- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Thu, 08 Oct 2026, 03:02:36

REVIEW

La resincronizzazione ventricolare nel contesto delle terapie farmacologica e non farmacologica dell'insufficienza cardiaca

Edoardo Gronda

G Ital Aritmol Cardiostim 2005;3:190-195

Dipartimento Cardiologico e Cardiochirurgico
U.O. di Cardiologia Clinica
e di Terapia dell'Insufficienza Cardiaca
Istituto Clinico Humanitas
Rozzano (Milano)

Premessa

Nelle società avanzate l'insufficienza cardiaca è una pandemia con mortalità assai elevata. Nonostante i continui progressi terapeutici degli ultimi 20 anni, quasi il 20% dei pazienti muore entro un anno dalla diagnosi e l'80% muore entro 8 anni dalla stessa.[1] Il 50% circa dei decessi avviene per morte improvvisa e inattesa, mentre il restante 50% circa avviene per progressione dello scompenso e, in misura minore, per altri eventi cardiovascolari.[1] È evidente che per incidere significativamente sulla mortalità di questa malattia si deve trattare efficacemente sia la morte improvvisa sia la progressione dello scompenso cardiaco. Peraltro, morte aritmica e scompenso cardiaco appaiono inscindibilmente legati nelle diverse fasi di malignità della malattia, configurando un "unicum" che solo per ragioni nosologiche e di interpretazione fisiopatologica è lecito dividere. Non a caso, l'indicatore più attendibile di eventi aritmici maligni nella popolazione con scompenso cardiaco rimane l'entità del rimodellamento espresso dalla dilatazione ventricolare sinistra[2,3] che si correla alla decrescente funzione sistolica espressa dalla ridotta frazione di eiezione (FE).

La gravità dei sintomi da insufficienza cardiaca espressa nella classe funzionale NYHA si correla, invece, in modo più netto al rischio di morte per scompenso.[4] Probabilmente, per questa ragione solo i farmaci β-bloccanti che agiscono come efficace terapia di conversione del rimodellamento ventricolare[5] hanno conseguito una significativa riduzione della morte improvvisa, oltre che per scompenso,[6,7] mentre tutti i farmaci antiaritmici si sono rivelati inutili o dannosi. Tuttavia, anche se l'incidenza della morte improvvisa si riduce con la terapia β-bloccante, alcune osservazioni fanno ritenere che la prevalenza della stessa non sia intaccata, ma si mantenga o si incrementi relativamente nei malati in terapia ottimizzata. Se si osservano le percentuali di morte improvvisa e di morte per scompenso nella popolazioni comprese nello studio VAL-HeFT[8] sottoposte a diversi regimi terapeutici, è particolarmente evidente come nella mortalità globale la morte improvvisa risulti percentualmente meno ridotta della morte per scompenso anche nel gruppo di pazienti trattato con β-bloccante e ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) (Fig. 1).[9]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Thu, 08 Oct 2026, 03:02:36

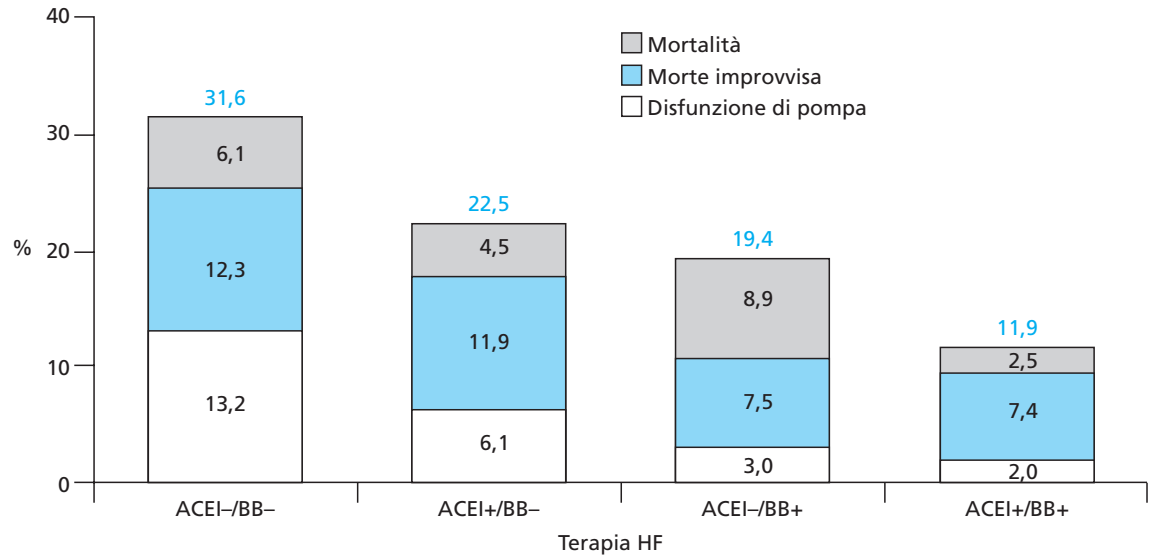


FIGURA 1 Mortalità nel braccio placebo dello studio Val-HeFT in rapporto al tipo di trattamento: follow-up medio di 23 mesi

I dati riportati provengono dallo studio Val-HeFT. Illustrano come la mortalità globale si riduca associando i farmaci efficaci nel trattamento dell'insufficienza cardiaca. Si osserva, tuttavia, che la riduzione della mortalità globale è maggiormente conseguente alla riduzione della morte per scompenso che alla riduzione della morte improvvisa anche quando è instaurato il trattamento ottimale con ACE-inibitore e β-bloccante.

Morte improvvisa e rimodellamento ventricolare: dove sta il nesso?

Le osservazioni precedenti hanno supportato il razionale del disegno di due grandi trial randomizzati multicentrici sul trattamento della morte improvvisa nell'insufficienza cardiaca, mediante defibrillatore impiantabile (ICD). I due studi pubblicati recentemente sono il MADIT II e lo SCD-HeFT.[10,11]

Entrambi gli studi hanno presentato i seguenti criteri di ingresso dei pazienti:

- nel MADIT II: FE ≤30% in pazienti con cardiopatia post-infartuale
- nello SCD- HeFT: FE ≤35% in pazienti con eziologia sia ischemica sia non ischemica dell'insufficienza cardiaca e in classe NYHA II-III.

In tutti e due gli studi era prevista l'ottimizzazione della terapia medica con β-bloccante, presente nel 70% dei casi dei pazienti dello studio MADIT II e nell'80% dello studio SCD-HeFT. Si tratta di due studi controllati, su larga scala, il cui risultato in termini statistici non appare discutibile.

Nello SCD-HeFT era prevista la randomizzazione di un terzo braccio in cui veniva testata la terapia con amiodarone. In questo braccio, l'amiodarone non ha presentato alcun beneficio sulla sopravvivenza rispetto al braccio trattato con sola terapia medica, confermando ciò che, in larga parte, era noto e chiudendo definitivamente il capitolo della terapia antiaritmica nel trattamento della morte improvvisa nei pazienti con insufficienza cardiaca. Entrambi gli studi hanno confermato la significativa efficacia dell'ICD nel diminuire la mortalità globale, pur riducendo solo la morte improvvisa (–28% nel MADIT II a tre anni e –23% a quattro anni nello SCD-HeFT). Va notato che questa riduzione è avvenuta in popolazioni che ricevevano terapia β-bloccante in una percentuale assai maggiore di quella presente nei pazienti trattati nel mondo reale.[12]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Thu, 08 Oct 2026, 03:02:36

Un dato inatteso è venuto in seguito all'analisi post hoc dello studio MADIT II condotta da Moss et al.,[13] che ha evidenziato come l'incidenza di eventi sfavorevoli (morte e ospedalizzazione da scompenso cardiaco) aumentasse significativamente dopo l'appropriato intervento del defibrillatore. Questo studio di fatto ripropone la stretta interdipendenza tra disordine elettrico e progressione della disfunzione di pompa, già evidenziata clinicamente proprio dai precedenti dati sull'amiodarone.[14]

Questa stretta correlazione merita un'accurata lettura confrontando l'entità della disfunzione sistolica, quindi del rimodellamento, e la gravità dello scompenso con il rischio aritmico. La stessa analisi di Moss et al. escludeva, infatti, qualsiasi beneficio dalla successiva aggiunta di amiodarone o di β-bloccante al trattamento medico, suggerendo che l'aritmia maligna è un indicatore di progressione dello scompenso non controllabile con i farmaci.

A tutt'oggi, oltre alla terapia β-bloccante, solo la resincronizzazione cardiaca (CRT) ha dimostrato di conseguire una significativa e stabile conversione del rimodellamento ventricolare documentata in studi osservazionali e controllati.[15,16] Quest'ultima terapia è stata applicata prevalentemente in soggetti portatori di ritardo di conduzione intraventricolare come indicatore di dissincronia elettromeccanica verso cui agisce la terapia di resincronizzazione. Solo da poco la dissincronia è stata riconosciuta come meccanismo indipendente nel mantenimento e nell'aggravamento della disfunzione ventricolare e, al tempo stesso, come variabile prognostica negativa dell'insufficienza cardiaca.[17-19]

In generale, il ritardo di diffusione dello stimolo intraventricolare, cioè la durata del QRS è stata utilizzata come indicatore di dissincronia cardiaca, come ad esempio nello studio MIRACLE.[16] In questo studio in cui la durata del QRS è stata in media di 0,167 + 21 secondi, la conversione del rimodellamento, con aumento della frazione di eiezione e riduzione del volume cardiaco è stata documentata durante lo studio con ecocardiogramma nelle fasi "on" e "off" della resincronizzazione.[20] Analogamente a quanto avviene con la terapia β-bloccante, l'efficacia nella conversione del rimodellamento dopo CRT appare più marcata nei pazienti con eziologia non ischemica dell'insufficienza cardiaca.[20,21]

Solo lo studio CARE-HF,[22] di recente pubblicazione, è l'unico in cui i pazienti sono stati selezionati sulla base, oltre che del QRS allargato (durata media 0,16 sec), anche della documentata presenza di dissincronia interventricolare o della presenza di ritardo dell'attivazione della parete posterolaterale all'ecocardiogramma.

Prima di questo studio sull'efficacia della CRT mancavano due evidenze fondamentali: la prima che l'effetto di conversione del rimodellamento fosse conseguito in aggiunta a quello già ottenuto dal trattamento β-bloccante, il secondo che l'effetto sul rimodellamento fosse collegato al miglioramento della sopravvivenza a lungo termine.

Lo studio CARE-HF ha dimostrato che, in pazienti in classe NYHA III-IV trattati con terapia β-bloccante (70% dei casi) e con perdurante grave disfunzione ventricolare sinistra (FE media 25%) associata a QRS allargato (0,16 sec) e a dissincronia interventricolare, la CRT determinava dopo 18 mesi un incremento della frazione di eiezione del 6,9% e riduceva la mortalità del 33% dopo quattro anni.

Nello studio, la mortalità per scompenso ha presentato una più netta riduzione (56 nel braccio controllo vs 33 nel braccio trattato) ai limiti della significatività statistica ($p = 0,006$) rispetto alla riduzione meno rilevante delle morti improvvise (38 nel braccio controllo vs 29 nel braccio trattato), mentre i decessi classificati come cardiovascolari e non altrimenti precisati sono stati in tutto 24 e un decesso non è stato classificato. La più netta riduzione della mortalità per scompenso con CRT appare in linea con l'alta significatività della caduta dei valori di BNP a 18 mesi (–1122 pg/ml; $p < 0,002$) e con il concomitante fortemente significativo incremento della pressione arteriosa sistolica (+6,3 mmHg; $p < 0,001$). Questi dati farebbero ritenere che l'effetto della CRT non abbia un'efficacia adeguata sulla riduzione della morte improvvisa o quanto meno sia meno efficace di quanto non sia sullo scompenso.

Una conferma a questa interpretazione dei dati del CARE-HF potrebbe venire da un altro studio condotto in pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe NYHA III-IV) associata a storia di ospedalizzazione per scompenso nell'anno precedente e con grave disfunzione di pompa (frazione di eiezione media del 22%) associata a durata protratta del QRS (0,16 sec): il COMPANION.[23] In questo studio, la documentazione di dis-

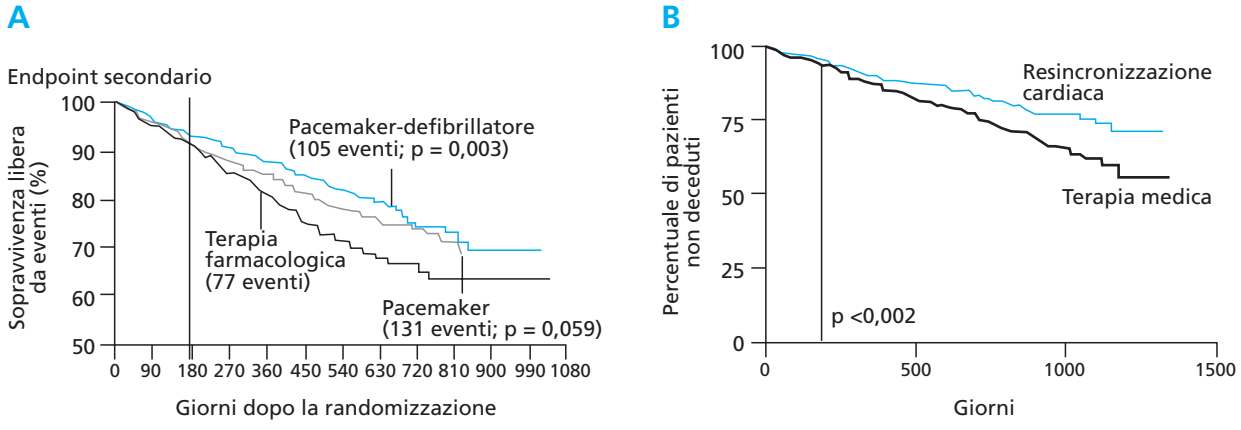
- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Thu, 08 Oct 2026, 03:02:36

sincronia elettromeccanica non è stata un criterio di ingresso dei malati, ma lo era la presenza di storia di ospedalizzazione per scompenso nei 12 mesi precedenti la randomizzazione e di QRS di durata >0,12 sec. Lo studio si componeva di tre bracci con randomizzazione secondo uno schema 1:2:2. Un braccio di controllo è stato trattato solo con terapia medica ottimizzata, un braccio con terapia medica e CRT e un terzo braccio con terapia medica, CRT e defibrillatore (CRT-D). L'endpoint primario dello studio era composito: morte più ospedalizzazione per scompenso. Questo endpoint è stato conseguito con risultato statisticamente significativo in entrambi i bracci CRT e CRT-D (p <0,01), mentre la riduzione della sola mortalità globale (endpoint secondario) è risultata significativa solo nel braccio CRT-D (p <0,03).

Osservando i dati di morte improvvisa e per scompenso presentati nei due studi alcune osservazioni sembrano pertinenti. Nello studio COMPANION, dove i pazienti sono stati arruolati con criteri di maggiore gravità per l'insufficienza di pompa, l'effetto della CRT sulla sola mortalità per scompenso non è risultato statisticamente significativo. La morte improvvisa si è ridotta significativamente solo nel braccio trattato con CRT-D rispetto al controllo, mentre nel braccio trattato con CRT la mortalità da sola non è risultata significativamente cambiata.

I valori di pressione arteriosa sistolica a un anno sono risultati significativamente più elevati nei due bracci trattati (CRT p <0,002; CRT-D p <0,006), ma con valore assoluto assai minore che nel CARE-HF, in media meno di 2 mmHg.

Alcune analogie sono desumibili analizzando gli studi pubblicati. Se si osservano le curve di sopravvivenza del CARE-HF e del COMPANION (Fig. 2) si può notare, nel follow-up, come il gruppo trattato con CRT presenti un andamento sovrapponibile al gruppo controllo per un periodo di 180-200 giorni circa. Dai dati del CARE-HF sappiamo che a 180 giorni si è manifestato un modesto, seppure significativo incremento della FE (+3,7; p <0,001), che è diventato più consistente a 18 mesi (+6,9%; p <0,001). In entrambi gli studi le due curve si sono separate in modo visivamente più netto a partire dall'anno dall'inizio del trattamento, mentre la curva di sopravvivenza dei pazienti trattati con CRT-D nel COMPANION risultava già a sei mesi chiaramente separata dal quella del gruppo di controllo. L'effetto sulla morte improvvisa appare quindi staccato dall'effetto della CRT sul rimodellamento almeno per il periodo in cui l'effetto biologico di conversione deve instaurarsi, ana-



N. a rischio

Terapia farmacologica	308	284	255	217	186	141	94	57	45	25	4	2
Pacemaker	617	579	520	488	439	355	251	164	104	60	25	5
Pacemaker-defibrillatore	595	555	517	470	420	331	219	148	95	47	21	1

N. a rischio

Resincronizzazione cardiaca	409	376	351	213	89	8
Terapia medica	404	365	321	192	71	5

FIGURA 2

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Thu, 08 Oct 2026, 03:02:36

logamente a quanto avviene con la terapia β-bloccante,[24] a cui la CRT pare assimilabile per l'effetto biologico conseguito sulla disfunzione ventricolare.

Nella rappresentazione sono confrontabili le curve di sopravvivenza degli studi CARE-HF **(A)** e COMPANION **(B)**. Si può osservare come il gruppo trattato con CRT presenti, in entrambi gli studi, un andamento sovrapponibile al gruppo controllo per un periodo di 180-200 giorni circa. Le curve del gruppo trattato si sono separate da quelle del gruppo controllo in modo visivamente netto solo a partire dall'anno dopo l'inizio del trattamento. Dai dati del CARE-HF sappiamo che a 180 giorni si è manifestato un modesto, seppure significativo incremento della FE (+3,7; p <0,001) che è diventato più consistente a 18 mesi (+6,9%; p <0,001). Osservando la curva di sopravvivenza del gruppo CRT-D dello studio COMPANION, questa, invece, risultava chiaramente separata già a sei mesi da quella del gruppo di controllo.

Il dato è consistente con l'osservazione che, nello studio COMPANION, il beneficio significativo sulla mortalità è stato ottenuto nel gruppo di pazienti a eziologia non ischemica e con maggiore rimodellamento (diametro diastolico del ventricolo sinistro >67 mm e FE <20%), cioè in quelli in cui il grado di disfunzione ventricolare esponeva a maggiore rischio aritmico e l'eziologia non ischemica consentiva una maggiore conversione del rimodellamento ventricolare.

Dati analoghi non sono desumibili dal CARE-HF, ma proprio la minore riduzione delle morti improvvise suggerirebbe una lettura, in chiave speculare, dei dati dello studio SCD-HeFT, in cui solo i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra più grave (FE <30%) sono risultati efficacemente protetti dall'ICD.

Conclusioni

La morte dei pazienti con insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica è collegata prevalentemente alle conseguenze del rimodellamento ventricolare ed è fortemente condizionata dal substrato indotto dalla malattia cardiaca primitiva e quindi dalle alterazioni elettromeccaniche del tessuto miocardico. A queste si aggiungono di volta in volta le variabili collegate all'evoluzione della sindrome stessa, la congestione, l'equilibrio elettrolitico, gli effetti terapeutici e iatrogeni, ecc.

L'introduzione di efficaci terapie come i β-bloccanti e la CRT, oltre a migliorare la sopravvivenza, ha dimostrato di contrastare il rimodellamento ventricolare riducendo il rischio di morte per progressione dell'insufficienza cardiaca e per eventi improvvisi, tuttavia in proporzione non eguale. La morte improvvisa, infatti, appare meno efficacemente contrastata rispetto alla morte per scompenso.

In presenza di una rilevante disfunzione sistolica, questa osservazione giustifica l'uso sistematico del defibrillatore, particolarmente se i sintomi per scompenso sono modesti e quindi la classe NYHA è relativamente meno grave. Ciò vale nella popolazione generale con scompenso, ma anche in quella trattata con CRT in cui la persistenza di disfunzione ventricolare costituisce una variabile permanente di rischio aritmico che solo il defibrillatore sembra in grado contrastare. L'associazione CRT-D sembra da preferire alla sola CRT nei soggetti indirizzati al trattamento di resincronizzazione cardiaca, mentre l'ICD trova spazio laddove non vi è indicazione alla resincronizzazione pur permanendo una grave disfunzione sistolica dopo trattamento medico ottimizzato.

Bibliografia

1. American Heart Association. *Heart disease and stroke statistics – 2003 Update*. Dallas, TX: American Heart Association 2002
2. St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, et al. Left Ventricular Remodeling and Ventricular Arrhythmias After Myocardial Infarction. *Circulation* 2003;107:2577-2582.
3. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72(9):672-676.
4. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2079.
5. Bristow M R, Gilbert, EM, Abraham WT, et al. Carvedilol Produces Dose-Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects with Chronic Heart Failure. *Circulation* 1996;94:2807-2816.
6. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
7. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
8. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-1421.
9. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Thu, 08 Oct 2026, 03:02:36

of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342(8885):1441-1446.
10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, 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(12):877-883.
11. Bardy G, Lee K, Mark D, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
12. Maggioni AP, Sinagra C, Opasich C, et al. Treatment of chronic heart failure with β adrenergic blockade beyond clinical trials: the Bring Up experience. *Heart* 2003;89:299-305.
13. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al. Long-Term Clinical Course of Patients After Termination of Ventricular Tachyarrhythmia by an Implanted Defibrillator. *Circulation* 2004;110:3760-3765.
14. Amiodarone Trial Investigators. Effects of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350;1417-1424.
15. William T, Hayes A, Hayes DL. Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. Circulation 2003;108:2596-2603.
16. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
17. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-853.
18. Kalahasti V, Nambi V, Martin DO, et al. QRS duration and prediction of mortality in patients undergoing risk stratification for ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2003;92:798-803.
19. Nesser HJ, Breithardt OA, Khandheria BK. Established and evolving indications for cardiac resynchronization. *Heart* 2004; 90:vi5-vi9.
20. St John Sutton M, Plappert T, Abraham WT, 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;107:1985-1990.
21. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol Produces Dose-Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects With Chronic Heart Failure. *Circulation* 1996;94:2807-2816.
22. Cleland JCF, Daubert J, Hermann E, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
23. Bristow M, Saxon L, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
24. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, et al. 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;25:1154-1161.

Indirizzo per la corrispondenza

Edoardo Gronda
Dipartimento Cardiologico e Cardiochirurgico
U.O. di Cardiologia Clinica e di Terapia dell'Insufficienza Cardiaca
Istituto Clinico Humanitas
via Alessandro Manzoni, 56
20089 Rozzano (Milano)
Tel.: 02-82244667
Fax: 02-82244667
E-mail: edoardo.gronda@humanitas.it