo l'infarto, produce un'apprezzabile riduzione della mortalità e della disfunzione ventricolare. In questi pazienti si è rilevato un *trend* verso la riduzione del volume telediastolico rispetto al gruppo placebo a 6 mesi, con nuova dilatazione alla sospensione del trattamento, pur con volumi sempre inferiori rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il dato risulta particolarmente evidente nei pazienti con infarti maggiormente estesi, e l'associazione di nitroderivato avrebbe un effetto debolmente additivo<sup>29,30</sup>. Lo studio ha permesso inoltre di osservare una distribuzione temporale del fenomeno di rimodellamento (inteso come incremento del volume telediastolico  $\geq 25\%$ ), così da distinguere un sottogruppo con rimodellamento precoce (fase intraospedaliera: da 24-48 ore alla pre-dimissione) ed un altro con rimodellamento tardivo (dalla pre-dimissione a 6 mesi). È interessante notare come i pazienti appartenenti alla prima categoria mostrassero, dopo l'iniziale dilatazione, una sostanziale stabilità nel tempo in termini di frazione di eiezione. Al contrario, nei pazienti con dilatazione tardiva si rilevava una significativa riduzione della funzione sistolica a 6 mesi; il più potente predittore di dilatazione, sia precoce che tardiva, risultava comunque l'estensione dell'asinergia<sup>31</sup>.

Gli effetti favorevoli degli ACE-inibitori sarebbero da ricondursi non solo ad azioni di tipo meccanico-emodinamico (riduzione delle resistenze vascolari periferiche, del pre e del postcarico, riduzione dello stress parietale del ventricolo sinistro, ecc.), ma anche a positive ripercussioni sul sistema neuroormonale, quali una possibile riduzione dei livelli di angiotensina II a livello sistemico e cardiaco, e quindi minore stimolo alla crescita dei miociti e alla produzione di collagene ad opera dei fibroblasti, oltre ad una riduzione dei livelli circolanti di bradichinina. A tale proposito potrebbe inserirsi la possibilità di integrare (più che di sostituire) gli ACE-inibitori con gli inibitori dei recettori per l'angiotensina II; la produzione di angiotensina II mediata dalle chimasi, di cui è particolarmente ricco il miocardio, e che sfugge al controllo da parte degli ACE-inibitori, potrebbe essere efficacemente bloccata a livello recettoriale. Sinora gli effetti degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sono piuttosto deludenti rispetto alle aspettative: è possibile che l'associazione con ACE-inibitori sia più favorevole rispetto agli ACE-inibitori presi singolarmente nel prevenire il rimodella-

mento, tuttavia ulteriori e più precisi riscontri dovranno giungere dagli studi in corso.

**Betabloccanti.** Estremamente promettenti sono i dati provenienti dagli studi con i betabloccanti. È noto che alcune tra queste molecole sono in grado di migliorare significativamente la funzione sistolica di cuori insufficienti, a distanza di alcuni mesi dall'inizio dell'assunzione e comunque dietro accurata titrazione sino a dose massima programmata e/o tollerata. Questa osservazione clinica trova conferma a livello sperimentale: le alterazioni biologiche a carico dei miociti di cuori insufficienti sono reversibili in seguito a blocco dei beta-recettori<sup>32</sup>. Il metoprololo (previa graduale titrazione sino alla posologia di 100 mg/die) si è dimostrato in grado di indurre riduzione dei volumi e della massa del ventricolo sinistro in pazienti con cardiopatia dilatativa, con miglioramento della geometria ventricolare, seppure a scapito di un iniziale peggioramento della funzione sistolica<sup>33</sup>. Il meccanismo principale chiamato in causa per spiegare gli effetti positivi del metoprololo sarebbe quello di una *up-regulation* dei beta-recettori, in grado di ripristinare una risposta adeguata allo stimolo delle catecolamine endogene a livello cardiaco.

Anche il bucindololo presenterebbe un effetto di reversibilità della dilatazione ventricolare in pazienti con cardiopatia ischemica; al contrario non vengono descritte significative variazioni a carico della funzione contrattile<sup>34</sup>.

Ma i risultati sinora più promettenti provengono dagli studi sul carvedilolo<sup>35,36</sup>, betabloccante non selettivo con associate caratteristiche di vasodilatatore (attività alfa-1 bloccante). In particolare Doughty et al.<sup>35</sup> hanno dimostrato di recente una chiara riduzione dei volumi ventricolari, insieme ad un incremento della funzione sistolica, in una popolazione di 123 pazienti con scompenso cardiaco cronico arruolati in uno studio multicentrico. I pazienti sono stati valutati in basale, a 6 e 12 mesi dall'inizio della terapia (end-point: 50 mg/die o, in alternativa, massima dose tollerata), rilevandosi progressivo miglioramento dei parametri dimensionali e di funzione ventricolare sinistra nel corso del follow-up. I meccanismi all'origine di questi benefici effetti sono noti solo in parte: è stata inizialmente chiamata in causa la vasodilatazione indotta dal blocco dei recettori alfa-1, con conseguente riduzione di pre e postcarico (ma tale effetto sarebbe transitorio per sviluppo di *tolerance*). Più genericamente la semplice riduzione della frequenza cardiaca consentirebbe un migliore sfruttamento del meccanismo di Frank-Starling. La ridotta frequenza cardiaca indurrebbe prolungamento della fase attiva di rilasciamento diastolico; ciò si riflette in un maggiore *uptake* di calcio ioni intracellulari con maggiore disponibilità di ponti actina-miosina per la fase di contrazione. Sono chiamati in causa anche effetti protettivi nei confronti delle catecolamine in eccesso a livello dei miociti, e proprietà antiossidanti e antinfiammatorie della molecola stessa.

**Training fisico.** Più di recente è stata data enfasi ai risultati positivi di alcuni trial sugli effetti del training fisico nei pazienti con disfunzione ventricolare. In contrasto con quanto precedentemente riportato da altri autori<sup>37</sup>, è stato rilevato che, in pazienti con esiti di infarto anteriore e frazione di eiezione < 40%, un programma di allenamento adeguato si è dimostrato in grado di prevenire il processo di rimodellamento, pur senza effetti significativi sulla funzione sistolica o sulla riduzione dei volumi e la massa ventricolare sinistra. Lo studio EAMI (Exercise in Anterior Myocardial Infarction) è stato disegnato con lo scopo di verificare le eventuali ripercussioni di un programma di training della durata di 6 mesi su dimensioni ventricolari, funzione sistolica e rimodellamento ventricolare dopo infarto miocardico anteriore<sup>38</sup>. Alla scadenza del periodo di allenamento il gruppo sottoposto a training ha mostrato un quantomeno prevedibile miglioramento della tolleranza all'esercizio, senza variazioni a carico di dimensioni ventricolari, dilatazione regionale e indice di distorsione rispetto al gruppo controllo, pur rilevandosi una tendenza alla dilatazione nei pazienti con frazione di eiezione < 40%, comune peraltro ad entrambi i tipi di trattamento. Uno studio successivo, effettuato su un totale di 80 soggetti con funzione sistolica severamente ridotta<sup>39</sup>, ha documentato addirittura attenuazione del processo di rimodellamento, con lieve recupero di funzione dopo analogo periodo di training. Un'ulteriore documentazione degli effetti positivi del training fisico è stata riportata dallo studio ELVD-CHF<sup>40</sup>, in cui la popolazione era costituita da 90 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra severa (frazione di eiezione media  $25 \pm 4\%$ ) e scompenso cardiaco cronico. Anche in questo gruppo di soggetti, oltre a rilevarsi miglioramento della capacità lavorativa e del  $VO_2$  picco, si è riscontrato un effetto di attenuazione sul processo di dilatazione ventricolare. Per spiegare le favorevoli ripercussioni del training fisico sono chiamati in causa la riduzione della tensione parietale mediata dal noto effetto antiadrenergico dell'esercizio fisico regolare, sia una serie di favorevoli adattamenti del circolo coronarico, con miglioramento della perfusione miocardica. L'incremento del flusso ematico all'area infartuata, anche se tardivo, potrebbe condurre ad un recupero significativo di funzione regionale e globale. Infatti la presenza di ischemia residua postinfartuale dimostrata con metodica scintigrafica, sia di lieve che di severa entità, mentre non condiziona il rimodellamento ventricolare nei pazienti con normale funzione ventricolare, sembra invece giocare un ruolo sfavorevole nei pazienti con frazione di eiezione depressa.

Ovviamente l'applicazione di questi risultati nella routine clinica di tutti i giorni richiede una notevole esperienza nel campo della riabilitazione, ed un'attenta e coscienziosa selezione dei soggetti da trattare in base al rapporto tra il potenziale rischio ed i benefici che si intende ottenere.

## Riassunto

Il processo definito come “rimodellamento ventricolare” si realizza attraverso un progressivo incremento dei volumi cavitari del ventricolo sinistro, accompagnato da modificazioni della geometria globale e segmentaria della camera stessa. Il processo assume caratteristiche anche sensibilmente differenti a seconda dell'agente eziologico all'origine della cardiopatia. Alla progressiva dilatazione globale, con frequente avvicinamento alla forma sferica, tipico della cardiopatia dilatativa idiopatica, si contrappone l'espansione distrettuale del ventricolo colpito da infarto transmurale, seguito solo in un secondo tempo da incremento delle dimensioni dell'intera camera ventricolare. Una serie di comuni alterazioni emodinamiche, istologiche e neuroormonali sono comunque alla base del rimodellamento ventricolare.

Dal punto di vista terapeutico il cardiologo dispone di alcuni presidi farmacologici, rappresentati in sostanza da farmaci ACE-inibitori, da alcuni betabloccanti e probabilmente da antagonisti dell'angiotensina II. È dimostrata la capacità di contrastare e bloccare la dilatazione da parte degli ACE-inibitori, mentre per i betabloccanti è documentato anche un effetto di reversibilità del processo. Infine, anche il training fisico, attraverso una serie di meccanismi emodinamici e neuroormonali, è in grado di produrre effetti positivi, ma su popolazioni accuratamente selezionate.

*Parole chiave:* Ecocardiografia; Infarto miocardico; Rimodellamento.

## Bibliografia

1. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2953-61.
2. Bristow MR. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. *Lancet* 1998; 352 (Suppl I): I8-I14.
3. Colucci W. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* 1997; 80 (11A): 15L-25L.
4. Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80 (11A): 26L-40L.
5. Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA. Effects of left ventricular shape and captopril therapy on exercise capacity after anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1167-73.
6. Pirolo JS, Hutchins GM, Moore GW. Infarct expansion: pathologic analysis of 204 patients with a single myocardial infarct. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 349-54.
7. Zardini P, Golia G, Anselmi M, Castelli M. Ventricular remodeling and infarct expansion. *Am J Cardiol* 1993; 72: 98G-106G.
8. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: two-different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1127-32.
9. Eaton IW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979; 300: 57-62.
10. Burton AC. The importance of the shape and size of the heart. *Am Heart J* 1957; 54: 801-10.
11. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Rossi A, Bailey KR, Seward JB. Echocardiographic assessment of left ventricular remodeling: are left ventricular diameters suitable tools? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1534-41.
12. Friedman BM, Dunn MI. Postinfarction ventricular aneurysms. *Clin Cardiol* 1995; 18: 505-11.
13. Dubnow MH, Burchell HB, Titus JL. Post infarction ventricular aneurysm. A clinicomorphologic and echocardiographic study of 80 cases. *Am Heart J* 1965; 70: 753-60.
14. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Koolen JJ, Dunning AJ. Incidence, timing and prognostic value of left ventricular aneurysm formation after myocardial infarction: a prospective serial echocardiographic study of 158 patients. *Am J Cardiol* 1986; 57: 729-32.
15. Faxon DP, Ryan TJ, Davis KB, et al. Prognostic significance of angiographically documented left ventricular aneurysm: the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Am J Cardiol* 1982; 50: 157-64.
16. Ba'Albaki HA, Clements SD Jr. Left ventricular aneurysm: a review. *Clin Cardiol* 1989; 12: 5-13.
17. Toole JC, Silverman ME. Pericarditis of acute myocardial infarction. *Chest* 1975; 67: 647-53.
18. Simoons ML, Serruys PW, van der Brand M, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 717-28.
19. Jeremy RW, Hackworthy RA, Bautovitch G, Hutton BF, Harris PJ. Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 989-95.
20. Eichhorn EJ. Medical therapy of chronic heart failure. New insights into dilated cardiomyopathy. *Cardiol Clin* 1998; 16: 711-20.
21. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
22. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
23. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H, on behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study II. *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
24. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
25. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
26. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994; 89: 68-75.
27. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1136-44.

28. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiographic substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573-81.
29. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
30. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, et al. The prognostic value of predischARGE quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996; 17: 1646-56.
31. Giannuzzi P, Nicolosi GL. Nuovi concetti in tema di rimodellamento postinfartuale. *Cardiologia* 1997; 42 (Suppl 3): 491-3.
32. Tsutsui H, Spinale FG, Nagatsu M, et al. Effects of chronic beta-adrenergic blockade on the left ventricular and cardiocyte abnormalities of chronic canine mitral regurgitation. *J Clin Invest* 1994; 93: 2639-48.
33. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1154-61.
34. Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, et al. Beta-blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 2426-41.
35. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New-Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-6.
36. Lowes BD, Gill EA, Rodriguez-Larrain J, et al. Carvedilol is associated with a reversal of remodeling in chronic heart failure. (abstr) *Circulation* 1996; 94 (Suppl I): I407.
37. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 362-72.
38. Giannuzzi P, Tavazzi L, Temporelli PL, et al. Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: results of the Exercise in Anterior Myocardial Infarction (EAMI) trial. EAMI Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1821-9.
39. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation* 1995; 96: 1790-7.
40. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Balestroni G, Tavazzi L. Long-term exercise in patients with chronic heart failure: results of the ELVD-CHF (Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure) Trial. (abstr) *Circulation* 1997; 96: I-711.