

## La terapia resincronizzante nello scompenso cardiaco cronico avanzato

### Resynchronization therapy in chronic heart failure

#### Summary

The raised incidence of Chronic Heart Failure (CHF) and its longer duration due to the longer lifetime and the improved treatments, induce a progressive derangement of cardiac function. Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) feasible via bi-ventricular pacing has emerged such as an effective, non-pharmacological treatment of CHF, able to correct the inter-ventricular and/or intra-ventricular electro-mechanical dyssynchrony responsible for the progressive impairment of the clinical status.

Criteria to identify the "responders" and the leads' placement are described. The main results obtained in recent randomized clinical Trials are also illustrated.

Cacciapuoti F, Cacciapuoti F. Resynchronization therapy in chronic heart failure. *Trends Med* 2006; 6(4):315-324.

**Federico Cacciapuoti,**  
**Fulvio Cacciapuoti**  
Cattedra di Medicina Interna  
Seconda Università di Napoli

Key-words:  
**chronic heart failure**  
**cardiac resynchronization**  
**therapy**  
**bi-ventricular pacing**  
**clinical trials**

✉ **Federico Cacciapuoti**  
Cattedra di Medicina Interna  
Seconda Università di Napoli  
Piazza L. Miraglia, 2  
80138-Napoli  
Tel. 081/566502

#### Cenni epidemiologici

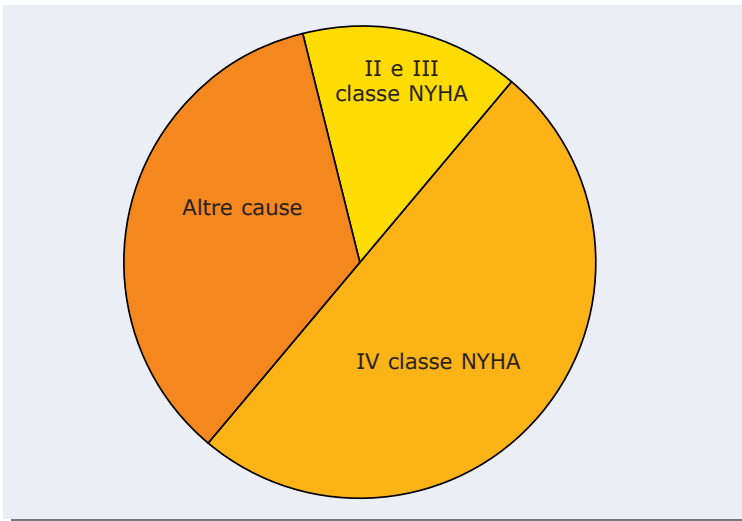
L'insufficienza cardiaca cronica (HCF) rappresenta uno dei più frequenti problemi di salute pubblica, la cui incidenza aumenta parallelamente all'età. L'affezione prevale nettamente nel sesso maschile, anche se tale tendenza presenta un'inversione nelle decadi più avanzate per effetto della maggior durata di vita nel sesso femminile. Si stima che nei pazienti di età superiore ai 65 anni, la sua incidenza oscilla tra il 6 ed il 10%<sup>1</sup> e che negli Stati Uniti ci siano attualmente non meno di 5 milioni di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, con un numero di nuovi casi annuali variabile tra 400.000 e 700.000<sup>2</sup>.

I progressi terapeutici compiuti in questi ultimi anni hanno avuto una ricaduta favorevole sulla mortalità per HCF, anche se la frequenza di exitus rimane tuttora considere-

volmente elevata. Questa varia infatti tra il 5 e il 15% per coloro che sono affetti da HCF moderata (compresa cioè tra la II e la III classe funzionale NYHA) e tra il 30 e il 50% per i portatori di HCF di grado severo (classe NYHA IV) (figura 1). E' stato anche calcolato che i costi complessivi annuali necessari per sostenere le spese connesse a tale patologia si aggirino mediamente intorno ai 25 miliardi di dollari<sup>3</sup>. Queste notizie epidemiologiche sono sufficienti a dare un'idea delle dimensioni del problema, che rimane tuttora la più frequente causa di mortalità ed ospedalizzazione per la popolazione anziana.

Tra le numerose complicanze dovute alla sindrome, l'alterata sincronia elettrica e/o meccanica del muscolo cardiaco rappresenta un passaggio quasi obbligato, responsabile di un irreversibile peggioramento

**Figura 1.** Mortalità percentuale nei pazienti con HCF in rapporto alla classe NYHA.



dell'emodinamica del cuore scompensato e del peggioramento delle condizioni cliniche.

Attualmente non esiste alcuna terapia farmacologica in grado di correggere la compromissione elettro-meccanica che è alla base dell'aggravamento delle condizioni cliniche del paziente con HCF. Tuttavia, l'applicazione di un dispositivo capace di correggere queste anomalie elettriche sembra in grado di ripristinare, seppur temporaneamente, le normalità emodinamica e quindi migliorare in maniera significativa le condizioni cliniche dello scompensato<sup>4</sup>.

colare sinistra (IVS). Anche le cardiomiopatie dilatative primitive possono però evolvere in un'HCF irreversibile, come pure le cardiomiopatie di tipo ipertrofico o restrittivo, le afezioni valvolari e la cardiomiopatia diabetica<sup>5</sup>.

Qualunque sia l'origine, l'HCF induce una progressiva diminuzione dell'irrorazione degli organi e dei tessuti periferici che, nel tentativo di ripristinare le normali condizioni di nutrizione, stimolerà l'attivazione compensatoria di determinati ormoni del sistema neuro-endocrino e di specifici fattori, come il BNP ed altri simili. L'attivazione di

questi meccanismi, pur se determina un temporaneo e transitorio miglioramento delle condizioni circolatorie, finisce tuttavia per aggravare sempre più, fino a renderle irreversibili, le manifestazioni derivanti dalla compromessa irrorazione periferica. In tal modo, l'HCF diventa progressivamente più grave, con una contemporanea progressione della classe NYHA di appartenenza, fino a raggiungere la III-IV classe funzionale. Le più gravi condizioni cliniche sono una conseguenza dell'instaurazione e del progressivo deterioramento del sistema conduttivo e sono caratterizzate da un allungamento dell'intervallo P-R (dovuto al deterioramento del tessuto di conduzione A-V). Nella maggior parte dei casi è anche presente un allargamento del complesso rapido QRS (conseguente al deterioramento del tessuto di conduzione inter- ed intra-ventricolare). Tali alterazioni conduttive favoriscono anche la progressiva dilatazione della cavità ventricolare ed una contemporanea compromissione bio-chimica ed energetica dei cardiomiociti. In tal modo, circa il 30% dei pazienti scompensati va incontro ad un blocco di branca sinistra (LBBB), che deve essere inte-

### Scompenso cardiaco e sua progressione

Anche se numerose malattie originanti primitivamente dal muscolo cardiaco, dal pericardio e dai vasi periferici possono dare origine alla sindrome, le sue cause più frequenti sono rappresentate dalla cardiopatia ischemica (CAD) e dall'ipertensione arteriosa (SH) senza e con ipertrofia ventri-

**Figura 2.** Blocco completo di branca sinistra.



so come il risultato della dis-sincronia intra e/o inter-ventricolare cui prima si è accennato<sup>6</sup> (figura 2).

Sul piano emodinamico, le alterazioni conduttive si rendono responsabili di un'ulteriore riduzione della gittata cardiaca e rappresentano dei fattori predittivi indipendenti di mortalità del paziente scompensato. L'allungamento dell'intervallo P-R, secondario al ritardo di conduzione intranodale e/o atrio-ventricolare, favorisce un accorciamento della durata della diastole ventricolare con conseguente riduzione del riempimento di questa camera cardiaca, della gittata sistolica successiva e della frazione di eiezione (FE). Un'altra conseguenza dell'abnorme allungamento A-V è costituita dal rigurgito diastolico mitralico, riscontrabile in circa il 60% dei pazienti affetti da un ritardo di conduzione A-V. Esso si realizza nella fase pre-sistolica o francamente diastolica del ciclo cardiaco ed è dovuto ad un gradiente pressorio atrio-ventricolare che si instaura nella diastole tardiva, per effetto della contrazione atriale<sup>7,8</sup>.

La dissincronia inter-ventricolare, imputabile al ritardo di contrazione del ventricolo si-

nistro in assenza di un analogo ritardo di contrazione del ventricolo destro, è causa di un incremento della durata del complesso rapido QRS. Elettrocardiograficamente, essa si evidenzia con turbe della conduzione, riscontrabili in una percentuale variabile dal 30% al 50% dei pazienti scompensati. In genere, la durata del QRS risulta superiore ai 120 ms; in altri casi essa però è pressochè normale o solo lievemente aumentata.

La dissincronia intra-ventricolare è conseguente invece ad un ritardo di conduzione a livello di determinati segmenti del ventricolo sinistro (frequentemente sono coinvolti il setto interventricolare e/o la parete posteriore, libera) e, poiché in genere è complicata da un'asincronia di contrazione di alcune zone del ventricolo (generalmente la variante di origine ischemica), diventa responsabile di un'ulteriore caduta della frazione di eiezione, sia globale che segmentaria<sup>9</sup>. Da un punto di vista elettrocardiografico, essa si evidenzia con un ritardo di conduzione dello stimolo nel ventricolo sinistro manifestantesi con un allargamento del complesso QRS >120-150 ms.

Le conseguenze emodinamiche dell'alterata conduzione intra e/o interventricolare (evidenziate in genere come un LBBB) sono costituite da una compromissione dell'attività contrattile del ventricolo sinistro (dovuta ad un contemporaneo deficit meccanico) che è responsabile di una riduzione del dp/dt, della gittata cardiaca, della frazione di eiezione e della pressione arteriosa<sup>10</sup>. Essa inoltre può favorire l'instaurarsi un'insufficienza mitralica, indotta dall'incoordinazione motoria che si viene a stabilire tra atrio e ventricolo di sinistra<sup>11</sup>.

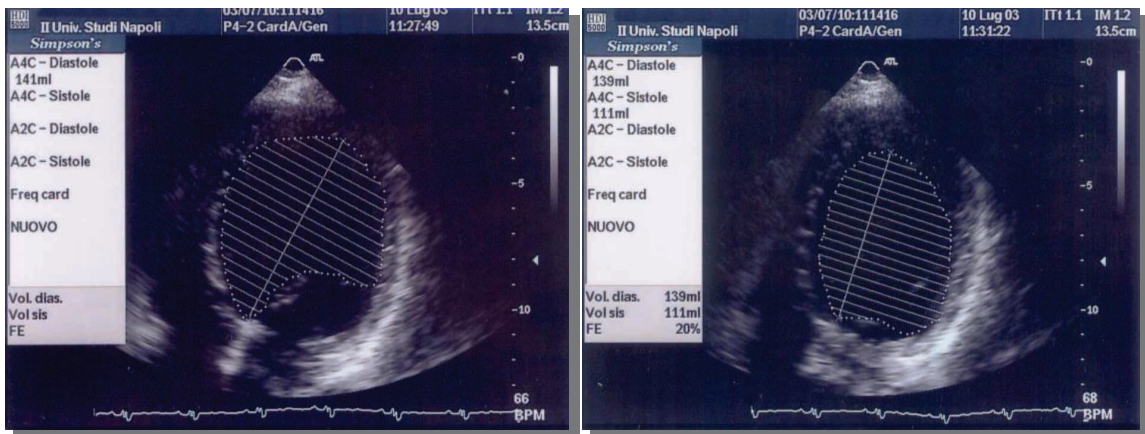
Nella tabella 1 sono elencate le principali conseguenze meccaniche ed emodinamiche derivanti dal LBBB.

### Terapia resincronizzante cardiaca (CRT)

In presenza di queste alterazioni elettro-meccaniche, non trattabili con la terapia farmacologica e nel tentativo di ripristinare una pressochè normale sequenza di attivazione tra i diversi segmenti della parete ventricolare sinistra e quella tra le due cavità ventricolari, è necessario procedere all'impianto di un pacing bi-ventricolare, che costituisce

**Tabella 1.** Modificazioni meccaniche ed emodinamiche conseguenti al LBBB.

- Riduzione della contrattilità del setto interventricolare e/o della parete posteriore del ventricolo sinistro
- Prolungata contrazione e prolungato rilasciamento del ventricolo sinistro
- Riduzione della frazione di eiezione
- Caduta della gittata sistolica
- Riduzione dell'indice dp/dt
- Contrazione del ventricolo destro che precede quella del ventricolo sinistro
- Riempimento ventricolare destro che precede quello del ventricolo sinistro
- Spostamento del setto interventricolare nel ventricolo destro durante la fase contrattile
- Ritardo di apertura e chiusura delle valvole mitrale ed aorta

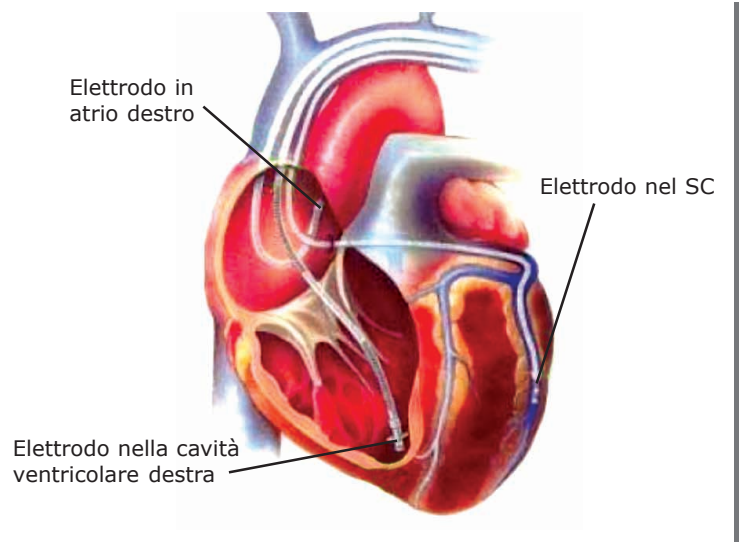
**Figura 3.** Valutazione dei volumi ventricolari con il metodo di Simpson per il calcolo della FE.

una modalità atta a minimizzare le turbe elettro-meccaniche descritte e quindi a migliorare la funzione di pompa del muscolo cardiaco. Tale trattamento è stato definito - terapia resincronizzante cardiaca (CRT) - e rappresenta a tutt'oggi il presidio terapeutico non-farmacologico più efficace per ristabilire una normale sequenza di attivazione atrio-ventricolare, capace di migliorare il quadro emodinamico e clinico dello scompenso, oltre che di rallentarne la progressione verso l'irreversibilità. I pazienti cui è destinato questo trattamento sono quelli in HCF che si trovano in III-IV classe funzionale NYHA e nei quali il diametro telediastolico VS supera i 56 mm, la durata del QRS  $\geq 120$  ms. e la F.E. è  $\leq 35\%$  (figura 3).

La CRT si realizza stimolando contemporaneamente l'atrio ed il ventricolo di destra e la cavità ventricolare sinistra. Il posizionamento degli elettrodi stimolatori nell'atrio e nel ventricolo di destra avviene in maniera del tutto simile a quella di un comune pacemaker bi-camerale. Il terzo elettrodo (quello che provvede alla stimolazione della camera ventricolare si-

nistra) viene posizionato nella branca distale del seno coronarico (SC), sotto la guida di una guaina protettiva. Il successo della localizzazione dello stimolatore nel SC varia dal 75 al 93% nelle diverse casistiche. L'inserzione degli elettrodi per la stimolazione dell'atrio e del ventricolo destro dovrà precedere quella del catetere-elettrodo VS. Il posizionamento di quest'ultimo si ottiene attraverso l'accesso venoso sottoclaveare destro o sinistro. Di solito si dà la preferenza a quest'ultimo (che con-

sente di seguire una strada più breve e più diretta). L'accesso attraverso la vena succlavia di destra appare invece molto più indaginoso, in quanto il catetere-guida deve compiere due giri in direzioni opposte prima di arrivare al SC<sup>12</sup>. Nel caso che l'operatore incontrasse delle difficoltà nel localizzare il SC, sarà necessario eseguire una coronarografia che ci consentirà di identificarlo più agevolmente. Anche un'ecocardiografia intracardiaca permette di stabilirne con precisione la posizione.

**Figura 4.** Rappresentazione schematica del corretto posizionamento di un pacing biventricolare.

Una volta che il catetere-stimolatore ha imberciato l'ostio del SC, sarà sufficiente spingerlo per 3-4 cm, in modo da consentirne un'adeguata e stabile localizzazione. Successivamente, si procederà alla rimozione della guida e contemporaneamente si provvederà al gonfiaggio del palloncino posto all'estremità distale del catetere, in modo da bloccare il flusso anterogrado ed ottenere un'adeguata opacificazione dell'intero albero venoso coronarico.

Nella figura 4 è riportata un'immagine del cuore con l'esatta localizzazione dei tre elettrodi rispettivamente nell'atrio e nel ventricolo di destra e nel SC.

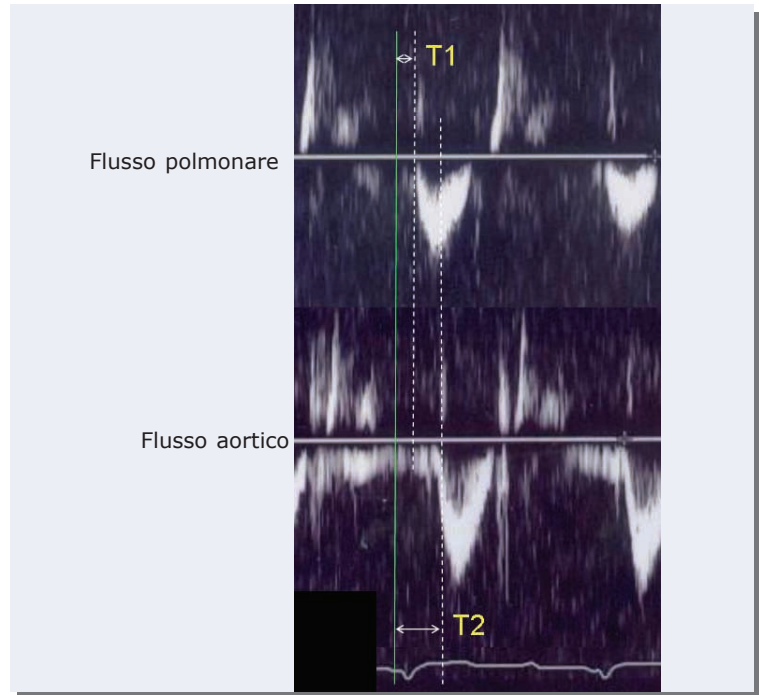
I criteri che bisogna rispettare per ottenere un soddisfacente posizionamento del catetere nel VS sono costituiti:

- 1) dal suo stabile allocamento a livello della parete libera del ventricolo sinistro;
- 2) dalla più ampia separazione tra gli elettrodi posti nel ventricolo destro e in quello sinistro;
- 3) dall'impossibilità di eseguire una contemporanea stimolazione del nervo frenico.

Le complicanze associate ad un impianto VS comprendono: la dissezione del CS, la perforazione della vena, la rimozione o il dislocamento dell'elettrodo nel VS e la stimolazione elettrica derivante dall'interazione degli effetti dovuti all'attivazione degli elettrodi presenti nelle varie camere cardiache<sup>13</sup>.

Abbiamo detto che nei pazienti da sottoporre a CRT, la durata del complesso rapido QRS deve essere compresa tra

**Figura 5.** Calcolo dell'intervallo T<sub>2</sub>-T<sub>1</sub> per la valutazione della dissincronia interventricolare.



>120 e >150 ms. Questo ritardo elettrico dell'attivazione ventricolare costituisce tuttora il metodo più semplice per individuare i pazienti da resincronizzare. Tuttavia, in genere la dissociazione elettrica è causa di una dissociazione meccanica e molti studi condotti, anche recentemente, su animali hanno potuto dimostrare in maniera convincente che è proprio la notevole dissincronia meccanica che si stabilisce tra i due ventricoli o tra le diverse parti del ventricolo sinistro il "target" primario che bisogna ricercare, per individuare i "responders".

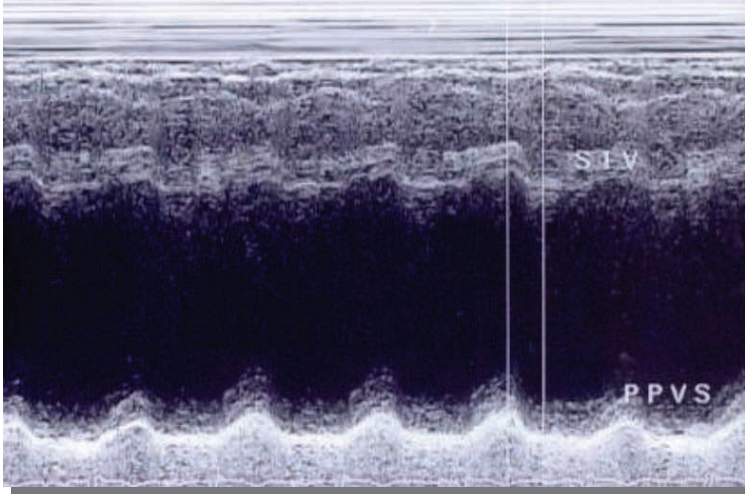
Il metodo più semplice per individuare l'esistenza di una dissincronia meccanica interventricolare è quello di misurare contemporaneamente le pressioni nelle due cavità ventricolari. Essa si ottiene mediante una metodica cruenta che richiede il posizionamen-

to intraventricolare destro e sinistro di cateteri misuratori e quindi è difficilmente attuabile routinariamente.

La dissociazione tra l'attività meccanica dei due ventricoli può essere però definita piuttosto accuratamente anche mediante la misurazione dell'intervallo T<sub>2</sub>-T<sub>1</sub>, laddove T<sub>1</sub> corrisponde allo spazio di tempo compreso tra il QRS e l'inizio del flusso in arteria polmonare, mentre T<sub>2</sub> rappresenta il tempo che intercorre tra il complesso QRS e l'inizio del flusso aortico (figura 5). Un ritardo tra T<sub>2</sub> e T<sub>1</sub> maggiore di 40 ms viene abitualmente giudicato indicativo di una significativa dissincronia meccanica esistente tra le due cavità ventricolari<sup>14</sup>.

Una dissincronia meccanica tra le diverse porzioni del ventricolo sinistro (ritardo di attivazione intraventricolare) viene invece evidenziata mediante la metodica ecocardio-

**Figura 6.** Valutazione del ritardo del movimento eiettivo del SIV e della PPVS all'acme della sistole ventricolare (dissinchronia intraventricolare).



grafica M-Mode, con cui si valuta il ritardo esistente tra lo spostamento del setto interventricolare e quello della parete posteriore libera, all'acme della sistole ventricolare (figura 6).

Più di recente, altri Ricercatori hanno utilizzato il Tissue Doppler Imaging (TDI) e la Medicina Nucleare per misurare questo ritardo meccanico esistente all'interno del ventricolo sinistro<sup>9,15</sup>. Nella figura 7 sono rappresentate le differen-

ze nella frazione di eiezione regionale registrate con ecocardiografia 3-D nella cavità ventricolare sinistra, in un caso di dissinchronia intra-ventricolare.

La valutazione di una contemporanea dissinchronia sia interche intra-ventricolare può essere effettuata in approccio longitudinale- 4 camere, quantificando il movimento longitudinale delle pareti dei ventricoli e delle singole porzioni del ventricolo sinistro<sup>16</sup>.

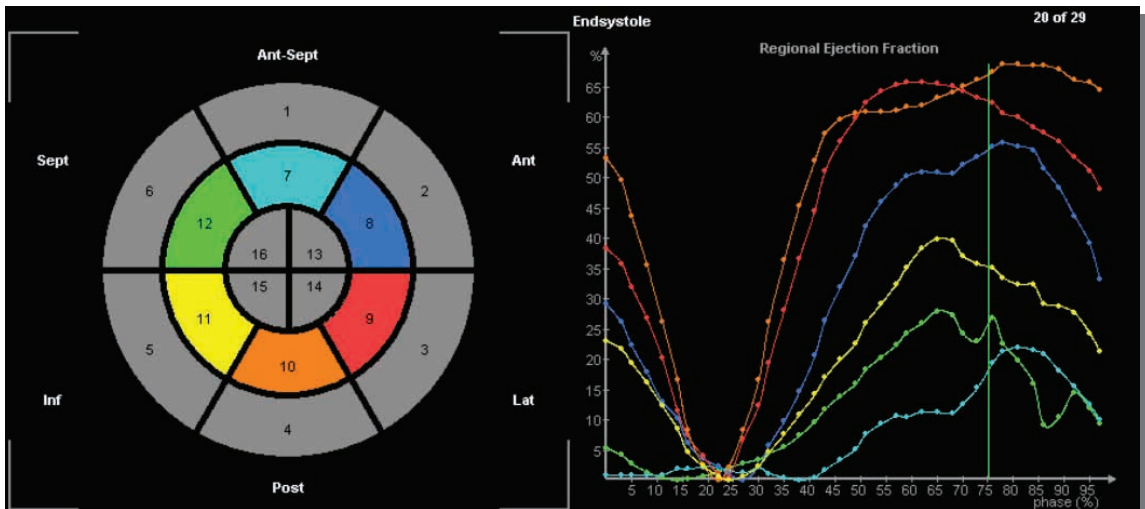
Nella figura 8 è riportato un esempio delle velocità sistodiastoliche parietali registrate col Tissue Doppler Imaging (TDI), rispettivamente a livello della parete del VD, del SIV e della PPVS, in un paziente con HCF.

### Identificazione dei "responders"

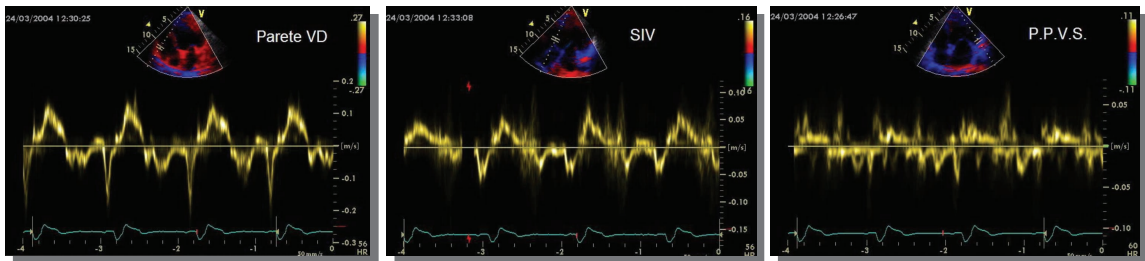
Nonostante i criteri enunciati e le metodiche diagnostiche descritte, da utilizzare nello studio dei pazienti che potrebbero trarre beneficio da un trattamento resincronizzante, persiste tuttora una percentuale notevole di ammalati, aggirantesi tra il 20% ed il 30%, che non risponde a tale terapia. Le cause della mancata risposta sono complesse e non sono state ancora completamente identificate.

Abbiamo precedentemente affermato che la dissinchronia elettrica (QRS>120 msec.) è il segno che ci consente di individuare più agevolmente i "responders". Questo però non è l'unico criterio da utilizzare, né quello più valido. Recentemente è stato accertato che è la dissinchronia mec-

**Figura 7.** Frazione di Eiezione regionale del VS in un paziente con dissinchronia intraventricolare.



**Figura 8.** Velocità di contrazione e rilasciamento registrate col TDI sulla parete laterale del VD, sul SIV e sulla PPVS.



canica (generalmente dipendente da quella elettrica) il marker maggiormente sensibile per tale identificazione<sup>17</sup>. Altri fattori, che potrebbero rivestire un ruolo importante a tal fine, sono rappresentati dal ritardo di conduzione A-V, dalla vitalità del tessuto miocardico ed anche dalla concomitante presenza di una fibrillazione atriale (che riduce notevolmente le possibilità di successo della stimolazione elettrica)<sup>18</sup>.

In ogni caso, questa elevata presenza di “no-responders” costituisce il principale problema connesso all’attuazione della CRT nella HCF e, nei prossimi anni, il fine principale della ricerca sarà quello di valutare compiutamente tutte le anomalie elettriche, meccaniche e cito-biologiche connesse all’afezione, in modo da definire quella che maggiormente consente di individuare i “responders”.

### **Principali trials clinici**

L’esperienza acquisita su quasi 5000 pazienti scompensati ci consente di affermare che la CRT determina un miglioramento della qualità di vita, una riduzione della classe NYHA di appartenenza, un’aumentata tolleranza all’esercizio fisico e un’inversione del processo di rimodellamento ventricolare<sup>19</sup>. Il trial MIRACLE (Multicenter In

sync Randomized CLInical Evaluation) è stato il primo studio prospettico randomizzato condotto in doppio cieco, che ha validato l’efficacia terapeutica ed i potenziali benefici insiti nella CRT. Iniziato nell’ottobre del 1998, lo studio è stato completato nel 2000 ed è stato condotto su 453 pazienti affetti da scompenso cardiaco di entità moderato-severa. Di questi, 228 sono stati sottoposti a terapia resincronizzante, mentre i rimanenti 225 fungevano da controlli. Confrontati con questi ultimi, i pazienti trattati con CRT hanno evidenziato un significativo miglioramento della qualità di vita, un notevole aumento della resistenza alla marcia (test dei 6 minuti) e una riduzione della classe NYHA di appartenenza. I “responders” inoltre hanno presentato un miglioramento del quadro clinico complessivo e solo per pochi di essi si è reso necessario un ricovero ospedaliero o un trattamento medico aggiuntivo.

La CRT ha indotto pure un arresto ed un’inversione del processo di “remodeling” ventricolare, per effetto della ridotta o mancata secrezione di determinati fattori di crescita responsabili del rimodellamento sfavorevole provocato dalla HCF. Tali benefici, raggiunti acutamente, si sono protratti oltre il

controllo effettuato dopo 12 mesi<sup>20</sup>.

Del tutto recentemente, la validità della CRT è stata ribadita dallo studio COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure), in cui è stata testata l’ipotesi che il trattamento con CRT, con o senza defibrillatore incorporato nel pacemaker biventricolare, riduce il rischio di morte o di ospedalizzazione nei pazienti scompensati con ritardo della conduzione intraventricolare. Ai fini dello studio erano stati arruolati ben 1520 pazienti in II o IV classe NYHA, con un intervallo QRS di almeno 120 msec ed in cui lo scompenso cardiaco era secondario ad una cardiomiopatia ischemica o ad altra causa. Comparata con la terapia medica convenzionale, la CRT ha determinato in questi pazienti una riduzione del rischio combinato - morte o ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca - di ben il 34% fra coloro che erano stati sottoposti al pacing biventricolare e di circa il 40% fra quelli che erano stati trattati anche col pacemaker-defibrillatore<sup>21</sup>.

Precedentemente, il MADIT II (second Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), eseguito su una popolazione affetta da scompenso cardiaco avanzato in-

dotto da ischemia, aveva evidenziato una riduzione, aggregates sul 36%, del rischio di morte per tutte le cause, in pazienti che avevano ricevuto un pacemaker dotato di defibrillatore. Tale percentuale saliva al 50% nel sottogruppo di pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa di origine non ischemica<sup>22</sup>.

Poche sono le indagini condotte in pazienti con scompenso cardiaco avanzato e fibrillazione atriale cronica. In un piccolo studio che comprendeva solamente 37 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa scompensata in fibrillazione atriale cronica e trattati con CRT, Leclercq *et al.* hanno riferito un miglioramento nella capacità a compiere l'esercizio fisico ed un incremento della F.E. dopo l'attuazione della CRT. Tale miglioramento è risultato addirittura più elevato negli scompensati in fibrillazione rispetto ai pazienti in scompenso ma in ritmo sinusale<sup>23</sup>. La maggiore entità del miglioramento clinico nei fibrillanti potrebbe essere imputata, almeno in parte, proprio alla CRT che favorirebbe un migliore controllo della frequenza cardiaca negli scompensati con fibrillazione atriale. Anche lo studio denominato MULTIsite STimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) depone in tal senso<sup>24</sup>. I risultati dello studio Post-AV nodal ablation Evaluation (PAVE), comunicati alla Sessione Scientifica dell'American College of Cardiology del 2004, dimostrano che la strategia: "ablare e stimolare" costituisce la modalità più efficace da adottare nei pazienti scompensati con fibrillazione atriale. L'indagine è stata

condotta su un totale di 102 pazienti, nei quali è stata attuata una CRT utilizzando un pacing bi-ventricolare seguita dall'ablazione del nodo A-V, oppure eseguendo una stimolazione del ventricolo destro (RV) seguita dall'ablazione del seno A-V. La combinazione della terapia resincronizzante (CRT) con l'ablazione A-V ha indotto un significativo aumento dello spazio percorso in 6 minuti (+82 m.), mentre la stimolazione destra seguita dall'ablazione A-V, ha determinato un più ridotto incremento dello spazio percorso in 6 minuti (+56 m.), dimostrando così la netta superiorità del primo tipo di trattamento sul secondo<sup>25</sup>.

I risultati conseguiti con l'elettrostimolazione bi-ventricolare (CRT) appaiono più validi del trattamento medico convenzionale, sia nel provocare un "drammatico" miglioramento del quadro clinico ed emodinamico, che nel ridurre il rimodellamento ventricolare sfavorevole conseguente alla HCF. Lau *et al.*, operando una comparazione tra la CRT e gli effetti dell'ACE-inibitore, enalapril, hanno infatti evidenziato che la prima è molto più efficace della terapia medica nell'indurre un miglioramento della sintomatologia legata allo scompenso e degli aspetti emodinamici dell'affezione<sup>26</sup>. Yu *et al.* hanno segnalato un incremento della F.E. e del dp/dt ed una normalizzazione dell'IMP valutato col TDI, secondario ad un aumento della sincronia ventricolare e ad un accorciamento del Tempo di Contrazione Isovolumetrico, più elevati di quelli ottenibili con la terapia digitalica<sup>27</sup>. Molti studi riferi-

scono anche una riduzione significativa dei livelli di norpinefrina circolante<sup>28,29</sup>. È stata descritta anche la realizzazione con CRT di una prevalenza del tono para-simpatico su quello simpatico<sup>30</sup>. Recentemente, alcuni Ricercatori hanno riportato una diminuzione significativa delle aritmie ventricolari connesse a questa prevalenza, dovuta ad uno "stiramento" precoce delle fibre miocardiche e ad una riduzione nella eterogeneità della refrattarietà ventricolare<sup>31</sup>. C'è da ricordare infine che anche i pazienti scompensati, francamente avanti negli anni, vanno presi in considerazione per un trattamento resincronizzante, allorché la terapia medica risulti inefficace e sussistano le condizioni di disincronia inter- ed intra-ventricolare<sup>32</sup>.

## Conclusioni

Nonostante i risultati ottenuti ed i miglioramenti emodinamici che fanno seguito alla CRT, la mortalità dell'affezione permane notevolmente alta, anche se appare ridotta rispetto ai periodi precedenti. Ciò è dovuto, oltre che al processo di resincronizzazione ed al conseguente miglioramento emodinamico, anche all'arresto o addirittura all'inversione del processo di "rimodellamento ventricolare" sfavorevole indotto dalla produzione di ben definiti fattori di crescita (per effetto della desincronizzazione intra ed inter-ventricolare), che aggrava e finisce per rendere irreversibile l'evoluzione negativa della HCF<sup>33</sup>. Questi risultati indicano che la CRT si affianca utilmente



all'armamentario terapeutico convenzionale dello scompenso cardiaco avanzato e co-

stituisce un potente strumento in grado di allungare significativamente la sopravv-

venza del paziente scompensato e migliorarne le condizioni di vita. **TiM**

## Bibliografia

- Aldeman GA, Croft JB, Giles WH, et al.** Hospitalization of patients with heart failure: national hospital discharge survey 1985 to 1995. *Am Heart J* 1999; 137:352-360.
- American Heart Association.** Heart and Stroke Statistical 2003 Update. Available at: <http://www.americanheart.org>. Accessed September 20, 2003.
- Havranek EP, Abraham WT.** The Healthcare Economics of Heart Failure. 1998; 14, 10-18
- Abraham WT, Fishar WG, Smith AL, et al.** Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-1853.
- Cacciapuoti F.** Dalla disfunzione ventricolare all'insufficienza cardiaca. PPG eds. Saronno (VA) 2003.
- Leclercq C, Kass DA.** Retiming the failing heart: principles and clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:194-201.
- Panidis IP, Ross J, Muley B, et al.** Diastolic mitral regurgitation in patients with atrio-ventricular conduction abnormalities: a common finding by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:768-774.
- Schoeller R, Anderson D, Buttnner P, et al.** First or second-degree atrio-ventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71:720-726.
- Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al.** Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1615-1622.
- Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE, et al.** Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983; 67:1059-1065.
- Xiao H, Lee CH, Gibson DG.** Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Brit. Heart J.* 1991; 66:443-447.
- Gura MT, Foreman L.** Cardiac resynchronization therapy for heart failure management. *AACN Clinical Issues* 2004; 15:326-339.
- Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, et al.** Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990; 259:H300-H308.
- Leon A.** Practical issue in cardiac resynchronization therapy device implantation. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4:142-149.
- Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, et al.** Inter-ventricular and intra-ventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy. A prognostic study with Fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2022-2030.
- Sogaard P, Kim WY, Jensen HK, et al.** Impact of acute biventricular pacing on left ventricular performance and volumes in patients with severe heart failure. A tissue Doppler and three-dimensional echocardiographic study. *Cardiology* 2001; 95:173-182.
- Pavel DG.** Cardiac evaluation using nuclear medicine procedures. *Adv Neur* 1981; 30:217-222.
- Kass D.** Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4:S3-S13.
- Abraham WT.** Cardiac resynchronization therapy: a review of clinical trials and criteria for identifying the appropriate patient. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (suppl. 2):S30-S37.
- St. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al.** for the Investigators of MIRACLE Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107:1-6.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; for the COMPANION Investigators Study Group.** Cardiac resynchronization therapy with or without implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-2150.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.** Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-883.
- Leclercq C, Victor F, Alonso C, et al.** Comparative effects of permanent biventricular pacing for refractory heart failure patients with stable sinus rhythm or chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 85:1154-1156.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.** Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay (MUSTIC). *N Engl J Med* 2000; 344:873-880.
- Biventricular pacing "should be the preferred mode of therapy" for atrial fibrillation patients who undergo AV node ablation. *The heart.org*. Available at: [www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=5302536&nlid=tho09mar04](http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=5302536&nlid=tho09mar04). Accessed March 11, 2004.
- Lau CP, Yu CM, Chau E, et al.** Reversal of left ventricular remodeling by synchronous biventricular pacing in heart failure. *PACE* 2000; 23:1722-1725.
- Yu CM, Chau E, Sanderson J, 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 (4):438-445.

28. **Spaziani D, Pagani M, del Rosso G, et al.** Reduction of nor-epinephrine levels with biventricular pacing but recurrence of arrhythmic events in patients with biventricular ICD and cardiomyopathy (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:78A.
29. **Hamdan MH, Barbera S, Kowal RC, et al.** Effects of resynchronization on sympathetic activity in patients with depressed ejection fraction and intraventricular conduction delay due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 98:1047-1051.
30. **Alonso C, Leclercq C, Mabo P, et al.** Atrioventricular pacing improves heart rate variability in patients with severe heart failure. *Eur Heart Failure* 2001; 3:24.
31. **Khaykin Y, Saad E, Wilkoff BL.** Pacing in heart failure: the benefit of resynchronization. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003; 70 (10):841-863.
32. **Burton ME, Barr M, Miles W, et al.** Elderly patients should not be excluded from biventricular devices for congestive heart failure (abstract). *J Cardiac Failure* 2003; 9 (suppl. 5):552.
33. **Uretsky BF, Sheeharan RG.** Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1589-1597.