Copyright © Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.248.119 Sat, 20 Apr 2024, 05:05:23

giac • Volume 13 • Numero 1 • Marzo 2010

Articolo originale

*Giovanni Marchese, Andrea Antonelli, Nicola Bruno, Annibale Sandro Montenero*

U.O. di Aritmologia, IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni, Milano.

# Ablate and pace: QUANDO e in QUALI pazienti

**RIASSUNTO**

Fra le cause prevalenti di scompenso cardiaco cronico, la fibrillazione atriale (FA) incide in ragione del 20% e talora sino al 40% nei pazienti più gravemente compromessi. In corso di FA l'irregolarità del battito cardiaco, il mancato controllo della frequenza cardiaca (ventricolare) e la perdita del contributo al riempimento diastolico ventricolare dovuto alla sistole atriale favoriscono lo sviluppo dello scompenso cardiaco e perpetuano il circolo vizioso fra la fibrillazione atriale e lo scompenso, poiché in realtà l'una contribuisce allo sviluppo dell'altro, e viceversa. Un altro aspetto da considerare è che la persistenza della FA favorisce l'evoluzione verso la forma permanente con sempre più improbabile recupero e mantenimento del ritmo sinusale.

Il controllo della risposta ventricolare diventa quindi l'elemento più importante nella gestione clinica di questi pazienti.

In tali casi l'opzione terapeutica di prima linea è rappresentata da quella farmacologica con l'intento primario che il controllo ottimale della frequenza ventricolare permetta di acquisire un miglioramento della qualità della vita e della capacità di esercizio assimilabili al ripristino del ritmo sinusale, quando esso sia difficilmente ottenibile, con analoga incidenza di eventi cardiovascolari (eventi embolici, insufficienza cardiaca, ospedalizzazioni ecc.). In ultimo, anche il fallimento del controllo della risposta ventricolare per refrattarietà ai presidi farmacologici, dopo periodo adeguatamente lungo di osservazione in condizioni di stabilità intesa come assenza di reale beneficio clinico (intolleranza allo sforzo, inotropismo negativo e bassa portata cardiaca da irregolarità del ritmo), può essere sopperito da misure non farmacologiche rappresentate da tecniche ablative trans-catetere seguite o meno da impianto di pacemaker. Questo articolo è una messa a punto dell'utilizzo della tecnica di ablate and pace.

**Parole chiave:** fibrillazione atriale (FA), scompenso cardiaco, terapia farmacologica, tecniche ablative trans-catetere.

## Introduzione

Fra le cause prevalenti di scompenso cardiaco cronico, la fibrillazione atriale (FA) incide in ragione del 20% e talora sino al 40% nei pazienti più gravemente compromessi.[1-3] In corso di FA l'irregolarità del battito cardiaco, il mancato controllo della frequenza cardiaca (ventricolare) e la perdita del contributo al riempimento diastolico ventricolare dovuto alla sistole atriale favoriscono lo sviluppo dello scompenso cardiaco e perpetuano il circolo vizioso fra la FA e lo scompenso, poiché in realtà l'una contribuisce allo sviluppo dell'altro, e viceversa. Un

**SUMMARY**

Twenty to 40% of the heart failure patients are also suffering from atrial fibrillation that can increase the rate of decompensations and hospitalizations.

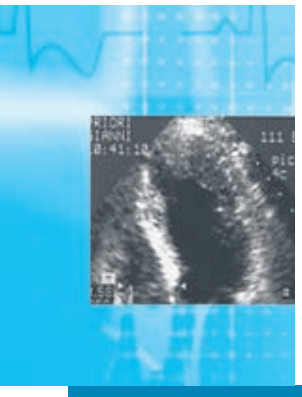
Therefore atrial fibrillation contribute to worsening of heart failure and heart failure to developing atrial fibrillation that become permanent.

Thus in these patients the control of ventricular response is mandatory.

It can be achieved first using a correct pharmacological approach by using drugs that slow the ventricular response and increase the quality of life.

Whenever this pharmacological therapy fails to reach this end point an alternative non-pharmacological approach can be attempted by using catheter ablation techniques. In this issue the ablate and pace technique will be discussed.

**Key words:** atrial fibrillation, heart failure, pharmacological approach, catheter ablation techniques.



- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.248.119 Sat, 20 Apr 2024, 05:05:23



altro aspetto da considerare è che la persistenza della FA favorisce l'evoluzione verso la forma permanente con sempre più improbabile recupero e mantenimento del ritmo sinusale. Fra gli elementi premonitori dell'insorgenza della FA permanente si annoverano: FA di lunga durata, frequenti cardioversioni, frequenti recidive nonostante terapia, rischio pro-aritmico e/o scarsa aderenza terapeutica ai farmaci antiaritmici. Inoltre, in circa l'80% dei pazienti scompensati cardioversioni elettriche e farmacologiche ripetute falliscono nel mantenimento del ritmo sinusale nel volgere di un triennio, così come il ritmo sinusale è riscontrabile solo nel 20% dei portatori di FA persistente affetti da scompenso cardiaco in un periodo di osservazione di circa 2 anni.[4-6] Pertanto il controllo della frequenza ventricolare, in special modo quando questa è > 100 bpm, è di fondamentale importanza e rappresenta un'utile alternativa al ripristino del ritmo sinusale. Questa alternativa, cioè il controllo della risposta ventricolare in corso di FA permanente, è volta alla prevenzione della comparsa della dilatazione ventricolare sinistra e quindi di una tachicardiomiopatia,[7-11] nonché al miglioramento della qualità della vita. In tali casi l'opzione terapeutica di prima linea è rappresentata da quella farmacologica con l'intento primario che il controllo ottimale della frequenza ventricolare permetta di acquisire un miglioramento della qualità della vita e della capacità di esercizio assimilabili al ripristino del ritmo sinusale, quando esso sia difficilmente ottenibile, con analoga incidenza di eventi cardiovascolari (eventi embolici, insufficienza cardiaca, ospedalizzazioni ecc.).[12-16] In ultimo, anche il fallimento del controllo della risposta ventricolare per refrattarietà ai presidi farmacologici, dopo periodo adeguatamente lungo di osservazione in condizioni di stabilità intesa come assenza di reale beneficio clinico (intolleranza allo sforzo, inotropismo negativo e bassa portata cardiaca da irregolarità del ritmo), può essere sopperito da misure non farmacologiche rappresentate da tecniche ablative trans-catetere seguite o meno da impianto di pacemaker.

## Opzioni farmacologiche

I principali determinanti della frequenza ventricolare in corso di FA sono rappresentati dalla conduzione intrinseca e dalla refrattarietà del nodo atrio-ventricolare (AV), nonché dal tono simpatico e parasimpatico. Il periodo refrattario funzionale del nodo AV è inversamente correlato alla frequenza ventricolare in corso di FA e i farmaci che prolungano lo stesso sono in genere efficaci nel controllo della frequenza. L'efficacia degli interventi farmacologici in trial clinici disegnati per raggiungere il controllo della frequenza in pazienti con FA è stata pari a circa l'80%.[17] Ciò nonostante, come già evidenziato nell'introduzione, il controllo della frequenza cardiaca non può prescindere dal dato fisiopatologico della perdita del contributo atriale al riempimento diastolico ventricolare quale causa della riduzione della gittata sistolica durante FA. Ne consegue che talvolta anche la tachicardia, con le ovvie limitazioni sintomatiche rilevabili individualmente, costituisce un obiettivo benefico nel limitare una ulteriore riduzione della gittata cardiaca. È consuetudine che la frequenza ottimale da raggiungere in un paziente scompensato in FA sia leggermente superiore a quella in ritmo sinusale al fine di rimediare alla perdita della sistole atriale. Si ritiene che al monitoraggio ECG delle 24 ore valori medi compresi fra 60 e 90 bpm a riposo e fra 90 e 120 bpm sotto sforzo consuetudinario (salita di rampa di scale, camminata a passo veloce) rappresentino un indice di buon controllo della frequenza ventricolare nelle attività quotidiane in assenza di pause massimali < 3 secondi e di palpitazioni riferite.[41]

La digossina, somministrata una volta al dì, è in grado di ridurre la frequenza cardiaca a riposo (10-20% del basale) rispetto al placebo nella maggioranza dei pazienti attraverso la mediazione del tono vagale, tuttavia essa è per lo più inefficace durante l'esercizio fisico, non essendo in grado di aumentare la tolleranza allo sforzo a causa della prevalenza della stimolazione simpatica (perdita del controllo della frequenza durante sforzo in circa il 50% dei casi).[18,19] La

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.248.119 Sat, 20 Apr 2024, 05:05:23



relativa inefficacia della digossina sotto sforzo è compensata dal favorevole effetto inotropo positivo che la rende il farmaco di prima scelta nei pazienti scompensati.[20,21]

I calcio-antagonisti non-diidropiridinici (verapamil, diltiazem) trovano utile impiego nel controllo della frequenza ventricolare e nel controllo dei sintomi paragonabili alla dose terapeutica della digossina, ma con efficacia superiore rispetto a quest'ultima anche durante attività fisica. Tuttavia, l'impiego di verapamil e Diltiazem in pazienti scompensati è controverso per via delle proprietà inotrope negative possedute, sicuramente deleterie in condizioni di grave disfunzione del ventricolo sinistro.[21-26]

I beta-bloccanti hanno anch'essi azione analoga alla digossina a riposo, tuttavia superiore alla stessa durante esercizio fisico.[22] In alcuni studi tuttavia, a causa del loro effetto inotropo negativo, i beta-bloccanti, in maniera variabile, possono peggiorare la capacità di esercizio.[27,28] Il sotalolo sia per le sue caratteristiche intermedie fra i farmaci antiaritmici di classe III (Vaughan-Williams) e i beta-bloccanti sia per quelle vasodilatatorie, pur non inficiando il controllo della frequenza cardiaca durante esercizio, non è associato a un miglioramento soggettivo dei sintomi.[29] I beta-bloccanti, avendo dimostrato di ridurre la mortalità e migliorare la sintomatologia, sono preferibili ai calcio-antagonisti nello scompenso cardiaco, tuttavia il dosaggio necessario per il controllo della frequenza cardiaca può sortire effetto inotropo negativo precipitando lo scompenso cardiaco oppure risultare controindicato in presenza di sindromi disventilatorie ostruttive.

L'amiodarone ha azione bradicardizzante espletata attraverso il rallentamento della conduzione nel nodo atrio-ventricolare, anche se tale proprietà è solo raramente utilizzata a scopo terapeutico per via degli effetti collaterali e della scarsa efficacia.[30]

L'associazione fra i farmaci sopracitati (digossina+beta-bloccante oppure digossina+calcio-antagonisti) è possibile al fine di raggiungere un controllo della frequenza cardiaca superiore a quello degli stessi singolarmente considerati. Tale associazione terapeutica per determinare un controllo ottimale della frequenza cardiaca richiede una attenta e personalizzata verifica dei dosaggi ed è gravata da un considerevole numero di sospensioni a causa dei noti effetti collaterali principalmente attribuibili ai calcio-antagonisti e ai beta-bloccanti.[22] Non di meno alcuni pazienti in corso di terapia farmacologica sviluppano bradicardia sintomatica anche a riposo tale da richiedere in tale evenienza una stimolazione (pacing) permanente.

Da quanto sopra affermato, dalle implicazioni cliniche derivate da terapie associate in termini di comorbidità e scompenso cardiaco, così come dalla scarsità dei risultati presenti in letteratura relativamente al miglioramento della performance cardiaca e/o della sopravvivenza in conseguenza del controllo della frequenza cardiaca si può concludere che l'oggettivo beneficio clinico dell'opzione farmacologica è ancora da dimostrare.

## Opzioni non farmacologiche

Le opzioni non farmacologiche sono rappresentate storicamente in ordine crescente di importanza da:

1. regolarizzazione della conduzione atrio-ventricolare nodale con eliminazione dei cicli ventricolari più lunghi attraverso pacing ventricolare;
2. modulazione della propagazione degli impulsi nella regione inferiore atriale verso il nodo AV mediante ablazione trans-catetere;
3. ablazione trans-catetere atriale sinistra coinvolgente le vene polmonari;
4. blocco AV mediante ablazione della giunzione AV e impianto di pacemaker (PM) ("ablate and pace").

Le prime due tecniche sono raramente utilizzate, per via dell'ampia variabilità dimostrata negli studi clinici appositamente disegnati[31-35] sia nel miglioramento degli indici di qualità di vita sia della sintomatologia. La terza tecnica, appannag-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.248.119 Sat, 20 Apr 2024, 05:05:23



gio di centri ad alta esperienza ed eseguita con tecniche diverse, non è ancora fruibile nella pratica clinica quotidiana.[36,37] Pertanto la quarta ("ablate and pace"), essendo di natura "non curativa" (a differenza dell'ablazione in caso di tachicardia da rientro nodale o atrio-venticolare o dell'ablazione delle vene polmonari), è attualmente quella, di tipo non farmacologico, maggiormente utilizzata nel controllo della frequenza cardiaca. L'ablazione del nodo AV è generalmente facile da eseguire attraverso approccio venoso o in alternativa arterioso quando, raramente, il primo non fosse efficace. Il successo in acuto di questa tecnica nell'ottenimento di un blocco AV completo è > al 95% con buoni risultati di stabilità anche nel tempo; sono infatti riportate recidive di conduzione nell'ordine dello 0-7%. Le complicanze periprocedurali sono < al 2% e la mortalità è < allo 0,1%. Le complicanze maggiori si osservano prevalentemente in presenza di grave scompenso cardiaco[38] e/o correlate all'impianto del PM.[42,44] Tra gli eventi avversi maggiori è stata osservata una incidenza combinata di tachicardia ventricolare polimorfa e di morte improvvisa che varia dal 3,1% al 6,7% in generale e di morte improvvisa da sola dall'1,9% al 3,7% su base annuale con i tassi più elevati nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra preesistente.[41] Tali eventi possono peraltro essere prevenuti da una transitoria stimolazione ventricolare a frequenze superiori alla norma (80-90 bpm).

Anche l'incidenza a lungo termine di tromboembolia è risultata estremamente contenuta.[51,52]

In piccoli studi randomizzati che includono pazienti con FA parossistica e persistente ad "ablate and pace", è stata riconosciuta efficacia clinica attraverso il controllo dei sintomi oltreché della frequenza cardiaca. In questi studi, una percentuale maggiore di pazienti ha dimostrato miglioramento dei sintomi e della qualità di vita a seguito di ablazione del nodo AV piuttosto che con l'uso di terapia antiaritmica per il controllo della risposta ventricolare.[39,40] Outcome dopo ablazione del nodo AV e impianto di PM sono stati riportati in diversi trial di dimensioni maggiori come ad esempio l'Ablate and Paced Trial (APT). In questo studio è stata riportata una sopravvivenza a 1 anno pari all'85,3% e i punteggi sia del test sulla qualità di vita sia della classe funzionale NYHA risultavano significativamente migliorati dopo 12 mesi di follow-up. Nell'APT la frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra incrementava significativamente dal valore basale di 0,50 +/- 0,20 a 0,54 +/- 0,20 a 3 mesi ($P < 0,03$) sebbene però rimanesse sui valori basali (0,52+/-0,20) a 12 mesi. Tuttavia, nei pazienti con ridotta FE di base questa migliorava in modo significativo da 0,31 +/-0,20 a 0,41 +/- 0,30 a 3 mesi ($P < 0,0001$) persistendo anche a 12 mesi (0,41 +/- 0,30). Nonostante ciò non fu dimostrato un significativo cambiamento nella durata dell'esercizio e nel test del consumo di ossigeno a 12 mesi.[41,42]

Anche nello studio della Mayo Clinic, su 150 casi di FA persistente o permanente refrattaria ai farmaci e trattati con "ablate and pace" esenti da esiti di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco congestizio e non sottoposti a farmaci cardioattivi, viene riportata una sopravvivenza a 36 mesi analoga a quella di una popolazione identica per età e sesso.[50] I vantaggi dell'"ablate and pace" sono rappresentati pertanto oltreché da un miglior controllo della frequenza cardiaca e della sintomatologia anche dal miglioramento della performance cardiaca, dalla abolizione del rischio di tossicità e pro-aritmico dei farmaci e infine dalla riduzione delle ospedalizzazioni per recidive o peggioramento clinico di FA.[43]

Il PM permanente può essere impiantato all'inizio o al temine dell'ablazione del nodo AV.

Si sottolinea l'impiego di un PM VVIR in caso di FA permanente o FA persistente ad alta probabilità di evoluzione in FA permanente, mentre quello di un PM in modalità DDDR con cambio di modalità di stimolazione in caso di FA parossistica.[46]

Dopo "ablate and pace" la FE o rimane stabile o migliora dopo l'ablazione del nodo AV nella maggior parte dei pazienti come riferito nella maggioranza degli studi.

Purtroppo però, in alcuni pazienti questa può comunque peggiorare a causa degli effetti avver-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.248.119 Sat, 20 Apr 2024, 05:05:23



si determinati dalla stimolazione ventricolare destra.[45] E questo avviene per esempio in presenza di pregresso infarto miocardico, episodi di insufficienza cardiaca tali che la sopravvivenza nel gruppo dei pazienti sottoposti ad "ablate and pace" è risultata significativamente inferiore rispetto a una popolazione di controllo con le stesse caratteristiche cliniche.

Questo perché la sola stimolazione ventricolare destra potrebbe non essere appropriata in questi sottogruppi di pazienti.

La stimolazione apicale ventricolare destra determina alterazioni ECG ed elettromeccaniche tipiche di un rallentamento significativo della conduzione intraventricolare sinistra, assumendo un ruolo peggiorativo dello stato emodinamico soprattutto nei soggetti con preesistente disfunzione ventricolare sinistra.[53-57] In pratica. i benefici emodinamici della regolarizzazione del ritmo cardiaco possono essere inficiati dalla stimolazione cronica del ventricolo destro (specialmente per valori di stimolazione ventricolare cumulativa > 40%) determinante dissincronia di attivazione elettro-meccanica ventricolare con successivo rimodellamento delle camere cardiache e conseguente rigurgito mitralico e disfunzione sisto-diastolica.[47,48]

Inoltre, come i risultati dello studio MADIT II hanno evidenziato, la dissincronia ventricolare indotta dalla stimolazione ventricolare destra cronica (stimolazione ventricolare > 50%) incrementa in modo significativo anche il rischio pro-aritmico rappresentato dalla tachicardia ventricolare o dalla fibrillazione ventricolare tanto da suggerire l'impianto di un defibrillatore impiantabile (ICD).[49] Per quanto premesso, diversi studi osservazionali e randomizzati hanno confrontato gli effetti clinici della resincronizzazione cardiaca rispetto alla stimolazione convenzionale permanente in pazienti con FA di lunga durata dopo ablazione del giunto AV.

In particolare Leon e collaboratori[63] hanno valutato gli effetti dell'upgrading a stimolazione biventricolare in 20 pazienti affetti da FA cronica severamente scompensati (FE < 35%, classe NYHA III/IV) già sottoposti ad ablazione del nodo AV e stimolazione ventricolare destra. Il follow-up medio è stato di 17,3 mesi. Sono stati registrati significativi miglioramenti della classe funzionale NYHA, degli indici di funzionalità cardiaca e di rimodellamento positivo ventricolare sinistro nonché una riduzione delle ospedalizzazioni dopo upgrading a biventricolare. Tale beneficio è risultato pari a quello prodotto in pazienti con ritmo sinusale confermando il ruolo essenziale della stimolazione biventricolare e quindi della resincronizzazione ventricolare rispetto alla sola regolarizzazione della frequenza ventricolare.[57-59] Risultati concordi sono stati rilevati negli studi di Valls-Bertault e collaboratori[60] e di Gasparini e collaboratori.[61]

Fra gli studi randomizzati possiamo citare quello di Hay e collaboratori[62] in cui sono stati valutati gli effetti emodinamici in acuto delle diverse tecniche di stimolazione in 9 pazienti con scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e blocco AV (6 dei quali dopo ablazione). Sono state valutate la stimolazione ventricolare destra sia all'apice sia nel tratto di efflusso, quella della parete libera ventricolare sinistra da sola e quella biventricolare. Dai risultati ottenuti si osservava che la stimolazione biventricolare migliorava la funzione sistolica più di ognuno degli altri siti presi singolarmente, e che la stimolazione ventricolare sinistra appariva essere significativamente migliore rispetto a quella destra. Inoltre, la stimolazione biventricolare è risultata essere l'unica ad aver migliorato in modo significativo la riserva diastolica attraverso l'incremento del rilasciamento isovolumetrico.

Lo studio PAVE[64] ha confrontato la stimolazione biventricolare con la stimolazione ventricolare destra a lungo termine in 184 pazienti sottoposti ad ablazione del nodo AV per il trattamento della FA. Gli endpoint dello studio erano la modificazione dei risultati del test del cammino a 6 minuti, degli indici di qualità di vita e della FE. Le caratteristiche dei pazienti erano analoghe in entrambi i gruppi (quello sottoposto a stimolazione ventricolare destra rispetto a quello sottoposto alla biventricolare). A 6 mesi dalla ablazione si è osservato che i pazienti sottoposti a stimola-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.248.119 Sat, 20 Apr 2024, 05:05:23



zione biventricolare registravano un incremento significativo sia della distanza percorsa nel test del cammino a 6 minuti sia della FE. I pazienti con FE < 45% o con classe funzionale NYHA II/III impiantati con stimolatore biventricolare sembravano raggiungere un maggior incremento della distanza percorsa al test del cammino a 6 minuti rispetto ai pazienti con funzione sistolica normale o in classe funzionale NYHA I.

Lo studio OPSITE[65] è stato uno studio clinico di 3 mesi in cross-over randomizzato su 56 pazienti sottoposti ad ablazione del nodo AV per FA nel quale sono state confrontate la stimolazione ventricolare destra con quella sinistra in una prima fase, e la stimolazione ventricolare destra con quella biventricolare in una seconda fase.

Nella popolazione arruolata per questo studio la FE media in condizioni basali era del 41% e diventava del 43% dopo sola stimolazione ventricolare destra (P < 0,05) e del 46 e 45% dopo rispettivamente stimolazione solo sinistra e stimolazione biventricolare (P < 0,05 rispetto a sola stimolazione destra).

Gli indici di qualità di vita e la capacità di esercizio erano tutti statisticamente migliorati in modo significativo con qualsiasi modo di stimolazione rispetto alle condizioni basali. Non vi era, invece, una differenza statisticamente significativa tra i vari modi di stimolazione. Inoltre il miglioramento osservato negli indici di qualità di vita ottenuto con sola la regolarizzazione del ritmo fu dalle 3 alle 10 volte più alto rispetto al basale già con la sola stimolazione ventricolare destra piuttosto che quella sinistra o biventricolare.

Infine, la stimolazione biventricolare, ma non quella sinistra, risultò essere leggermente superiore a quella destra nel sottogruppo di pazienti con funzione sistolica conservata e intervallo QRS stretto. I risultati di questo studio sembrano differire dagli altri studi clinici. Questa discrepanza può probabilmente essere motivata dal disegno dello studio (stimolazione biventricolare soltanto al termine della prima fase di stimolazione ventricolare destra verso quella sinistra) e dalla breve durata (solo 3 mesi) di ogni modalità di stimolazione.

Lo studio randomizzato HOBIPACE,[66] che includeva il 37% di pazienti affetti da FA nella popolazione oggetto dello studio, ha altresì confermato che la stimolazione ventricolare destra in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico e indicazione alla stimolazione cardiaca permanente, risulta peggiore, relativamente agli indici di qualità di vita, di funzione sistolica del ventricolo sinistro e di capacità di esercizio massimale e/o submassimale, rispetto alla stimolazione biventricolare.

In ultimo, una recente meta-analisi[70] ha considerato il ruolo della stimolazione biventricolare nel ridurre il rischio di sviluppare dissincronia ventricolare e scompenso cardiaco in pazienti affetti da FA. Sono stati presi in considerazione 3 studi randomizzati con un totale di 347 pazienti nei quali la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) veniva messa a confronto con la stimolazione ventricolare destra in pazienti con FA sottoposti ad ablazione del nodo AV.

Sono stati inclusi 2 sottogruppi di pazienti con caratteristiche cliniche distinte: il primo includeva pazienti con FA permanente refrattari alla terapia medica, notevolmente sintomatici e con frequenza ventricolare non controllata, il secondo includeva pazienti con FA permanente e scompenso cardiaco. Dai dati emersi da questa meta-analisi, la CRT rispetto alla stimolazione convenzionale favoriva un lieve (2-5%) ma significativo miglioramento della FE in 2 dei 3 studi considerati, prevalentemente in pazienti affetti da scompenso cardiaco e con un trend positivo, ma non significativo in termini di sopravvivenza. Di converso non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa relativa a sopravvivenza, ictus, ospedalizzazione, capacità di esercizio e costi fra le 2 modalità di stimolazione.

Gli autori concludono che ulteriori studi randomizzati su larga scala sono necessari per determinare l'effettiva efficacia della CRT in pazienti sottoposti ad "ablate and pace". Nei fatti, ulteriori studi randomizzati sono tuttora in corso, tra i quali segnaliamo il prospettico BLOCK HF in cui saranno arruolati pazienti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.248.119 Sat, 20 Apr 2024, 05:05:23



con FE < 50%, classe funzionale NYHA I/III, indicazione per PM permanente e blocco AV: tutti i pazienti riceveranno un PM CRT o CRT + ICD con randomizzazione verso stimolazione ventricolare destra o biventricolare e in cui l'endpoint primario combinato è rappresentato da mortalità totale, ospedalizzazione urgente per scompenso cardiaco e modificazione dei volumi ventricolari.

Ulteriori contributi giungeranno dallo studio Biopace, che metterà a confronto prospetticamente la stimolazione ventricolare destra con quella biventricolare in pazienti suddivisi in sottogruppi per FE (> 50%, 36-50% e < 35%) con indicazione standard per PM e alta probabilità di predominante stimolazione ventricolare. Gli endpoint primari sono costituiti da sopravvivenza, indici di qualità di vita, test del cammino a 6 minuti.

Lo studio pilota PREVENT HF, per una popolazione di pazienti similare nelle caratteristiche allo studio Biopace, prevede la randomizzazione verso stimolazione ventricolare destra o biventricolare: l'endpoint primario è costituito dal cambiamento del volume telediastolico, mentre quelli secondari sono rappresentati da FE, mortalità, morbilità e rigurgito mitralico.

Ulteriori contributi proverranno dallo studio PACIFIC incentrato sulla popolazione anziana con FA ricorrente e sintomatica randomizzata su 3 bracci: farmacoterapia, ablazione AV con stimolazione convenzionale e ablazione AV con CRT. Considerati gli effetti deleteri della stimolazione ventricolare destra cronica, la modalità ottimale di stimolazione per ogni paziente deve necessariamente essere adeguatamente valutata prima dell'impianto del PM. Ciò introduce alle prospettive future nell'indicazione appropriata della terapia di resincronizzazione nei pazienti scompensati e affetti da FA attraverso l'impiego di ausili diagnostici che rappresentino nel modo quanto più verosimile possibile la fisiopatologia della dinamica muscolare cardiaca. A tal fine, fra le metodiche di diagnostica per immagini l'ecocardiografia tridimensionale in tempo reale rappresenta un promettente mezzo per la valutazione della dissincronia meccanica in pazienti con scompenso cardiaco: permette, oltre alla stima del volume telediastolico, l'analisi delle variazioni volumetriche dei vari segmenti del ventricolo sinistro, tenendo in considerazione le componenti radiali, longitudinale e circonferenziale della contrazione cardiaca. L'ecocolordoppler tridimensionale con acquisizione dei dati di tutte le pareti ventricolari sinistre nello stesso intervallo di tempo e la creazione di appositi indici di dissincronia sistolica regionali sono stati dapprima elaborati da Kapetanakis e collaboratori.[67]

Ancor più di recente l'evoluzione in modalità Tissue Synchronization Imaging (TSI) della sopradetta metodica[68] rappresenta la dissincronia ventricolare attraverso la gradazione di colori in relazione al tempo di raggiungimento del picco di velocità sistolica regionale su unico battito per tutti e 12 i segmenti del ventricolo sinistro (la variabilità interbattito era pertanto eliminata) e successivamente in modalità "surface rendering" traduce in maniera tridimensionale l'estensione della stessa.[69] La dissincronia evidenziata con la metodica tridimensionale è risultata essere un predittore indipendente di rimodellamento inverso insieme all'indice di sfericità diastolica del ventricolo sinistro.[68] Le prospettive terapeutiche della cardiostimolazione in pazienti con FA sottoposti ad ablazione del nodo AV non possono prescindere dallo studio della fisiologia della dinamica muscolare cardiaca in termini di conservazione e/o ripristino della geometria dinamica e della deformazione rotazionale del ventricolo sinistro,[71] al punto che è stata anche proposta la stimolazione di siti non convenzionali del ventricolo destro e in particolare del setto interventricolare in regione hisiana e parahisiana, purché il sistema di conduzione di His-Purkinje sia integro.[72]

## Bibliografia

1. CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
2. MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.248.119 Sat, 20 Apr 2024, 05:05:23



Randomized Intervention in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
3. Middelkauf HR, Stevenson WG, Stevenson LW: Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40-48.
4. Crijns H, Van Gelder I, Van Glist W, et al.: Serial antiarrhytmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:335-341.
5. Tuinenberg AE, Van Gelder IC, Van Den Berg MP, et al.: Lack of prevention of heart failure by serial electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart* 1999;82:486-493.
6. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, et al.: Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1238-1245.
7. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al.: Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomiopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247-252.
8. Phillips E, Levine SA: Auricular fibrillation without other evidence of heart disease: a cause of reversible heart failure. *Am J Med* 1949;479-489.
9. Grogan M, Smith H, Gersh B, et al.: Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomiopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1570-1573.
10. Lemery R, Brugada P, Cheriex E, et al.: Reversibility of tachicardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987;60:1406-1408.
11. Peters KG, Kienzle MG: Severe cardiomiopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Med* 1988;85:2442-2449.
12. Hohnloser S, Kuck KH: Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF). *Lancet* 2000;356:1789-1794.
13. Brignole M, Menozzi C, Gasparini M, et al.: PAF 2 Study Investigators. An evaluation of the strategy of maintenance of sinus rhythm by antiarrhythmic drug therapy after ablation and pacing therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:892-900.
14. Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP, et al.: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
15. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.: Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group (RACE). A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
16. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al.: The strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-1696.
17. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation–executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:854-906.
18. Zarowitz B, Gheorghiade M: Optimal heart rate control for patients with chronic atrial fibrillation: are pharmacologic choice truly changing? *Am Heart J* 1992;123:1401-1403.
19. Zoble R, Brewington J, Olukoton A, et al.: Comparative effects of nadolol-digoxin combination therapy and digoxin monotherapy for chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987;60:39D-45D.
20. Beasley R, Smith D, McHaffe D: Exercise heart rates at different serum digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br Med J* 1985;290:9-11.
21. Lang R, Klein H, Weiss E, et al.: Superiority of oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atrial fibrillation. *Chest* 1983;83:491-499.
22. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al.: Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304-310.
23. Roth A, Harrison E, Mitani G, et al.: Efficacy and safety of medium and high dose diltiazem alone and in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986;73:316-324.
24. Lewis R, Lakhani M, Moreland A, et al.: A comparison of verapamil and igoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1987; 8:148-153.
25. Lewis R, Laing E, Moreland T, et al.: A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1988;9:279-283.
26. Lang R, Klein H, Di Segni E, et al.: Verapamil improves exercise capacity in chronic atrial fibrillation: Double-blind crossover study. *Am Heart J* 1983;105:820-824.
27. Di Bianco R, Monganroth J, Freitag J, et al.: Effects of nadolol on the spontaneous and exercise-provoked heart rate of patients with chronic atrial fibrillation receiving stable dosages of digoxin. *Am Heart J* 1984;108:1121-1127.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.248.119 Sat, 20 Apr 2024, 05:05:23




28. Atwood E, Sullivan M, Forbes S, et al.: Effect of beta-adrenergic blockade on exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:314-320.
29. Brodsky M, Saini R, Bellinger R, et al.: Comparative effects of the combination of digoxin and d-sotalol therapy versus digoxin monotherapy for control of ventricular response in chronic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1994;127:572-577.
30. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, et al.: Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: Results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1054-1059.
31. Twidale N, McDonald T, Nave K, et al.: Comparison of the effects of AV nodal ablation versus AV nodal modification in patients with congestive heart failure and uncontrolled atrial fibrillation. *PACE* 1998;21(Pt 1):641-651.
32. Lee S-H, Chen S-A, Tai C-T, et al.: Comparisons of quality of life and cardiac performance after complete atrioventricular junction ablation and atrioventricular junction modification in patients with medically refractory atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:637-644.
33. Tse HF, Newman D, Ellenbogen KA, et al.: Effects of ventricular rate regularization pacing on quality of life and symptoms in patients with atrial fibrillation(Atrial fibrillation symptoms mediated by pacing to mean rates [AF SYMPTOMS study]). *Am J* Cardiol 2004;94:938-941.
34. Carlson MD, Ip J, Messenger J, Beau S, et al.: A new pacemaker algorythm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:627-633.
35. Lau CP, Jiang ZY, Tang MO: Efficacy of ventricular rate stabilization by right ventricular pacing during atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:542-548.
36. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al.: Pulmonary-Vein Isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-1785.
37. Hsu Li-Fern, Jais P, Sanders P, et al.: Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373-2383.
38. Brignole M, Gammage M, Jordaens L, et al.: Report of a study group on ablate and pace therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 1999; I:8-13.
39. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al.: Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. a randomized, controlled study. *Circulation* 1998;98:953-960.
40. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al.: Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. a randomized controlled study. *Circulation* 1997;96:2617-2624.
41. Feld K: Atrioventricular node modification and ablation for ventricular rate control in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;3:S80-S83.
42. Neal GK, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, et al.: The Ablate and Pace trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophys* 1998;2:121-135.
43. Lee SH, Chen SA, Tai CT, Chiang CE, et al.: Comparison of quality of life and cardiac performance after complete atrioventricular junction ablation and atrioventricular Juanction modification in patients with medically refractory atrial fibrillation. *J Am Cardiol* 1998;31:637-644.
44. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, et al.: The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1697-1702.
45. Szili-Torok T, Kimman GP, Theuns D, Poldermans D, et al.: Deterioration of left ventricular function following atrio-ventricular node ablation and right ventricular apical pacing in patient with permanent atrial fibrillation. *Europace* 2002;4:61-65.
46. Gianfranchi L, Brignole M, Menozzi C, et al.: Progression of permanent atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation and dual-chamber pacemaker implantation in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:351-354.
47. 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.
48. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, et al.: Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998;98:588-595.
49. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al.: MADIT II investigators. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:359-365.
50. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al.: Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1043-1051.
51. Gasparini M, Mantica M, Brignole M, et al.: Thromboembolism after atrioventricular nodal ablation and pacing: long term follow-up. *Heart* 1999;82:494-468.
52. Gasparini M, Mantica M, Brignole M, et al.: Long-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.248.119 Sat, 20 Apr 2024, 05:05:23



term follow-up after atrioventricular nodal ablation and pacing: low incidence of sudden cardiac death. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(Pt 2):1925-1929.
53. Simantirakis EN, Vardakis KE, Korchiadakis GE, et al.: Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1013-1018.
54. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, et al.: Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1883-1888.
55. Kang SJ, Song JK, Yang HS, et al.: Systolic and diastolic regional myocardial motion of pacing-induced versus idiopathic left bundle branch block with and without left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2004;93:1243-1246.
56. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE: Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1372-1377.
57. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al.: Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-118.
58. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.: For the comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure(COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
59. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.: for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effects of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
60. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, et al.: Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* 2004;6:438-443.
61. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al.: Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734-743.
62. Hay I, Melenovsky V, Fetics BJ, et al.: Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block. *Circulation* 2004;110:3404-3410.
63. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al.: Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronica atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-1263.
64. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al.: PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160-1165.
65. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al.: Optimal Pacing SITE (OPSITE) Study Investigators. Comparative assessment of right, left, biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:712-722.
66. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al.: Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927-1937.
67. Katapenakis S, Kearney MT, Siva A, et al.: Real-time three dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005;112:992-1000.
68. Proclemer A, Allocca G, Badano LP, et al.: Fibrillazione atriale permanente e scompenso cardiaco: ablazione a radiofrequenza della giunzione atrioventricolare e terapia di resincronizzazione cardiaca. Revisione della letteratura e delle nuove tecniche di valutazione ecocardiografica. *G Ital Cardiol* 2007;8:215-224.
69. Badano LP, Baldassi M, Ghio S, et al.: Ruolo dell'ecocardiografia nella selezione dei pazienti da candidare alla terapia di resincronizzazione ventricolare. *G Ital Cardiol* 2006;7:724-738.
70. Bradley D, Shen W: Atrioventricular junction ablation combined with either right ventricular pacing or cardiac resynchronization therapy for atrial fibrillation: the need for large-scale randomized trials. *Heart Rhythm* 2007;4:224-232.
71. Guazzi MD: Fisiologia della dinamica muscolare cardiaca. *Cardiologia* 1996;41(Suppl 4):279-283.
72. Occhetta E, Bortnik M, Magnani, et al.: Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1938-1945.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA
Annibale Sandro Montenero
U.O. di Aritmologia, IRCCS MultiMedica
Via Milanese, 300
20099 Sesto S. Giovanni, Milano
Tel.: 02-24209464
Fax: 02-24209085
E-mail: montenero@hotmail.com