

# La terapia elettrica nello scompenso cardiaco

Antonello Gavazzi

*U.O. di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare Clinico e di Ricerca, Ospedali Riuniti, Bergamo*

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 70S-74S)

© 2002 CEPI Srl

*Per la corrispondenza:*

Dr. Antonello Gavazzi

*U.O. di Cardiologia  
Dipartimento  
Cardiovascolare  
Clinico e di Ricerca  
Ospedali Riuniti  
Largo Barozzi, 1  
24128 Bergamo  
E-mail: agavazzi@  
ospedaliriuniti.bergamo.it*

Nello scompenso cardiaco cronico il ruolo della terapia elettrica si è modificato progressivamente in questi ultimi anni, è divenuto uno degli argomenti di maggiore interesse in campo speculativo fisiopatologico, e sta assumendo una dimensione rilevante in termini di applicazione clinica. Molte cose sono cambiate da quando sono stati impiantati negli anni '60 i primi stimolatori elettrici permanenti e negli anni '80 i primi defibrillatori automatici.

Inizialmente la terapia elettrica ha trovato indicazione nello scompenso cardiaco con l'impianto di un pacemaker per correggere una frequenza cardiaca inappropriatamente bassa e per ottimizzare l'intervallo atrioventricolare (AV), con l'obiettivo di incrementare la portata cardiaca. Studi retrospettivi non controllati dopo impianto di pacemaker hanno evidenziato in pazienti con scompenso cardiaco e blocco AV persistente di grado maggiore o malattia del nodo del seno, una riduzione di morbilità e di mortalità<sup>1,2</sup>. Tuttavia nello scompenso cardiaco, in assenza di chiare indicazioni, quali bradiaritmie documentate e sintomatiche, l'utilizzo profilattico del pacemaker è stato a lungo considerato sperimentale<sup>3</sup>. Nella cardiomiopatia dilatativa, a genesi idiopatica o ischemica, sono stati osservati, dopo stimolazione bicamerale a breve intervallo AV, miglioramenti della sintomatologia e del profilo emodinamico<sup>4,5</sup>. Alla base di questi miglioramenti sono stati ipotizzati diversi meccanismi d'azione del pacing, come un miglioramento del riempimento ventricolare sinistro, una riduzione del rigurgito mitralico, una riduzione dello stress di parete. I benefici emodinamici sembrano particolarmente evidenti nei pazienti con intervallo PR allungato, suggerendo così il ruolo centrale di un intervallo PR ottimizzato<sup>6</sup>. Nei pazienti con severa insufficienza cardiaca l'intervallo AV può essere critico,

poiché il profilo emodinamico può variare in rapporto alla durata di questo intervallo. In alcuni casi selezionati, la presenza di un inadeguato cronotropismo degli atri può rappresentare un'indicazione all'impianto di un pacemaker in grado di modificare la risposta della frequenza. L'obiettivo è di consentire, in diverse condizioni di lavoro muscolare, una risposta para-fisiologica della frequenza cardiaca, meglio tollerata in soggetti senza una marcata alterazione della fase diastolica.

## Desincronizzazione ventricolare

Recentemente si è andato definendo un concetto fisiopatologico innovativo, relativo alla sinergia elettromeccanica del cuore ed alle profonde alterazioni dei meccanismi che ne regolano la sequenza in corso di scompenso cardiaco. In questo contesto sono essenzialmente tre i tipi di asinergia miocardica che possono realizzarsi<sup>7</sup>. Nella cardiomiopatia dilatativa si verifica una perdita progressiva di integrità del network di collagene a livello miocardico, fondamentale per assicurare l'integrità strutturale dei miociti adiacenti in modo che l'accorciamento dei miociti si possa tradurre in funzione ventricolare globale di pompa. Una perdita dell'integrità della matrice di collagene comporta alterazioni della conduzione intraventricolare dell'impulso elettrico e della risposta meccanica coordinata dei ventricoli. Nella cardiomiopatia ischemica può verificarsi un altro tipo di asinergia elettromeccanica, in cui un'alterazione regionale della sequenza di attivazione elettromeccanica influenza negativamente l'efficienza ventricolare globale; la zona che si attiva precocemente si contrae contro un carico minimo, mentre il resto del miocardio non è ancora attivo; all'opposto le re-

gioni che si attivano tardivamente devono fronteggiare un carico ed uno stress elevati. Si verifica così perdita di energia in processi poco produttivi con un risultato globale negativo sulla meccanica ventricolare, come indicato da un periodo pre-espulsivo allungato, da tempi di eiezione e di rilasciamento ridotti, da una frazione di eiezione depressa e da un'insufficienza mitralica di grado aumentato. Nei disturbi di conduzione intraventricolare come il blocco di branca sinistro l'attivazione elettrica è asincrona e di conseguenza si verifica una contrazione ventricolare sinistra asincrona, associata a depolarizzazione e a contrazione della parete libera ritardate rispetto al setto interventricolare ed al ventricolo destro. Nello scompenso cardiaco il fenomeno della desincronizzazione ventricolare, desumibile da una durata del QRS > 120 ms sull'ECG di superficie, è tutt'altro che raro, soprattutto nelle fasi avanzate, ed in letteratura la prevalenza varia tra il 23 ed il 53%<sup>8,9</sup>. È noto che una durata aumentata del QRS sull'ECG di superficie, in particolare un blocco completo di branca sinistro, rappresentino un fattore prognostico indipendente di o contribuente ad una prognosi negativa<sup>9-13</sup>. Inoltre la progressione dello scompenso cardiaco si accompagna ad un progressivo aumento di durata del QRS<sup>14</sup>.

### Stimolazione biventricolare

In questi casi di desincronizzazione ventricolare la terapia elettrica si propone di migliorare la performance meccanica del cuore mediante una resincronizzazione dell'attività ventricolare ottenuta con una differente sequenza di attivazione. Vengono stimolati simultaneamente i ventricoli destro e sinistro, per minimizzare il ritardo meccanico intraventricolare e sincronizzare l'apertura delle valvole polmonare ed aortica. La stimolazione elettrica biventricolare può essere guidata da un ritmo sinusale (modalità DDD) o, nei pazienti in fibrillazione atriale, condotta con modalità VVI. La stimolazione del ventricolo sinistro può essere ottenuta sia con elettrodi epicardici che endocardici. L'approccio epicardico, invasivo ed a rischio di complicazioni aritmiche maggiori, è stato praticamente abbandonato. Attualmente viene impiegato nella grande maggioranza dei casi l'approccio endocardico che, nonostante il no-

tevole miglioramento dei materiali, può presentare qualche difficoltà tecnica in relazione all'anatomia del sistema venoso coronarico, dovendo posizionare gli elettrodi nella vena cardiaca sinistra, attraversando il seno coronarico. I device sono basati su una configurazione a circuito parallelo, che permette contemporaneamente funzioni di sensing e pacing dei due ventricoli, con differenti modalità di programmazione (unipolare o bipolare). La terapia di resincronizzazione cardiaca è tecnicamente fattibile, sicura ed affidabile, come testimoniato dal fatto che solo in Italia il numero di impianti è superiore a 3000. L'efficacia di questo tipo di terapia elettrica nel migliorare acutamente i parametri emodinamici e la frazione di eiezione ventricolare sinistra dei pazienti con scompenso cardiaco è stata dimostrata in una serie di studi<sup>15,16</sup>. Il pacing biventricolare, oltre a migliorare gli indici di performance ventricolare sinistra, è risultato in grado di ridurre l'entità del rigurgito mitralico e di ridurre i volumi ventricolari sinistri, configurando un fenomeno di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro<sup>17</sup>. Un beneficio clinico in termini di miglioramento di classe funzionale, qualità di vita, capacità di esercizio (test del cammino e consumo di ossigeno/picco), e frazione di eiezione ventricolare sinistra è stato evidenziato da una serie di studi osservazionali, non randomizzati, come l'InSync, condotto in Canada ed in Europa<sup>18</sup>. L'impianto di un pacemaker biventricolare, come risulta dai dati del Registro Italiano InSync, ha indotto altri effetti positivi non trascurabili, quali una più facile ottimizzazione della terapia multifarmacologica, ed una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco<sup>19</sup>. Allo stato attuale sono stati inclusi in trial clinici controllati e randomizzati, finalizzati alla dimostrazione di efficacia della terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca, circa 800 pazienti con un tempo di osservazione medio di circa 6 mesi. Nella tabella I<sup>20-22</sup> sono riportati i risultati degli studi clinici randomizzati e controllati sinora pubblicati.

Lo studio MIRACLE, in cui è stato randomizzato il maggior numero di pazienti alla terapia di resincronizzazione, dimostra, oltre ad un miglioramento della classe funzionale NYHA e della durata di esercizio, una significativa riduzione di numero e durata delle riospedalizzazioni ed una riduzione dei volumi ventricolari<sup>22</sup>.

**Tabella I.** Studi clinici randomizzati e controllati riguardanti la terapia elettrica permanente di resincronizzazione cardiaca.

Studio	Inizio/fine (anno)	N. pazienti	Randomizzazione	Follow-up (mesi)	Classe NYHA	RS/FA	Risultati
MUSTIC SR <sup>20</sup>	1998/1999	67	Crossover	3/3	III	Solo RS	+23% TC, +32% QdV, +8% pVO <sub>2</sub> , -2/3 ospedalizzazioni
MUSTIC AF <sup>21</sup>	1998/1999	43	Gruppi paralleli	3	III	Solo FA	-9% TC, +13% pVO <sub>2</sub>
MIRACLE <sup>22</sup>	1998/2000	266	Gruppi paralleli	6	III/IV	Solo RS	+13% TC, +13% QdV

FA = fibrillazione atriale; pVO<sub>2</sub> = consumo di ossigeno/picco; QdV = qualità di vita; RS = ritmo sinusale; TC = test del cammino per 6 min.

Sino a questo momento non vi sono evidenze che dimostrino chiari effetti sulla mortalità. Sono almeno 10 gli studi clinici randomizzati in corso sugli effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca nello scompenso (COMPANION, CARE-HF, PACMAN, PATH-CHF2, Ventak, VECTOR, PAVE, BELIEVE, MIRACLE ICD, OPTSITE). Per quanto riguarda l'impatto sulla prognosi di questa nuova terapia, entro il 2003-2004 sono attesi i risultati di due studi clinici randomizzati e controllati, il CARE-HF in Europa ed il COMPANION negli Stati Uniti, disegnati con questo endpoint primario.

I maggiori benefici della terapia elettrica di resincronizzazione sono stati evidenziati in pazienti in classe funzionale NYHA elevata (III-IV) in fase di stabilità clinica, che mostrano all'ECG di superficie una durata del QRS > 120 ms, con dilatazione ventricolare sinistra (diametro telediastolico ventricolare sinistro > 55 mm) e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (< 35%). Sono stati ipotizzati differenti meccanismi d'azione della resincronizzazione cardiaca. In presenza di un difetto della conduzione intraventricolare dello stimolo l'attivazione del miocardio ventricolare è ritardata, mentre non lo è l'attivazione atriale. Come conseguenza il riempimento ventricolare protodiastolico passivo e l'"atrial kick" possono tradursi in un ridotto flusso transmitralico ed in un diminuito precarico del ventricolo sinistro. La stimolazione simultanea di entrambi i ventricoli, sincronizzata con l'attivazione atriale, come evidenziato dallo studio Doppler della flussimetria transmitralica, permette al ventricolo sinistro di completare la fase di contrazione e di iniziare più precocemente il rilasciamento, con aumento del tempo di riempimento. Il "mismatch" temporale, tra attivazione ventricolare sinistra ritardata ed attivazione settale normale, si traduce in una discinesia del setto, che si allontana dalla parete ventricolare durante la sistole, riducendo così il contributo al volume di gittata sistolica ventricolare sinistra. Con la stimolazione biventricolare i ventricoli sono attivati simultaneamente, permettendo all'eiezione ventricolare di realizzarsi prima della ripolarizzazione del setto, con un risultante migliore volume di gittata. Un ritardo di attivazione intraventricolare implica ritardate attivazione e contrazione del muscolo papillare e condiziona un rigurgito mitralico presistolico. La stimolazione biventricolare attiva la parete ventricolare laterale sinistra e attiva precocemente in particolare il muscolo papillare, riducendo così l'entità del rigurgito mitralico.

In conclusione, i dati preliminari relativi a questo tipo di trattamento elettrico dello scompenso cardiaco sono incoraggianti, ma i problemi non risolti sono ancora numerosi: non è chiaro quanto a lungo permangano gli effetti favorevoli su sintomi e morbilità, non è stata determinata l'efficacia in termini di mortalità, non sono stati identificati i "responders". Inoltre la localizzazione ottimale degli elettrodi è tuttora oggetto di discussione. Molte delle risposte a questi quesiti sono attese nel prossimo futuro dai numerosi studi sperimentali

e clinici in corso sull'argomento. Un richiamo alla cautela proviene dalle linee guida. La Task Force dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association sulle linee guida pratiche dell'insufficienza cardiaca, sviluppate in collaborazione con l'International Society for Heart and Lung Transplantation e approvate dalla Heart Failure Society of America, posiziona il pacing biventricolare tra gli interventi in corso di valutazione attiva<sup>23</sup>. Le linee guida sullo scompenso cardiaco della Società Europea di Cardiologia prendono atto dei risultati favorevoli a breve e medio termine di questa terapia sugli indici di funzione ventricolare, sui sintomi e sulla capacità di esercizio, ma non prendono posizione, in attesa che vengano dimostrati gli effetti a lungo termine su morbilità e mortalità<sup>24</sup>. Nonostante dubbi ed incertezze, la Food and Drug Administration ha recentemente approvato la terapia di resincronizzazione cardiaca per il trattamento dello scompenso cardiaco moderato-severo refrattario al trattamento farmacologico e con dissincronia contrattile secondaria a ritardo di conduzione<sup>25</sup>.

### Cardiovertitore-defibrillatore impiantabile

La mortalità nello scompenso cardiaco è dovuta a due cause maggiori: progressivo deterioramento della funzione di pompa e morte improvvisa. La morte improvvisa, secondaria principalmente ad aritmie letali, rappresenta la causa prevalente di morte nei pazienti in classe funzionale NYHA II e III e, nonostante le varie strategie terapeutiche messe in atto, la sua incidenza rimane inaccettabilmente elevata. Il cardiovertitore-defibrillatore impiantabile (ICD) potrebbe essere in grado di ridurre le morti secondarie a tachiaritmie altrimenti letali in questo tipo di pazienti. Questi device si sono dimostrati un trattamento altamente efficace nel prevenire le morti cardiache improvvise ricorrenti in pazienti sopravvissuti a questo evento o con episodi di tachicardia ventricolare sostenuta associata a grave compromissione emodinamica. Alcuni autori segnalano risultati che depongono a favore dell'ICD come mezzo per prolungare la sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco e funzione ventricolare sinistra marcatamente depressa<sup>26-28</sup>, mentre altri ricercatori clinici arrivano a conclusioni diverse, segnalando in questo tipo di pazienti la persistenza di morti improvvise nonostante l'ICD, probabilmente dovute a dissociazione elettromeccanica o bradiaritmie<sup>29</sup>. I risultati del Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) hanno evidenziato nei pazienti con cardiopatia ischemica, frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$ , tachicardie ventricolari non sostenute asintomatiche e tachicardie ventricolari sostenute o fibrillazione ventricolare inducibili anche dopo somministrazione endovenosa di procainamide, una sopravvivenza migliore con ICD che con trattamento farmacologico<sup>30</sup>. Lo studio MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)

di prevenzione primaria, nello stesso tipo di pazienti, anche se con un grado minore di compromissione della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione  $\leq 40\%$ ), ha evidenziato benefici simili con l'impianto profilattico di un ICD<sup>31</sup>. Al contrario nel Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial, studio di prevenzione primaria che ha arruolato 900 pazienti sottoposti in elezione a bypass aortocoronarico, con pregresso infarto miocardico, frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 35\%$ , ed anomalie all'ECG ad alta risoluzione, non sono state osservate variazioni significative dopo impianto profilattico di un ICD, se mai un aumento di mortalità ed ospedalizzazioni per scompenso cardiaco<sup>32</sup>. Particolarmente rilevante è poi lo studio clinico randomizzato MADIT II, recentemente pubblicato, che ha arruolato pazienti in base al semplice criterio di pregresso infarto miocardico e frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30\%$ , già in trattamento ottimale con ACE-inibitori, betabloccanti e statine, ed ha dimostrato come l'ICD sia in grado di ridurre del 31% la mortalità globale durante un periodo medio di follow-up di 6 mesi<sup>33</sup>. I risultati dello studio MADIT II prospettano una potenziale indicazione alla terapia elettrica con ICD per una popolazione molto ampia di pazienti con pregresso infarto miocardico, con uno screening basato non su studi elettrofisiologici ma sulla semplice dimostrazione di una disfunzione ventricolare sinistra significativa, cioè con frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30\%$ . Le implicazioni del MADIT II sono molto importanti: i benefici dimostrati dai dati preliminari da un lato spingono ad allargare le indicazioni all'impianto di ICD, dall'altro richiamano la necessità di disporre di ulteriori più complete informazioni, per esempio sui risultati a lungo termine, e sollevano pesanti interrogativi sul rapporto costo-beneficio di tale strategia terapeutica<sup>34</sup>. Attualmente non vi sono evidenze sufficienti e conclusive che l'ICD migliori la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con scompenso cardiaco. Infatti sinora non è stata condotta un'analisi in casistiche sufficientemente numerose che consideri in maniera appropriata il ruolo del grado di disfunzione ventricolare e dello scompenso cardiaco. L'impianto di ICD nello scompenso cardiaco avanzato per ora dovrebbe essere considerato in casi selezionati con aritmie ventricolari complesse e recidivanti, in cui si prospetta come soluzione "ponte" al trapianto cardiaco<sup>35</sup>. Per questa indicazione i pazienti devono conservare un'accettabile stabilità clinico-emodinamica, mantenere il ritmo sinusale e dimostrare, in caso di comparsa di una tachiaritmia ventricolare, un rapido deterioramento delle condizioni cliniche di compenso. Inoltre deve essere preventivamente accertato che la terapia con farmaci antiaritmici sia stata somministrata, risulti inefficace o venga mal tollerata per la disfunzione di pompa. La possibilità di combinare in un unico device le funzioni di stimolazione biventricolare e di ICD, apre nuove prospettive di trattamento delle due principali cause di morte nello scompenso cardiaco: la

resincronizzazione cardiaca potrebbe intervenire positivamente sui decessi da progressivo deterioramento della funzione di pompa, mentre l'ICD potrebbe svolgere un'azione di prevenzione sulle morti improvvise da aritmie ventricolari maligne. La terapia elettrica combinata di questo tipo è stata proposta in una serie di esperienze, con risultati preliminari favorevoli, per esempio è stato segnalato un numero significativamente minore di scariche dell'ICD durante il periodo di resincronizzazione<sup>36,37</sup>. Tuttavia tale tipo di approccio potrebbe anche essere causa di problemi legati ad un'interazione tra device. Una serie di studi in corso (MIRACLE ICD, CONTAK CD, InSync ICD, BELIEVE, Ventak CHF) si propone di valutare in pazienti con scompenso cardiaco refrattario l'efficacia su morbilità e mortalità di questo tipo combinato di terapia elettrica. I risultati di questi grandi studi clinici aiuteranno a meglio definire il ruolo di un trattamento che in questi ultimi anni ha generato molte aspettative.

Infine, nell'ambito della terapia elettrica dello scompenso cardiaco, vanno ricordate le procedure antiaritmiche di ablazione, eventualmente associate ad elettrostimolazione definitiva, che sono indicate in casi selezionati di tachiaritmie sopraventricolari o ventricolari che generino instabilità emodinamica. Risultati interessanti riguardano le procedure sperimentali di trattamento ablativo della fibrillazione e del flutter atriali, aritmie così frequenti nel paziente con scompenso cardiaco. In caso di pazienti con scompenso cardiaco avanzato e fibrillazione atriale anche di lunga durata, sembrano dare risultati positivi in termini di sintomatologia e di funzione ventricolare, strategie aggressive di cardioversione a ritmo sinusale, combinando terapia antiaritmica con amiodarone ed elettrica con cardioversione esterna e, se necessario, interna.

## Bibliografia

1. Alpert MA, Curtis JJ, Sanfelippo JF, et al. Comparative survival following permanent ventricular and dual-chamber pacing for patients with chronic symptomatic sinus node dysfunction with and without congestive heart failure. *Am Heart J* 1987; 113: 958-65.
2. Anguita M, Arizon JM, Valles F, et al. Influence on survival after heart transplantation of contraindications seen in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (Part 1): 708-15.
3. Kusumoto FM, Goldschlager N. Cardiac pacing. *N Engl J Med* 1996; 334: 89-98.
4. Auricchio A, Sommariva L, Salo RW, Scafuri A, Chiariello L. Improvement of cardiac function in patients with severe congestive heart failure and coronary artery disease by dual chamber pacing with shortened AV delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 2034-43.
5. Hochleitner M, Hortnagl H, Fridrich L, Gschnitzer F. Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1320-5.
6. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pac-

- ing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 281-8.
7. Tavazzi L. Ventricular pacing: a promising new therapeutic strategy in heart failure. For whom? *Eur Heart J* 2000; 21: 1211-4.
  8. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-7.
  9. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9.
  10. Gavazzi A, Lanzarini L, Cornalba C, et al. Dilated (congestive) cardiomyopathy. Follow-up study of 137 patients. *G Ital Cardiol* 1984; 14: 492-8.
  11. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 70: 171-8.
  12. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 53: 163-70.
  13. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.
  14. 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.
  15. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1748-57.
  16. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 13-21.
  17. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-45.
  18. Zardini M, Tritto M, Bargiggia G, et al. The InSync Italian Registry: analysis of clinical outcome and considerations on the selection of candidates to left ventricular resynchronization. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl J): J16-J22.
  19. Braunschweig F, Linde C, Gadler F, Rydén L. Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 399-406.
  20. 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.
  21. Daubert JC, Linde C, Cazeau S, et al. Clinical effects of biventricular pacing in patients with severe heart failure and chronic atrial fibrillation: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies - MUSTIC Study Group II. (abstr) *Circulation* 2000; 102: 3349A.
  22. Abraham WT. Late breaking clinical trial sessions at ACC 2001. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 604-5.
  23. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
  24. 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: 1527-70.
  25. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 194-201.
  26. Tchou PJ, Kadri N, Anderson J, Caceres J, Jazayeri M, Akhtar M. Automatic implantable cardioverter-defibrillators and survival of patients with left ventricular arrhythmias. *Ann Intern Med* 1988; 109: 529-34.
  27. Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, Burkholder JA. Efficacy of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in prolonging survival in patients with severe underlying cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 381-6.
  28. deMarchena E, Chakko S, Fernandez P, et al. Usefulness of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in improving survival in patients with severely depressed left ventricular function associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 812-6.
  29. Luceri RM, Thurer RJ, Palatianos GM, Fernandez PR, El-Shalakany A, Castellanos A. The automatic implantable cardioverter-defibrillator: results, observations and comments. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9: 1343-8.
  30. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
  31. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
  32. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-75.
  33. Moss AJ, Zareba W, Hall J, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
  34. Bigger JT. Expanding indications for implantable cardiac defibrillators. *N Engl J Med* 2002; 346: 931-3.
  35. Jeevanandam V, Bielefeld MR, Auleri JS, et al. The implantable defibrillator: an electronic bridge to cardiac transplantation. *Circulation* 1992; 86 (Suppl 2): II276-II279.
  36. Walker S, Levy T, Rex S, et al. Usefulness of suppression of ventricular arrhythmia by biventricular pacing in severe congestive cardiac failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 231-3.
  37. Higgins S, Yong P, Scheck D, et al, for the Ventak CHF Investigators. Biventricular pacing diminishes the need for implantable defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 824-7.