- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.79.60 Tue, 23 Apr 2024, 14:00:53

Frequenza cardiaca e studio del profilo aritmico

R.M. Polimeni, G. Meduri

G Ital Aritm Cardiostim 2007;1:7-11

Struttura Complessa di Cardiologia-UTIC,
Ospedale "S.Maria degli Ungheresi", Polistena (RC)

Frequenza cardiaca

La relazione tra frequenza cardiaca (FC) elevata a riposo e rischio di eventi cardiovascolari, nei soggetti con cardiopatia nota, è conosciuta da più di venti anni, ma solo di recente tale parametro è entrato a far parte a pieno titolo del gruppo degli indici non invasivi di stratificazione prognostica nel paziente post-infartuato e nello scompenso cardiaco. Infatti, già in epoca pretrombolitica alcuni studi avevano ampiamente dimostrato come, tra i pazienti ricoverati in terapia intensiva per infarto miocardio acuto (IMA), quelli con FC elevata avessero un rischio aumentato di mortalità sia ospedaliera che nel follow-up. Nello studio di Hjalmarson e coll.[1] la mortalità totale a un anno dopo IMA era aumentata nei pazienti che presentavano una FC elevata all'ingresso e tale incremento risultava particolarmente significativo in caso di FC ≥90 bpm (Fig. 1). Analogamente, una FC post-dimissione >80 bpm era fortemente predittiva in termini di mortalità. Questa associazione si è mantenuta nei pazienti con insufficienza cardiaca lieve-moderata, mentre nel sottogruppo di pazienti con grave scompenso cardiaco, gravato da un alto tasso di mortalità, la FC non ha avuto alcun impatto prognostico.

Il contributo prognostico di tale indice si è mantenuto invariato anche negli studi più recenti: infatti, prendendo in esame l'ampio database degli studi GISSI,[2] tra i fattori che predicono in modo indipendente la mortalità a 6 mesi figura la FC elevata. I pazienti che alla dimissione avevano una FC >100 bpm avevano un rischio relativo di 4,54; in caso di FC tra 81 e 100 l'OR era di 2,97. Questi risultati sono stati successivamente confermati dal GUSTO.[3] Un fatto molto importante è che il potere predittivo dell'elevata frequenza cardiaca rimaneva invariato anche dopo aggiustamento per la classe Killip o per la frazione d'eiezione ventricolare sinistra.

Dal punto di vista patogenetico, l'associazione tra FC elevata e mortalità totale e aritmica è dovuta a due fattori tra loro intimamente connessi. Da un lato, l'alta FC è la spia di un profondo sovvertimento dell'equilibrio neurovegetativo con netta predominanza del simpatico, in genere secondario a un'importante cardiopatia strutturale come la cardiopatia ischemica o lo scompenso cardiaco; dall'altro lato una FC elevata ha di per sé un impatto sfavorevole sull'evoluzione clinica, in quanto comporta attraverso meccanismi diretti (aumentato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.79.60 Tue, 23 Apr 2024, 14:00:53

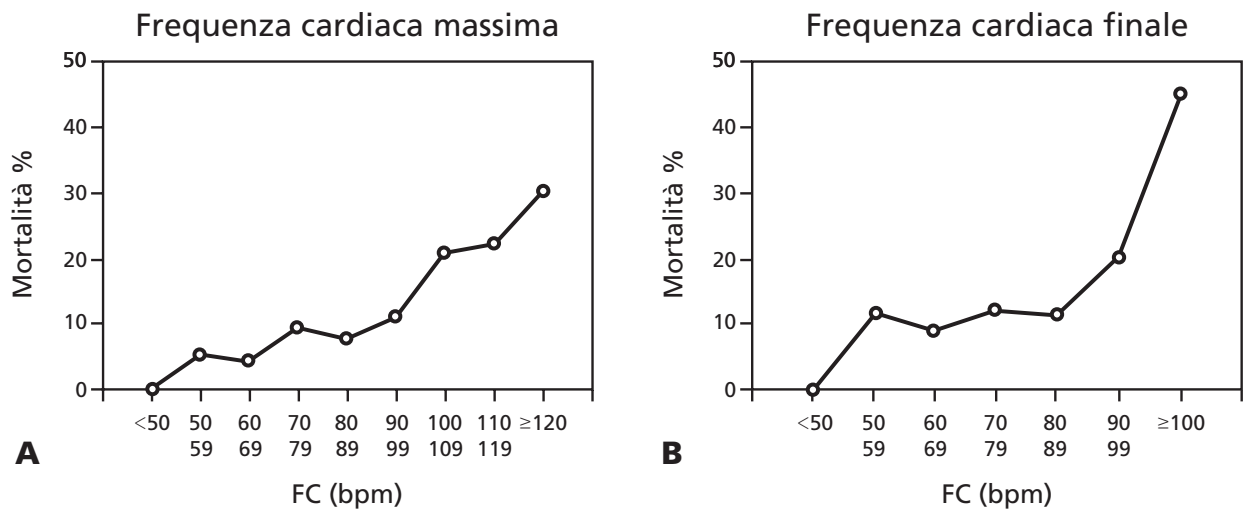

FIGURA 1 Mortalità a un anno in base ai valori di FC registrati all'ingresso (a) e alla dimissione (b) in 1807 pazienti con IMA. Da notare che una FC di 80 bpm sembra la soglia per un significativo aumento della mortalità. Da Hjalmarson e coll.[1]

stress di parete, aumentata pressione media, ridotta compliance arteriosa, ecc.) un aumento del consumo di ossigeno e una maggiore vulnerabilità elettrica, facilitando sia un peggioramento della situazione emodinamica che l'insorgenza di aritmie maligne.

In questi pazienti, la terapia farmacologica tendente a contrastare lo squilibrio neurovegetativo ha dimostrato i risultati più convincenti. Numerosi trial eseguiti con betabloccanti hanno dimostrato un netto miglioramento della prognosi nei pazienti reduci da IMA, specie se la FC veniva ridotta in modo consistente e il beneficio ottenuto era direttamente proporzionale alla FC basale. Infine, la metanalisi di Teo e coll.[4] ha definitivamente sancito che l'utilizzo dei betabloccanti nel post-infarto riduce in modo importante sia la mortalità totale che aritmica. Anche nello scompenso cardiaco i maggiori benefici in termini di mortalità si sono avuti nei pazienti con frequenze cardiache elevate. Per esempio, con il carvedilolo[5] la riduzione della mortalità era evidente solo in pazienti con FC >82 bpm. Nello studio GESICA-GEMA[6] è stato valutato l'amiodarone in pazienti con grave scompenso cardiaco; nei pazienti con frequenza cardiaca >90 bpm, al termine dei due anni di follow-up la mortalità era del 38,4% nei pazienti trattati e del 62,4% nei pazienti del gruppo di controllo. Nei pazienti con frequenza <90 bpm il trattamento antiaritmico non modificava la sopravvivenza.

In conclusione, in un momento in cui è di importanza fondamentale selezionare in modo adeguato i pazienti a maggior rischio di morte aritmica o meno ed essendo perfettamente consapevoli che i numerosi parametri strumentali non invasivi considerati presentano uno scarso potere predittivo, l'utilizzo di un segno clinico semplice e di facile interpretazione come la FC può sicuramente essere di aiuto nel processo decisionale del cardiologo clinico.

L'ECG dinamico

Da quando l'ECG dinamico delle 24 ore è stato introdotto nella pratica clinica corrente, l'interesse verso questa metodica nella stratificazione del rischio aritmico ha subito notevoli variazioni, dovute alla pubblicazione dei risultati di importanti trial che ne hanno decretato di volta in volta il successo o l'insuccesso (Fig. 2).

L'obiettivo principale di un corretto inquadramento prognostico delle aritmie ipercinetiche ventricolari (AIV) nei soggetti cardiopatici è di individuare il sottogrup-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.79.60 Tue, 23 Apr 2024, 14:00:53

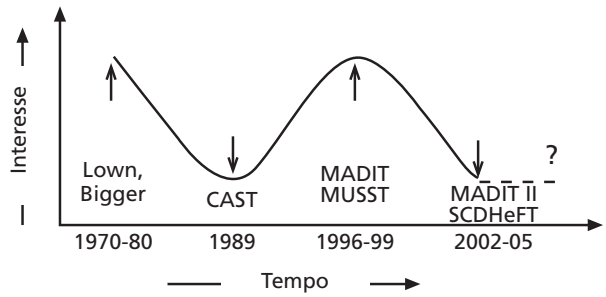

FIGURA 2 Andamento temporale dell'interesse verso l'ECG dinamico nella stratificazione del rischio aritmico nel post-infarto.

po con maggiori probabilità di andare incontro a morte improvvisa: a questo proposito l'Holter delle 24 ore si è rivelato uno strumento utile a comprendere il significato clinico delle aritmie ventricolari nel post-infarto, nella cardiomiopatia dilatativa e in generale nello scompenso cardiaco.

Cardiopatia ischemica

Le moderne terapie riperfusive hanno radicalmente modificato il significato clinico delle AIV, rendendolo più controverso. L'utilizzo più estensivo della trombolisi e della rivascolarizzazione meccanica precoce ha portato a una riduzione significativa dell'estensione del danno miocardico, a una risoluzione dell'ischemia residua e a un miglioramento dello squilibrio neurovegetativo, fattori che costituiscono il substrato ideale per le aritmie ventricolari minacciose.

Nel GISSI 2[7] l'incidenza di BEV frequenti e/o complessi è stata del 65%, con una sensibile riduzione rispetto agli studi effettuati in era pretrombolitica (85%), ma la riduzione del carico aritmico si è avuta soprattutto per le forme ripetitive come la tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS), la cui incidenza è scesa al 6,8%. Più recentemente, lo studio di Hohnloser[8], condotto su 325 pazienti reduci da IMA e sottoposti a ECG dinamico in 10ª giornata, ha confermato la bassa prevalenza di TVNS (9%); inoltre l'associazione con una bassa frazione d'eiezione (FE ≤35%) era presente solo nel 2,4% dei pazienti. Nella maggioranza dei casi la TVNS era costituita da 3 o 4 battiti e la sua presenza era indipendente dalla FE e dalla pervietà dell'arteria "colpevole".

Sia prima che dopo l'avvento della trombolisi, la presenza di BEV frequenti (>10/h) all'ECG dinamico si correla a una probabilità di morte più che raddoppiata (GISSI 2), sia a 6 mesi (5,5%) che a 2 anni (20%); il ruolo prognostico si mantiene inalterato anche dopo aggiustamento di tutte le altre variabili considerate. Nello studio di Hallstrom,[9] condotto su 360 pazienti a distanza di un anno dall'IMA, è stata confermata la stretta relazione tra aritmie ventricolari frequenti e mortalità a 30 mesi, che risultava del 4,3% nei pazienti con <3 BEV/h fino al 15,1% nei pazienti con >10 BEV/h.

Mentre la presenza di BEV frequenti e/o complessi all'ECG dinamico effettuato sia nell'immediato post-infarto che tardivamente indica un aumentato rischio di mortalità aritmica, il ruolo prognostico della TVNS negli attuali modelli gestionali rimane incerto. Ciò è dovuto non solo a una bassa prevalenza in assoluto, ma anche alla sua scarsa riproducibilità, che sicuramente non supera il 50%. Quest'ultimo limite potrebbe essere in teoria superato prolungando la durata del monitoraggio, come proposto da Pedretti e coll.,[10] tendente sia a dimostrare la maggiore sensibilità di una registrazione Holter della durata di 48 ore nell'identificare i pazienti con TVNS, sia ad attribuire a questa aritmia un maggior "peso" prognostico, specie se vengono considerati i pazienti con ≥2 episodi di TVNS.

Un ampio studio osservazionale più recente[11] ha esaminato l'utilità dell'Holter nella predizione della morte improvvisa (MI) seguendo 2130 pazienti sopravvissuti a IMA per un follow-up medio di poco meno di 3 anni. Tali soggetti erano trattati con terapia farmacologica ottimale (94% betabloccanti e aspirina, 74% ACE-inibitori e 69% statine) e, nel 70% dei casi, erano sottoposti a intervento di rivascolarizzazione (PTCA o BPAC). Mentre nessuna variabile all'Holter era predittiva di MI nei pazienti con FE ≤35%, paradossalmente nel sottogruppo di pazienti con FE conservata o lievemente ridotta (FE 35-50%) la presenza di TVNS era correlata in modo significativo a un aumentato rischio di MI. Inoltre, a conferma di molti precedenti studi, il maggior numero di MI avviene nei pazienti con funzione ventricolare non particolarmente depressa (Fig. 3).

Un altro aspetto da considerare quando si parla di stratificazione del rischio aritmico nel post-infarto è

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.79.60 Tue, 23 Apr 2024, 14:00:53

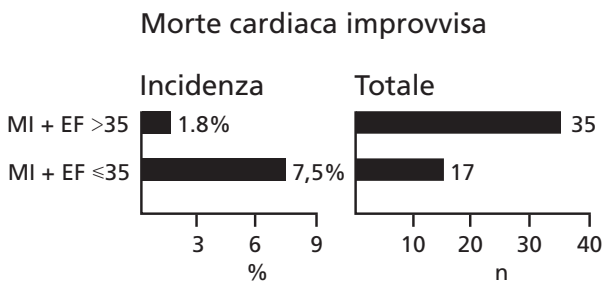

FIGURA 3 Incidenza e numero totale di morti cardiache improvvise in pazienti con depressa funzione sistolica del ventricolo sinistro e in pazienti con disfunzione lieve. Da Makikallio e coll.[11]

la ben nota variabilità del fenomeno aritmico nel tempo. Infatti è risaputo che l'incidenza di aritmie è massima durante l'evento acuto, per poi gradualmente scendere fino ad arrivare a un plateau dopo un anno; in seguito la propensione alle aritmie si stabilizza con la possibilità di riaccensione in caso di recidive ischemiche o di peggioramento funzionale. Per tale motivo è ampiamente riconosciuta l'importanza di effettuare l'ECG dinamico in predimissione, momento più indicato per delineare il profilo di rischio aritmico del paziente. Infine, nell'ambito della TVNS, non possono essere giudicati equivalenti, in termini di rischio aritmico, pazienti con evidenza sporadica di brevi salve di 3 o 4 battiti e soggetti che presentano all'Holter ricorrenti salve di 10-20 battiti, con le ovvie implicazioni clinico-prognostiche.

In conclusione, il potere prognostico delle aritmie ventricolari registrate all'Holter nel post-infarto non è elevato, a causa sia della ridotta incidenza sia del miglioramento del trattamento dell'evento acuto; è necessaria, a questo punto, l'integrazione con altri indici di rischio più "forti", come i parametri di funzionalità cardiaca e lo squilibrio neurovegetativo. Malgrado ciò, la capacità di individuare i soggetti destinati a eventi aritmici seri rimane insufficiente, anche per la bassa incidenza di MI nel follow-up; per tale motivo sono stati condotti e conclusi recentemente alcuni importanti studi di prevenzione primaria[12,13] in cui i pazienti venivano arruolati solo sulla base di una bassa frazione d'eiezione. I risultati positivi in termini di riduzione della mortalità non hanno, invero, risolto del tutto il problema. Stando così le cose, dovremmo porre indicazione all'impianto di AICD solo sulla scorta di una bassa FE, anche se, come ha dimostrato lo studio ATRAMI,[14] più della metà dei pazienti con FE ≤35%, in assenza di TVNS e di ridotta sensibilità barocettiva, presenta un rischio di morte improvvisa solo del 5% all'anno, che non giustificherebbe l'impianto del device.

Cardiomiopatia dilatativa

Le aritmie ipercinetiche ventricolari (BEV frequenti e/o TVNS) sono di comune riscontro nella cardiomiopatia dilatativa (CMD) (30-60%); la loro incidenza aumenta nelle classi funzionali più avanzate (80% in classe IV NYHA), tanto che sussiste il dubbio se abbiano un valore prognostico indipendente o se invece siano semplicemente un marker di malattia. Nonostante l'uso routinario del monitoraggio Holter il significato prognostico delle aritmie ventricolari nei pazienti con CMD rimane dubbio. Se da una parte alcuni autori hanno identificato nella presenza di TVNS all'Holter un utile indice prognostico, molti altri studi non hanno confermato tali risultati. Per esempio, Grimm e coll.,[15] studiando 202 pazienti con CMD e con aritmie asintomatiche, hanno riscontrato come la combinazione di TVNS e di FE ≤35% identificasse un sottogruppo di pazienti a rischio molto elevato di eventi aritmici (OR = 14,6).

Scompenso cardiaco

La gestione dei pazienti con scompenso cardiaco presenta, a oggi, enormi difficoltà: da una parte perché la prevalenza di aritmie ipercinetiche ventricolari in questo contesto è molto elevata, dall'altra perché la maggior parte delle morti in questi pazienti è improvvisa. Nello studio SCDHeFT (classe funzionale II-III) la TVNS era presente nel 23% dei pazienti arruolati; mentre veniva registrata nel 61% dei pazienti in classe III-IV (PROMISE[16]). Nell'ambito della sindrome dello scompenso cardiaco, alcuni importanti trial[16,17] che avevano arruolato una popolazione mista, ischemici e non ischemici, hanno concluso come la presenza di aritmie ventricolari asintomatiche in pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo non fosse in grado di selezionare un gruppo di pazienti a rischio di morte improvvisa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.17.79.60 Tue, 23 Apr 2024, 14:00:53

Conclusioni

Numerosi studi clinici hanno definitivamente dimostrato una stretta correlazione tra aumento della FC e mortalità cardiovascolare nei soggetti con cardiopatia strutturale, anche se nella maggior parte dei casi non è stata valutata la mortalità aritmica. Più recentemente, i risultati degli studi di intervento condotti con i betabloccanti, estremamente positivi in termini di riduzione del rischio aritmico oltre che della mortalità totale, hanno fortemente sostenuto la necessità di ridurre, in questi pazienti, la FC. Tuttavia, tale parametro viene di rado preso in considerazione nella pratica clinica ai fini di una corretta stratificazione prognostica del rischio cardiovascolare in generale e del rischio aritmico in particolare.

Per quanto riguarda l'utilità dello studio del profilo aritmico, nei pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra (FE <30%), in base ai dati attualmente in nostro possesso, la presenza di aritmie ipercinetiche ventricolari all'Holter sembrerebbe avere scarso potere predittivo di vulnerabilità aritmica; in questa tipologia di pazienti probabilmente la valutazione della frazione d'eiezione costituisce un indicatore di rischio talmente forte da rendere scarsamente significativo il potere prognostico delle altre variabili.

Nel gruppo di pazienti con funzione ventricolare lievemente depressa (FE <40%), lo studio dei parametri non invasivi (tra i quali il monitoraggio Holter prolungato) potrebbe avere una certa utilità nell'individuare quel sottogruppo con marcata attivazione adrenergica e, di conseguenza, a maggior rischio aritmico.

Bibliografia

1. Hjalmarson A, Gilpin EA, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547-553.
2. Zuanetti G, Fernandez-Bernal F, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in myocardial infarction: the GISSI experience. *Eur Heart J Suppl* 1999;I(Suppl H):H52-H57.
3. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Prediction of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41.021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-1668.
4. Teo KK, Yusuf S, et al. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overwiew of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-1595.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
6. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, et al. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. The GESICA-GEMA Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1199-1205.
7. Maggioni AP, Zuanetti G, et al., on behalf of the GISSI-Investigators. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI 2 Results. *Circulation* 1993;87:312-322.
8. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, et al. Prevalence, characteristics and prognostic value during follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolitic era. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1895-1902.
9. Hallstrom AP, Bigger JT, Roden D, et al. Prognostic significance of ventricular premature depolarizations measured 1 year after myocardial infarction in patients with early postinfarction asymptomatic ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(2):259-264.
10. Pedretti R, Etro MD, et al. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorfic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;71:1131-1141.
11. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era.