

La differente patogenesi condiziona una strategia terapeutica diversa? Argomenti a favore

Maria Frigerio, Fabrizio Oliva

Cardiologia 2-Trapianti, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 39S-44S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Maria Frigerio
Cardiologia 2-Trapianti
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare
"A. De Gasperis"
A.O. Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: cardio2trapianti@ospedaleniguarda.it

Come è noto, l'insufficienza cardiaca è una sindrome (non una malattia) caratterizzata da una grande varietà di cause e da un ampio spettro di manifestazioni cliniche (dalla disfunzione asintomatica allo scompenso refrattario). L'insufficienza cardiaca ha una prevalenza crescente con l'aumentare dell'età, pertanto il numero dei pazienti affetti è aumentato negli ultimi anni ed è destinato a crescere ulteriormente, se si tiene conto dell'andamento dell'aspettativa di vita ad esempio nella popolazione italiana (Fig. 1). La pressione epidemiologica dell'insufficienza cardiaca nell'anziano e nel grande anziano rappresenta uno dei problemi principali della medicina contemporanea nelle società caratterizzate dal benessere economico. Negli ultimi 30 anni, si è profondamente modificata l'interpretazione fisiopatologica dell'insufficienza cardiaca, e si sono rese disponibili terapie farmacologiche efficaci per il suo trattamento cronico. Tuttavia, questi progressi hanno coinvolto un sottogruppo specifico di pazienti

con insufficienza cardiaca: soggetti di età media generalmente non avanzata, con prevalenza del sesso maschile e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, spesso di origine postinfartuale. Queste caratteristiche sono assai diverse da quelle dei pazienti anziani con insufficienza cardiaca, tra i quali aumentano la prevalenza di donne e di soggetti con funzione sistolica del ventricolo sinistro conservata o solo leggermente ridotta¹. Gli stessi anziani, inoltre, se così si definiscono i soggetti di età ≥ 65 anni, non costituiscono una popolazione omogenea. In rapporto alle diverse fasce di età si ritrovano pazienti con diverse caratteristiche, non solo riguardo alle manifestazioni di insufficienza cardiaca, ma anche riguardo alle comorbidità, alle abilità cognitive², e verosimilmente, alle aspettative in merito allo stile di vita. Alcune caratteristiche rilevate in una popolazione di 34 587 soggetti > 65 anni, ospedalizzati per scompenso cardiaco, suddivisi per quinquenni di età, sono descritte nella tabella I².

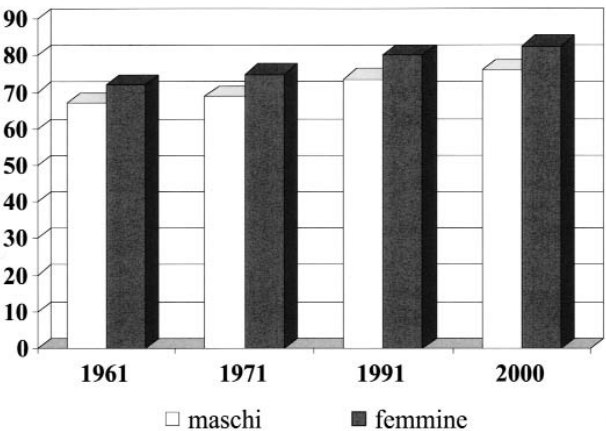


Figura 1. Variazione nel tempo dell'aspettativa di vita media alla nascita nella popolazione italiana.

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti anziani con insufficienza cardiaca in rapporto alle fasce di età².

	Età (anni)					p
	65-69	70-74	75-79	80-84	> 85	
Femmine	50	50	54	59	70	< 0.001
FE nota	69	67	65	62	53	< 0.001
FE media	37	38	39	39	42	< 0.001
Ipertensione	63	63	62	61	57	< 0.001
Coronaropatia	60	60	60	56	47	< 0.001
Diabete	54	48	44	34	25	< 0.001
BPCO	37	40	36	32	25	< 0.001
Demenza	2.6	3.6	6.7	11	16	< 0.001

I valori sono espressi in percentuale. BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; FE = frazione di eiezione.

La definizione dell’eziologia e della fisiopatologia è rilevante nelle scelte terapeutiche relative ai pazienti anziani con insufficienza cardiaca? Affermare di sì risponde, prima di tutto, a un principio logico che dovrebbe essere alla base di tutta la medicina, con pazienti di qualunque età: conoscere le cause ed i meccanismi delle malattie e delle loro manifestazioni cliniche è utile per decidere la terapia. Inoltre esistono, come vedremo, evidenze a sostegno di questa tesi, seppure per lo più indirette. Purtroppo, nel campo dell’insufficienza cardiaca, la disponibilità di un insieme di terapie efficaci e il peso economico-gestionale di questa condizione rischiano di portare ad un’eccessiva semplificazione del problema, non solo nei pazienti anziani. Le ricadute negative di questa supersemplificazione possono essere così riassunte:

- i trattamenti di documentata efficacia nei pazienti con insufficienza cardiaca del cosiddetto modello dilatativo-ipocinetico (cioè caratterizzata da dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro) vengono considerati indicati in tutti i pazienti con insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla causa di malattia, dal grado e dal tipo di disfunzione ventricolare, dall’interessamento del ventricolo destro;
- tra le raccomandazioni contenute nelle linee guida, viene posto l’accento sull’applicazione di quelle concernenti il trattamento, con minore se non scarsa attenzione a quelle concernenti l’inquadramento diagnostico;
- la riduzione delle ospedalizzazioni (e dei costi sanitari ad esse correlati) è uno degli obiettivi principali delle strategie gestionali dell’insufficienza cardiaca: nei soggetti anziani, vengono valorizzati gli elementi educazionali e di organizzazione assistenziale, sicuramente di grande importanza, con il rischio però di trascurare la definizione diagnostica e la personalizzazione della terapia.

Non stupisce dunque che l’impiego delle procedure diagnostiche nei pazienti con insufficienza cardiaca sia limitato, sia durante i ricoveri³⁻⁵ sia nel follow-up ambulatoriale¹, e che lo sia ancora di più nei pazienti anziani.

Gli anziani inoltre avrebbero bisogno di particolari attenzioni nella conduzione della terapia, evitando l’utilizzo di “pacchetti preconfezionati”: essi infatti sono più

esposti agli effetti indesiderati dei farmaci, sia per una maggiore fragilità intrinseca, sia per la maggiore frequenza di copatologie, sia per le maggiori difficoltà che incontrano nella gestione di una politerapia spesso complessa e nel riconoscimento precoce dei segni d’allarme.

Terapia farmacologica in rapporto all’eziopatogenesi

Per quanto riguarda l’interazione tra eziologia e terapia, si ricorda ad esempio che la terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico è indicata nei pazienti con cardiopatia ischemica, ma non trova indicazione specifica nei pazienti con disfunzione ventricolare di altra eziologia. Benché sia di uso abbastanza frequente la sua prescrizione anche nei pazienti con malattia idiopatica, va tenuto presente che il suo impiego espone al rischio di ulcera peptica e sanguinamento gastroenterico; inoltre, è tuttora discussa l’interazione tra acido acetilsalicilico e gli inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina (ACE-inibitori), largamente prescritti nei pazienti con insufficienza cardiaca⁶. Le statine trovano pure indicazione in prevenzione secondaria nei pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale⁷, ma il loro uso negli anziani dovrebbe essere cauto per minimizzare i rischi di rabdomiolisi e di insufficienza renale⁸.

Per quanto riguarda invece l’interazione tra fisiopatologia dell’insufficienza cardiaca e terapia, si possono fare i seguenti esempi:

- l’impiego dei diuretici può essere abbastanza “liberale” nei pazienti con quadro congestizio e dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, deve invece essere più cauto nei pazienti con frazione di eiezione (FE) conservata e volumi ventricolari normali o ridotti, per il rischio di ipovolemia e insufficienza renale conseguente alla relativa dipendenza dal precarico di questa condizione;
- gli ACE-inibitori trovano sicura indicazione nei pazienti con FE depressa, indipendentemente dall’età; assai più incerta è la loro indicazione nei pazienti con FE con-

servata. In un recente lavoro condotto su 438 pazienti anziani ricoverati per scompenso⁹, si è osservato che il 46% di questi aveva una FE $\geq 40\%$: questi pazienti avevano una minore mortalità rispetto a quelli con FE depressa (hazard ratio 0.67). L'impiego di ACE-inibitori si associava a una minore mortalità nei pazienti con FE $< 40\%$ (hazard ratio 0.61), ma non in quelli con FE $> 40\%$ (hazard ratio 0.96). Pertanto, si dovrebbe tener conto del profilo fisiopatologico dello scompenso (o della presenza di altre specifiche indicazioni per questa classe di farmaci) prima di somministrarli a soggetti anziani, specie ai grandi anziani, più esposti al rischio di ipotensione e iperkaliemia;

- l'impiego dei betabloccanti nei soggetti anziani è oggetto di studi randomizzati (ad esempio lo studio SENIOR con il nebivololo) e osservazionali (ad esempio lo studio BRING-UP 2 con il carvedilolo); è probabile ma non provato che i betabloccanti siano utili anche nei pazienti con FE non significativamente depressa (anche questo aspetto è preso in considerazione nello studio BRING-UP 2). Nell'esperienza clinica, si osserva che i pazienti con disfunzione ventricolare destra rilevante o prevalente sono maggiormente a rischio di effetti indesiderati (ipotensione, bassa portata) rispetto ai pazienti con disfunzione ventricolare sinistra pura. Anche per questo motivo l'inquadramento fisiopatologico dello scompenso è importante;

- infine, nell'anziano sono spesso presenti alterazioni valvolari su base degenerativa¹⁰; non sempre è facile, solamente sulla base dell'auscultazione e della valutazione obiettiva identificare e quantificare queste alterazioni. La loro ricaduta emodinamica e la loro interferenza con la terapia possono essere però rilevanti. Ad esempio, i pazienti con insufficienza mitralica significativa tollereranno dosi medio-elevate di diuretico e si gioveranno di farmaci che riducono il postcarico, come gli ACE-inibitori, mentre i primi dovranno essere impiegati con cautela ed i secondi potrebbero essere controindicati nei pazienti con stenosi aortica significativa.

La diagnosi di cardiopatia ischemica

La diagnosi eziologica dell'insufficienza cardiaca è spesso posta sulla base della sola valutazione clinico-anamnestica. Usualmente si pone diagnosi di eziologia ischemica nei soggetti con anamnesi e/o elettrocardiogramma positivi per infarto, e/o con alterazioni della cinesi segmentaria all'ecocardiogramma. Tuttavia, la patologia coronarica sottostante non viene riconosciuta in una percentuale tutt'altro che trascurabile di pazienti, come indicato ad esempio dallo studio anatomo-patologico di un sottogruppo dei pazienti arruolati nello studio ATLAS¹¹. Questo studio ha evidenziato che circa un terzo dei pazienti classificati come cardiomiopatia non ischemica erano portatori di lesioni coronariche significative; ancor più importante è l'osservazione che in circa un quinto di questi la morte era stata precipitata da un evento coronarico acuto (Fig. 2). In altre parole, questo studio sottolinea la rilevanza della patologia coronarica, spesso misconosciuta, nella prognosi dei pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.

È noto che la rivascolarizzazione coronarica è fattibile con risultati soddisfacenti nei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra che presentino angina o vitalità miocardica conservata in almeno 4-5 segmenti. Non vi sono in letteratura esperienze specifiche nella popolazione anziana, tuttavia si può ritenere che, dal momento che la soluzione radicale del trapianto è generalmente preclusa agli ultrasessantacinquenni, siano proprio questi i pazienti nei quali approfondire la valutazione della presenza di coronaropatia e della possibilità di rivascolarizzazione. La letteratura recente conferma che alla rivascolarizzazione segue, in media, un miglioramento della FE^{12,13} e della classe funzionale¹⁴, e che, nei pazienti con vitalità miocardica, la terapia di rivascolarizzazione è superiore alla terapia medica in termini di sopravvivenza¹⁵. È da notare che l'età non rientra tra i fattori di rischio in queste casistiche. Nei pazienti in età avanzata il solo miglioramento funzionale, se non gravato da morbidità e mortalità peri- e postoperatorie eccessive, può essere ritenuto un successo: l'autonomia funzionale e il

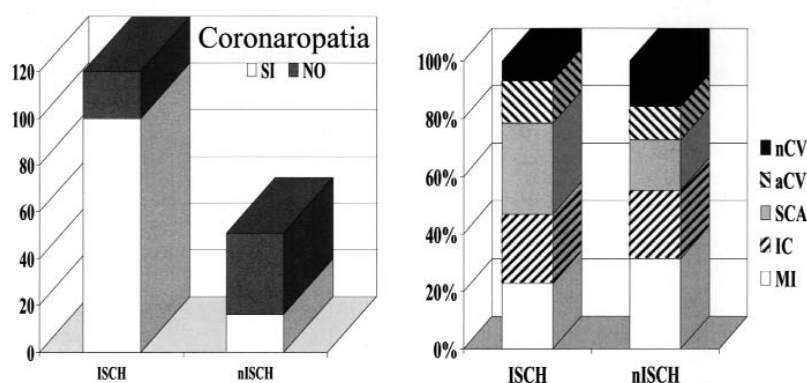


Figura 2. Prevalenza della coronaropatia e cause di morte nei pazienti con diagnosi di cardiomiopatia ischemica (ISCH) o non ischemica (nISCH). Dati ricavati dal sottostudio anatomo-patologico nell'ambito del trial ATLAS⁷. A sinistra: prevalenza della coronaropatia rilevata all'autopsia nei pazienti con diagnosi clinica di cardiomiopatia ischemica o non ischemica. A destra: cause di morte, definite dopo esame autoptico, nei pazienti con diagnosi clinica di cardiomiopatia ischemica o non ischemica. ACV = altra causa cardiovascolare; IC = insufficienza cardiaca; MI = morte improvvisa; nCV = causa non cardiovascolare; SCA = sindrome coronarica acuta.

miglioramento dei sintomi sono obiettivi importanti come e forse più dell'aumento dell'aspettativa di sopravvivenza in questi pazienti.

Seppure non sia possibile estrapolare ai pazienti anziani i risultati sopra citati, ottenuti in pazienti di età media generalmente non superiore ai 60 anni, si può però osservare che negli anziani senza insufficienza cardiaca e/o disfunzione ventricolare sinistra sottoposti a bypass per indicazione classica (angina) si ottengono risultati soddisfacenti, non sostanzialmente inferiori a quelli ottenuti nei pazienti più giovani^{16,17}. L'approccio aggressivo alle sindromi coronariche acute e in particolare all'infarto miocardico, con ricorso alla rivascolarizzazione percutanea, ha mostrato pure risultati favorevoli rispetto all'approccio conservativo nei gruppi a rischio, tra cui gli anziani con insufficienza cardiaca acuta¹⁸.

Da queste evidenze indirette, ottenute nella popolazione generale dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica, e negli anziani sottoposti a bypass nell'ambito della cardiopatia ischemica cronica o a procedure coronariche interventive nell'ambito delle sindromi coronariche acute, si può derivare l'ipotesi che lo stesso procedimento diagnostico-terapeutico utilizzato per l'identificazione e la cura della malattia coronarica nei soggetti giovani con disfunzione di pompa possa essere trasferito ai pazienti anziani, almeno a quelli che desiderano un miglioramento della propria qualità di vita e non presentano comorbidità che possono comprometterne significativamente la prognosi nel breve-medio periodo indipendentemente dalla cardiopatia, o aumentare il rischio delle indagini diagnostiche e delle eventuali procedure di rivascolarizzazione conseguenti.

Il blocco di branca sinistra nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca

La desincronizzazione meccanica conseguente al ritardo di conduzione inter- e intraventricolare, che trova la sua classica espressione elettrocardiografica nel blocco di branca sinistra, contribuisce alla compromissione funzionale e peggiora la prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca del modello dilatativo-ipocinetico¹⁹. La stimolazione biventricolare si è dimostrata efficace nell'ottenere un miglioramento funzionale almeno nel medio termine nella maggior parte dei pazienti trattati^{20,21}. Si è osservata, inoltre, una riduzione delle ospedalizzazioni dopo l'impianto rispetto al periodo precedente, con un vantaggio complessivo in termini di costi assistenziali²². Dei due principali studi randomizzati aventi tra gli endpoint la sopravvivenza (COMPANION e CARE-HF), il primo non ha dimostrato un effetto significativo sulla sopravvivenza²³, mentre il secondo è tuttora in corso.

Nei soggetti anziani, nei quali, come già accennato, il miglioramento dei sintomi e la riduzione delle ospe-

dalizzazioni sono obiettivi rilevanti non solo per il paziente ma anche per la comunità dei cittadini, questa opzione terapeutica deve essere presa in considerazione; per porre l'indicazione, è ovviamente necessaria una valutazione ecocardiografica oltre che clinica ed elettrocardiografica. Nell'esperienza di questo centro, aggiornata al maggio 2003, un quarto (54/213) dei pazienti sottoposti a impianto di pacemaker biventricolare aveva un'età > 65 anni (range 66-82 anni); le loro caratteristiche cliniche sono riassunte nella tabella II, a confronto con quelle dell'intera popolazione trattata. A un follow-up medio di 16 mesi, si sono osservati 6 decessi (di cui 2 per cause non cardiache); la distribuzione della classe funzionale NYHA era significativamente migliorata (Fig. 3). La FE era significativamente aumentata (da 27 ± 9 a 29 ± 9%, p = 0.02), mentre il volume telediastolico si era significativamente ridotto (da 237

Tabella II. Caratteristiche di base dei pazienti anziani (> 65 anni) sottoposti a stimolazione biventricolare a confronto con l'intera popolazione di pazienti.

	> 65 anni	Totale
N. pazienti	54	213
Età (anni)	72 ± 5	62 ± 10
Femmine (%)	24	19
Eziologia (%)		
Ischemica	57.4	41
Idiopatica	31.5	49
Altro	11.1	10
Classe NYHA (%)		
II	17	16
III	66	65
IV	17	19
Durata QRS (ms)	172 ± 36	171 ± 32
FE (%)	27 ± 9	26 ± 7
VTDVS (ml)	237 ± 86	260 ± 99

Dove non altrimenti specificato, i dati sono espressi come media ± DS. FE = frazione di eiezione; VTDVS = volume telediastolico del ventricolo sinistro.

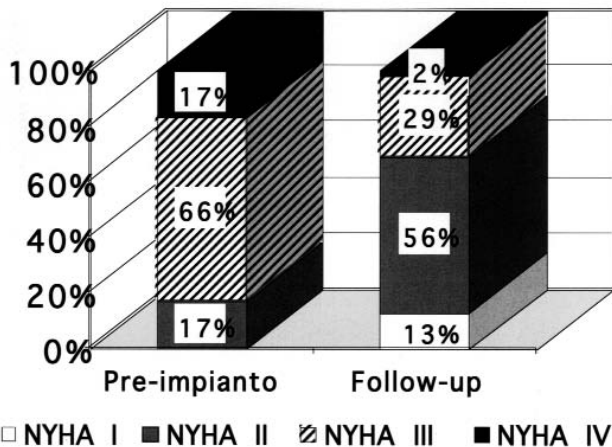


Figura 3. Distribuzione percentuale della classe funzionale NYHA pre-impianto e nel follow-up in 54 pazienti di età > 65 anni sottoposti a impianto di pacemaker biventricolare. Il follow-up medio è di 16 mesi. La variazione di classe funzionale è significativa (p = 0.002).

± 86 a 215 ± 79 ml, $p < 0.005$). In termini funzionali, il beneficio ottenuto non è stato dissimile da quello della popolazione generale.

Un cambiamento di prospettiva nella cura del paziente anziano

La salute e l'autonomia funzionale dei soggetti anziani sono obiettivi primari delle società avanzate: gli anziani ed i loro familiari si aspettano di essere curati al meglio delle conoscenze, indipendentemente dal fattore età; i costi sociali della disabilità sono elevatissimi, non solo in termini puramente economici ma anche in termini di impegno (di tempo ed emotivo) dei familiari che sempre più spesso rivestono il ruolo di "care givers".

Nell'approccio alla cura dell'anziano con insufficienza cardiaca, viene generalmente privilegiato l'aspetto che si può definire del mantenimento: bilancio della posologia dei farmaci, educazione sanitaria, e, nel migliore dei casi, programmi di attività fisica e di prevenzione/riconoscimento precoce delle complicanze; il ridotto impegno medico è riassunto nei programmi di gestione infermieristica, estremamente focalizzati sulla comunicazione e sullo stile di vita. Un approccio più approfondito sotto il profilo eziopatogenetico dovrebbe, prima di tutto, essere rivendicato dalla concezione della funzione del medico che dovrebbe caratterizzare soprattutto gli specialisti (nel nostro caso i cardiologi). Inoltre, potrebbe rivelarsi più efficace, almeno in quella quota certamente non trascurabile di pazienti che, a qualunque età, hanno una prognosi e una qualità di vita scadenti soprattutto o esclusivamente a causa della cardiopatia, e sono insoddisfatti della propria limitazione funzionale. Purtroppo, anche nei soggetti giovani con insufficienza cardiaca vi è a volte la tentazione di applicare un pacchetto aspecifico di cura, trascurando l'approfondimento eziopatogenetico.

Va ricordato che gli anziani con insufficienza cardiaca costituiscono una popolazione disomogenea non solo sotto il profilo strettamente medico (eziologia, fisiopatologia e gravità dello scompenso, comorbidità) ma anche sotto il profilo delle aspettative in merito alla propria condizione.

È ragionevole affermare che la qualità di vita rappresenta un obiettivo sempre più rilevante nella popolazione che invecchia, a mano a mano che la speranza residua di vita si riduce fisiologicamente. Sul versante della sopravvivenza, i risultati delle cure nella popolazione anziana dovrebbero essere valutati rispetto all'aspettativa di vita della popolazione generale di pari età, e non all'aspettativa di vita dei pazienti più giovani.

Bibliografia

1. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, et al, for the IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002; 143: 45-55.

2. Havranek E, Masoudi F, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure Project. *Am Heart J* 2002; 143: 412-7.
3. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units: results of the SEOSI study. SEOSI Investigators. *Eur Heart J* 1997; 18: 1457-64.
4. Schweiger C, a nome del Comitato di Coordinamento e dei Centri Partecipanti. EARISA Studio sull'Epidemiologia e sull'Assorbimento di Risorse di Ischemia, Scompenso e Aritmie. *G Ital Cardiol* 1997; 27 (Suppl): 1-54.
5. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, et al, for the OSCUR Investigators. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure: the OSCUR Study. Outcome dello Scompenso Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risorse. *Eur Heart J* 2001; 22: 596-604.
6. Massie B, Teerlink J. Interaction between aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors: real or imagined. *Am J Med* 2000; 109: 431-3.
7. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary artery disease. *J Card Fail* 1997; 3: 249-54.
8. Mungall MM, Gaw A, Shepherd J. Statin therapy in the elderly: does it make good clinical and economic sense? *Drugs Aging* 2003; 20: 263-75.
9. Ahmed A, Maisiak R, Allman RM, DeLong JF, Farmer R. Heart failure mortality among older Medicare beneficiaries: association with left ventricular function evaluation and angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Am Heart J* 2002; 144: 365-72.
10. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 968-74.
11. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death. Results from the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) Trial. *Circulation* 2000; 102: 611-6.
12. Bouchart F, Tabley A, Litzler PY, Haas-Hubscher C, Bessou JP, Soyer R. Myocardial revascularization in patients with severe ischemic left ventricular dysfunction. Long-term follow-up in 141 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 1157-62.
13. Nardi P, De Paulis R, Penta de Peppo A, et al. Il bypass aortocoronarico nella disfunzione ventricolare sinistra severa: nove anni di esperienza clinica e risultati a medio termine. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 894-9.
14. Shapira I, Isakov A, Yakirevich V, Topilsky M. Long-term results of coronary artery bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Chest* 1995; 108: 1546-50.
15. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-8.
16. Zaidi AM, Fitzpatrick AP, Keenan DJ, Odom NJ, Grotte GJ. Good outcomes from cardiac surgery in the over 70s. *Heart* 1999; 82: 134-7.
17. Mittermair RP, Muller LC. Quality of life after cardiac surgery in the elderly. *J Cardiovasc Surg* 2002; 43: 43-7.
18. Graham M, Ghali WA, Faris PD, et al. Survival after coronary artery surgery: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002; 143: 45-55.

- nary revascularization in the elderly. *Circulation* 2002; 105: 2378-84.
19. Tavazzi L. Electrical stimulation of the failing heart: a new therapeutical strategy? *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl J): J2-J5.
20. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham W, et al, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985-90.
21. Lunati M, Paolucci M, Oliva F, et al. Patient selection for biventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13 (Suppl): S63-S67.
22. Mascioli G, Curnis A, Bontempi L, Dei Cas L. Biventricular pacing for patients with severe congestive heart failure: a single center experience. *Ital Heart J* 2002; 3: 598-602.
23. 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. *J Card Fail* 2000; 6: 276-85.