



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CLINICHE
CICLO XXIX

Coordinatore Prof. Francesco Annunziato

**Effetti della terapia di resincronizzazione
cardiaca sul profilo cognitivo, funzionale e
psicologico del paziente**

Settore scientifico disciplinare: MED/11

Dottorando
Dott. Giuseppe Mascia

Tutore
Prof. Luigi Padeletti

Coordinatore
Prof. Francesco Annunziato

Anni 2013/2016

Indice

Capitolo 1 - Lo Scompenso Cardiaco

- 1.1 Definizione
- 1.2 Epidemiologia
- 1.3 Eziologia
- 1.4 Diagnosi di scompenso cardiaco
- 1.5 Classificazione e stadiazione
- 1.6 Prognosi
- 1.7 Terapia farmacologica

Capitolo 2 - Terapia di resincronizzazione cardiaca

- 2.1 Introduzione alla terapia di resincronizzazione cardiaca
- 2.2 Basi fisiopatologiche
- 2.3 Il razionale della terapia
- 2.4 Associazione del defibrillatore alla terapia di resincronizzazione cardiaca
- 2.5 Le linee guida
- 2.6 Predittori di risposta

Capitolo 3 - Aspetti funzionali, cognitivi e psicologici

- 3.1 Valutazione funzionale
- 3.2 Valutazione cognitiva
- 3.3 Valutazione psicologica
- 3.4 Profilo funzionale e cognitivo in pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca

Capitolo 4 - Contributo personale

4.1 Introduzione

4.2 Materiali e metodi

4.2.1 Criteri di inclusione

4.2.2 Valutazione funzionale e cognitiva

4.2.3 Programmazione e impianto

4.2.4 Follow-up

4.2.5 Analisi statistica

4.3 Risultati

4.3.1 Caratteristiche basali della popolazione

4.3.2 Effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca a 6 mesi

4.3.3 Differenze di genere

4.3.4 Fattori collegati al miglioramento della SPPB

4.3.5 Fattori associati al miglioramento del MMSE

4.3.2 Effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca a 30 mesi

4.4 Discussione

4.5 Conclusioni

Bibliografia

Capitolo 1: Lo scompenso cardiaco

1.1 Definizione

Lo scompenso cardiaco rappresenta una condizione patologica in cui il cuore non è in grado di mantenere una portata cardiaca adeguata alle richieste dei tessuti oppure, qualora vi riesca, questo sia ottenuto attraverso un aumento delle pressioni di riempimento ventricolari.¹

Le linee guida dell'*American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* del 2009² definiscono lo scompenso cardiaco come una complessa sindrome clinica dovuta ad un' alterazione cardiaca strutturale o funzionale che comprometta il riempimento ventricolare o il mantenimento di una portata cardiaca adeguata alle esigenze metaboliche dell'organismo.

Nelle più recenti linee guida Europee ESC (*European Society of Cardiology*) 2016³ l'insufficienza cardiaca viene definita come una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (come dispnea, astenia) che può essere accompagnata da segni (come rumori polmonari, elevata pressione venosa giugulare, edema periferico) causati da anomalie cardiache strutturali/funzionali, che risultano in un ridotta portata cardiaca e/o elevate pressioni intracardiache a riposo o sotto sforzo. L'ESC inoltre propone un punto di vista diverso da quello strettamente clinico e fisiopatologico, ritenendo che, per essere esaustiva, la definizione di scompenso debba comprendere anche l'evidenza

oggettiva (preferibilmente riconosciuta all'ecocardiografia) della disfunzione sistolica e/o diastolica. Non a caso le recenti linee guida ESC ad oggi distinguono fra: 1) scompenso cardiaco con ridotta funzione sistolica e frazione d'eiezione (FE) < 40%, (HFrEF); 2) scompenso cardiaco cosiddetto "mid-range" con FE 40-49%, (HFmrEF); 3) scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata ed FE > 50% (HFpEF).³

La disfunzione ventricolare sistolica è caratterizzata da una riduzione della contrattilità miocardica, accompagnata da meccanismi di compenso come ipertrofia ventricolare e/o dilatazione (rimodellamento ventricolare), con una riduzione della frazione di eiezione e ad un aumento compensatorio del volume telediastolico.

Lo stiramento al quale vengono sottoposte le fibre miocardiche, se da un lato permette di aumentare la forza contrattile, in accordo con la legge di Frank-Starling, dall'altro è esso stesso causa di progressione della disfunzione sistolica, aumentando il consumo di ossigeno, peggiorando la perfusione e favorendo l'apoptosi dei miocardiociti.

Con l'aggravarsi della disfunzione ventricolare, si assiste all'attivazione di molteplici sistemi di risposta neuroendocrina che, sebbene rappresentino un tentativo di compenso, si rivelano, a lungo termine, dannosi per il cuore, contribuendo a cardiomegalia, ritenzione di sodio e liquidi, portando quindi all'instaurarsi di un circolo vizioso.

Lo scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata si associa invece alla presenza di cavità cardiache di normali o ridotte dimensioni, normali valori di FE del ventricolo sinistro ed ostacolo al riempimento diastolico di uno o entrambi i ventricoli.⁴⁻⁵

Le linee guida ESC 2016³ vanno nella stessa direzione nei pazienti con FE conservata e nei pazienti con scompenso cardiaco cosiddetto "mid-range" con FE compresa tra 40-49% (HFmrEF), che sono generalmente inclusi in trials dello scompenso cardiaco a funzione preservata.

1.2 Epidemiologia

Nei Paesi industrializzati, lo scompenso cardiaco rappresenta un importante problema di sanità pubblica. Negli Stati Uniti, è responsabile di quasi un 1.000.000 di ricoveri ospedalieri e di 50000 decessi ogni anno. Essendo più frequente nei soggetti anziani, si prevede che la sua prevalenza continuerà ad aumentare con l'invecchiamento della popolazione media.⁶⁻⁷

Da dati ricavati dallo studio del *National Hospital Surgery* e del *National Heart, Lung and Blood institute (NHLBI)*, condotto tra il 1975 e il 2005, è emerso che il tasso degli ingressi ospedalieri per scompenso cardiaco ha subito un aumento del 171%.⁸

L'enorme impatto economico sul sistema sanitario è legato non solo ai costi medici diretti, ma anche all'invalidità e alla perdita delle capacità lavorativa. La rilevanza sociale ed epidemiologica di questa patologia è pertanto in forte aumento. Tale evidenza può essere spiegata da tre fondamentali fattori come il continuo invecchiamento della popolazione, i progressi nel trattamento della fase acuta della cardiopatia ischemica, e l'aumento dell'aspettativa di vita degli stessi pazienti dovuto ai miglioramenti nell'approccio terapeutico.

La prevalenza complessiva della malattia, limitatamente ai pazienti con evidenza clinica della sindrome è del 2.5%, passando dal 3.2% nella popolazione maschile al 2.2% nella popolazione femminile.⁹⁻¹⁰ La prevalenza stessa è fortemente correlata all'invecchiamento, passando dall'1.9% nei maschi e dallo 0.8% nelle femmine di età compresa tra i 40 ed i 59 anni, all'11.5% nei maschi e all'11.8% nelle femmine ultraottantenni⁹ (Figura 1.1).

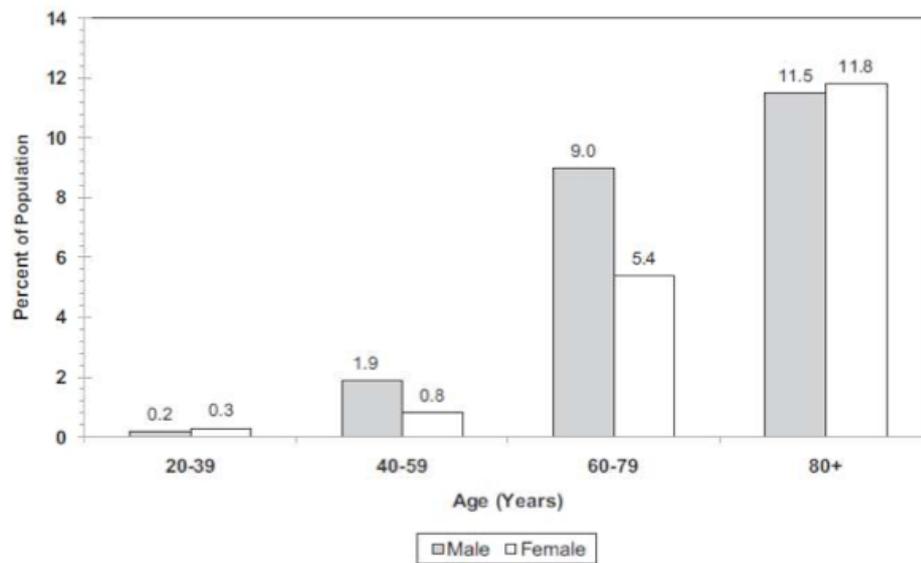


Figura 1.1 Prevalenza dello scompenso cardiaco per sesso ed età (*National Health Nutrition Examination Survey, 2005-2008*).

Secondo i dati derivanti dal Framingham Heart Study¹¹, riguardanti la popolazione americana di età superiore ai 45 anni, negli Stati Uniti si verificherebbero ogni anno 670.000 nuovi casi di scompenso cardiaco. La suddivisione della popolazione per fasce d'età mostra, anche in questo caso, un notevole incremento dell'incidenza negli individui più anziani, in cui si registrano 41,9 nuovi casi per 1000 abitanti l'anno nei maschi sopra gli 85 anni, e 32,7 nuovi casi per 1000 abitanti all'anno nelle femmine di pari età (Figura 1.2).

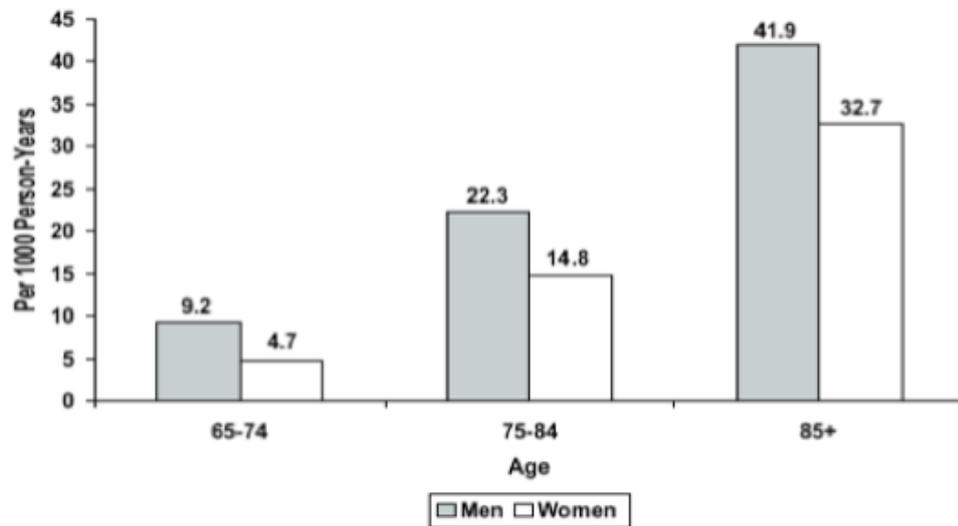


Figura 1.2 Incidenza dello scompenso cardiaco per età e sesso (*Framingham Heart Study*).

1.3 Eziologia

Qualunque condizione che porti a un'alterazione della struttura o della funzione del ventricolo sinistro può potenzialmente predisporre il paziente a sviluppo di insufficienza cardiaca.¹

Nonostante vi siano considerevoli punti in comune tra le eziologie di HFrEF, HFmrEF ed HFpEF, è possibile differenziare le cause che risultano prevalenti nelle differenti condizioni.

Considerando l'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta, nei paesi industrializzati la malattia coronarica è oramai divenuta la causa predominante in entrambi i sessi, responsabile per il 60-75% dei casi.¹²⁻¹³ L'ipertensione contribuisce a sua volta allo sviluppo della malattia nel 75% dei pazienti (la maggior parte dei quali soffre di malattia coronarica) determinando un sovraccarico cronico di pressione.

Condizione parimenti responsabile di sovraccarico di pressione è la patologia valvolare ostruttiva.¹⁴⁻¹⁵

Anche il sovraccarico cronico di volume, riscontrabile nelle patologie da insufficienza valvolare o in condizioni di shunt sia intracardiaco che extracardiaco, può condurre all'insorgenza di scompenso cardiaco. Resta che nel 20-30% dei casi di insufficienza cardiaca con ridotta FE, le basi esatte dell'eziologia non sono note. Generalmente ci si riferisce a questi pazienti come affetti da una cardiopatia dilatativa non ischemica, che può essere secondaria a malattie familiari/genetiche, a infezioni virali o parassitarie, all'esposizione di sostanze tossiche come alcol o agenti chemioterapici. Circa due terzi delle cardiomiopatie dilatative sono però ancora etichettate come "idiopatiche" ed una parte sostanziale di esse può essere dovuta a cause genetiche ancora ignote.

HFmrEF ed HFpEF sono invece più frequentemente associate ad ipertrofia patologica primitiva (miocardiopatia ipertrofica) o secondaria ad ipertensione arteriosa, a miocardiopatie restrittive secondarie a patologie infiltrative (amiloidosi, sarcoidosi) o da accumulo (emocromatosi), a fibrosi e l'invecchiamento.⁵

Alcune condizioni patologiche del circolo vascolare polmonare e/o del parenchima polmonare possono condurre all'insorgenza di cuore polmonare con dilatazione ipertrofica del ventricolo destro cui potenzialmente consegue scompenso cardiaco destro.

Infine tutte le condizioni che comportano un'elevata gittata cardiaca, come tireotossicosi, anemia cronica o shunt artero-venoso sistemico, sono raramente responsabili dello sviluppo di insufficienza cardiaca in un cuore normale, ma in presenza di sottostante malattia cardiaca, queste possono portare allo sviluppo di scompenso cardiaco conclamato.

1.4 Diagnosi di scompenso cardiaco

La diagnosi di scompenso cardiaco è prevalentemente clinica ed è relativamente chiara quando il paziente presenta i classici segni e sintomi (Tabella 1.1); tuttavia questi non sono né specifici né sensibili, rendendo perciò difficile la diagnosi soprattutto nei primi stadi di malattia¹.

Symptoms	Signs
Typical	More specific
Breathlessness Orthopnoea Paroxysmal nocturnal dyspnoea Reduced exercise tolerance Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise Ankle swelling	Elevated jugular venous pressure Hepatojugular reflux Third heart sound (gallop rhythm) Laterally displaced apical impulse
Less typical	Less specific
Nocturnal cough Wheezing Bloated feeling Loss of appetite Confusion (especially in the elderly) Depression Palpitations Dizziness Syncope Bendopnea ⁵³	Weight gain (>2 kg/week) Weight loss (in advanced HF) Tissue wasting (cachexia) Cardiac murmur Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal) Pulmonary crepitations Reduced air entry and dullness to percussion at lung bases (pleural effusion) Tachycardia Irregular pulse Tachypnoea Cheyne Stokes respiration Hepatomegaly Ascites Cold extremities Oliguria Narrow pulse pressure

Tabella 1.1 Segni e sintomi di scompenso cardiaco cronico. Fonte: *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* 2016.

Altresì di notevole importanza è la storia clinica del paziente. La maggior parte dei segni clinici di scompenso cardiaco deriva dalla ritenzione di sodio e acqua; questi si risolvono talvolta rapidamente con la terapia diuretica, pertanto nei pazienti in trattamento con tali farmaci la valutazione di questi segni risulta spesso potenzialmente difficoltosa. Inoltre, segni e sintomi possono essere difficili da identificare in individui obesi, anziani e in pazienti con malattia polmonare cronica.³

Secondo lo studio *Framingham*⁶, la diagnosi di scompenso cardiaco richiede la presenza contemporanea di due criteri maggiori, o di un criterio maggiore e due minori, fra i seguenti:

Criteri maggiori:

- Dispnea
- Distensione delle vene del collo
- Rantoli polmonari
- Cardiomegalia
- Edema polmonare acuto
- Presenza del terzo tono
- Aumento pressione venosa (>16 cm H₂O)
- Reflusso epato-giugulare
- Perdita di peso >4,5 kg in 5 giorni di trattamento

Criteri minori:

- Edema agli arti inferiori
- Tosse notturna
- Dispnea da sforzo
- Epatomegalia
- Versamento pleurico
- Capacità vitale ridotta a un terzo del normale
- Tachicardia (frequenza cardiaca >120 bpm)

I criteri minori sono accettabili solo se non attribuibili ad altra condizione medica (come ipertensione polmonare, patologie polmonari croniche, cirrosi, ascite, sindrome nefrosica). Nel corretto iter diagnostico del paziente con sospetto di scompenso cardiaco di nuova insorgenza ³ è utile prescrivere un emocromo completo, elettroliti, azoto ureico ematico, creatinina sierica, enzimi epatici ed analisi delle urine. Deve inoltre essere valutata la presenza di diabete mellito, dislipidemia ed anomalie tiroidee.

Un elettrocardiogramma di routine a 12 derivazioni è sempre raccomandato per valutare il ritmo cardiaco, determinare l'eventuale presenza di ipertrofia ventricolare sinistra o di un precedente infarto miocardico, e definire la durata del QRS.

Una radiografia del torace fornisce informazioni utili riguardo le dimensioni e la forma cardiaca, così come lo stato della circolazione polmonare, e può identificare eventuali cause non cardiache.

Le tecniche di imaging cardiaco non invasivo sono essenziali ai fini di diagnosi, valutazione e gestione dello scompenso cardiaco.

Il test più utile è l'ecocardiogramma doppler bidimensionale, che è in grado di fornire una stima delle dimensioni e delle funzioni del ventricolo sinistro, oltre alla presenza o assenza di anomalie valvolari e/o della cinesi parietale. Ancora il riscontro di dilatazione atriale sinistra e di ipertrofia del ventricolo sinistro, insieme alle anomalie di riempimento diastolico del ventricolo sinistro rilevato tramite Doppler pulsato e tissutale, sono utili per la valutazione dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata. L'ecocardiogramma è inoltre fondamentale per determinare la dimensione del ventricolo destro e le pressioni polmonari.

La risonanza magnetica sta emergendo inoltre come utile modalità di imaging, sia al fine di determinare la struttura del ventricolo sinistro che nel discriminare la cause eziologiche della patologia (ad esempio cardiopatia ischemica, amiloidosi, emocromatosi). Essa fornisce un'analisi esaustiva dell'anatomia e della funzione cardiaca e permette un'accurata determinazione di massa e volume del ventricolo sinistro.

I livelli circolanti di peptide natriuretico atriale sono utili strumenti aggiuntivi nella diagnosi dei soggetti con scompenso cardiaco. Sia il peptide natriuretico tipo-B (B-type natriuretic peptide, BNP) che il pro-BNP N-terminale (NT-pro-BNP), rilasciati dal cuore scompensato, sono markers relativamente sensibili della presenza di insufficienza cardiaca. È importante tuttavia considerare che che i livelli di peptide natriuretico aumentano con l'età e in presenza di insufficienza renale, sono più elevati nelle donne e possono essere aumentati nello scompenso destro.³

1.5 Classificazione e stadiazione

La classificazione attualmente più in uso a livello internazionale è quella della *New York Heart Association (NYHA)*.¹⁶

Questa si fonda sulla valutazione funzionale del paziente, in base alla quale i malati vengono suddivisi in quattro classi (I, II, III, IV) a seconda dell'entità dell'attività fisica che essi sono in grado di svolgere prima della comparsa dei sintomi correlati alla malattia.

- Classe I: pazienti con malattia cardiaca senza limitazioni all'esercizio fisico. L'attività fisica abituale non evoca eccessiva fatica, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso.
- Classe II: pazienti con malattia cardiaca con lieve limitazione all'esercizio fisico. Questi pazienti sono asintomatici a riposo. La normale attività fisica causa affaticamento, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso.
- Classe III: pazienti con malattia cardiaca con marcata limitazione all'esercizio fisico. Questi pazienti sono asintomatici a riposo. Una lieve attività fisica determina l'insorgenza di fatica, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso.
- Classe IV: pazienti con malattia cardiaca con incapacità all'esercizio fisico in assenza di sintomatologia. I sintomi da scompenso cardiaco o sindrome anginosa possono essere presenti anche a riposo. Qualunque tipo di attività fisica intrapresa aumenta la sintomatologia rilevata a riposo.

Appare evidente, nella classificazione NYHA, che tanto più è grave lo scompenso cardiaco, tanto minore è l'entità dello sforzo necessario per evocare i sintomi clinici più importanti; per tale motivo e per la sua elevata praticità la classe NYHA risulta utile per valutare l'andamento clinico di un paziente e rappresenta un importante fattore predittivo indipendente di sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco¹⁷.

Tuttavia a fronte dei sopracitati vantaggi, la classificazione NYHA come dimostrato da *Raphael et al*,¹⁸ è caratterizzata da una grande variabilità di interpretazione, che porta ad una scarsa riproducibilità fra operatori diversi. Inoltre non tiene di conto della possibile presenza di patologie correlate allo scompenso, anch'esse potenziali cause di una ridotta tolleranza all'esercizio, come artrite, obesità, broncopneumopatia cronica ostruttiva, claudicatio intermittens.

Per ovviare a tali limitazioni, *l'American Heart Association* e *l'American College of Cardiology* hanno collaborato alla stesura di una nuova classificazione che fosse meno soggettiva e maggiormente correlabile con la terapia e la prevenzione della malattia (*AHA/ACC Guidelines*, 2001).⁴ In questa classificazione i pazienti sono divisi, utilizzando criteri anamnestici e strumentali, in quattro stadi di gravità, progressivamente crescente (A, B, C, D).

- **Stadio A:** pazienti a rischio di scompenso cardiaco per la presenza di comorbidità fortemente correlate con lo sviluppo della malattia (malattia coronarica, ipertensione, diabete mellito). Questi pazienti non presentano, né hanno mai manifestato, segni o sintomi di scompenso cardiaco. Non vi sono alterazioni organiche o funzionali delle valvole o dei ventricoli.

- Stadio B: pazienti che hanno sviluppato malattie cardiache organiche fortemente associate con l'insorgenza di scompenso cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra, pregresso infarto miocardico), ma non presentano, né hanno mai manifestato segni o sintomi riferibili a scompenso cardiaco.
- Stadio C: pazienti che sono, o che sono stati, sintomatici per scompenso cardiaco, in presenza di cardiopatia organica.
- Stadio D: pazienti fortemente sintomatici per scompenso cardiaco a riposo, nonostante terapia medica massimale, e che necessitano di interventi specialistici (pazienti che non possono essere dimessi dagli ospedali in piena sicurezza; pazienti frequentemente ricoverati in attesa di trapianto cardiaco; pazienti che, a domicilio, ricevono terapie parenterali per alleviare la sintomatologia; pazienti ai quali è stata impiantata una pompa meccanica).

1.6 Prognosi

Il quadro clinico dello scompenso cardiaco può essere aggravato da patologie preesistenti oppure insorte successivamente ed indipendenti dallo stato di insufficienza cardiaca (diabete, anemia, ipo- e ipertiroidismo), o ancora da patologie correlate alla malattia cardiaca (aritmie, angina instabile, infarto miocardico ed altre manifestazioni della cardiopatia ischemica).¹⁹⁻²⁰ La disfunzione ventricolare e lo scompenso cardiaco sono inoltre associati ad un aumentato rischio di ictus legato allo sviluppo di fibrillazione atriale²¹.

Nonostante la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco sia decisamente

aumentata nel corso degli anni, come dimostrato dai dati ricavati dall'*Olmsted County Study*²², il tasso di mortalità resta comunque elevato e circa il 50% dei soggetti muore entro 5 anni dalla diagnosi. Lo studio *Framingham*²³ riporta una mortalità annua del 10% nei pazienti con nuova diagnosi di scompenso cardiaco e, in un'analisi successiva, valutando sia la coorte iniziale (periodo 1948-1974) sia la successiva (periodo 1975-1988), la probabilità di decesso a 5 anni è risultata, rispettivamente, del 62% e del 75% nella popolazione maschile e del 38% e del 42% nella popolazione femminile.²⁴

Tuttavia alcuni dati disposti a valutare le variazioni di incidenza e mortalità per scompenso cardiaco in un intervallo di tempo di 50 anni (dagli anni '50 agli anni '90) hanno evidenziato una riduzione della mortalità significativa, con un aumento della probabilità di sopravvivenza di circa un anno per gli uomini e 18 mesi per le donne.²⁵ Dalla valutazione complessiva del periodo 1948-1988 la sopravvivenza media dei pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco è risultata di 1,7 anni per gli uomini e 3,2 anni per le donne. La sopravvivenza a 1 anno era per uomini e donne rispettivamente del 57% e del 64% mentre quella a 5 anni era del 25% per gli uomini e del 38% delle donne. Per meglio comprendere tali cifre, si tenga presente che, nello stesso periodo di tempo, la sopravvivenza a 5 anni negli USA per tutte le forme di cancro è stata del 50%. Resta che le indicazioni prognostiche derivanti da recenti trials clinici, che hanno arruolato pazienti affetti da scompenso cardiaco di grado lieve-moderato, sono notevolmente più incoraggianti. Il *SOLVD Study*²⁶ riporta una mortalità del 12% ad un anno nel gruppo in trattamento attivo con ACE-inibitori. Nel *CIBIS-II Trial*²⁷ la mortalità ad un anno del gruppo non in trattamento attivo con beta-bloccanti era soltanto del 13%. Tale discrepanza tra i risultati può essere riferita al fatto che le popolazioni generali e quelle arruolate negli studi clinici randomizzati non sono assimilabili, poiché

quest'ultimi si riferiscono a pazienti con una prognosi più favorevole rispetto a quella della maggioranza dei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

1.7 Terapia farmacologica

Gli obiettivi del trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco mirano ad alleviare i segni e i sintomi, ridurre il fenomeno dell'ospedalizzazione e migliorare la sopravvivenza. Sia la riduzione della mortalità che il tasso di ospedalizzazione riflettono l'efficacia dei trattamenti nel rallentare/prevenire l'aggravamento dello scompenso cardiaco, ed è spesso accompagnata da un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro e da una riduzione della concentrazione del peptide natriuretico circolante.

Tre antagonisti neuroumorali, un ACE-inibitore (o un antagonista del recettore dell'angiotensina), un beta-bloccante, e un antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi, sono di fondamentale importanza nel modificare il corso dello scompenso cardiaco e dovrebbero essere presi in considerazione per ogni paziente. Essi devono essere comunemente utilizzati in combinazione con un diuretico al fine di alleviare i sintomi e i segni di congestione³.

Riguardo agli ACE-inibitori, due trials randomizzati, il *CONSENSUS* (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*)²⁸ e il *SOLVD* (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*)²⁶ hanno dimostrato la capacità di questi di ridurre la mortalità per tutte le cause (con una riduzione del rischio relativo del 27% secondo lo studio *CONSENSUS* e del 16% nel *SOLVD*) nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico. Lo studio *SOLVD* ha evidenziato, inoltre, una riduzione del 26% del tasso delle ospedalizzazioni

per scompenso cardiaco in seguito al trattamento con ACE-I. Vi sono inoltre evidenze a favore del fatto che tali molecole favoriscano il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro determinando un miglioramento della funzione sistolica globale. Esiste pertanto un consenso unanime che tali farmaci, al pari dei beta-bloccanti, debbano essere iniziati il più presto possibile.

Per quanto concerne gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB), gli effetti del blocco del recettore dell'angiotensina II nei pazienti affetti da scompenso cardiaco è stato oggetto dello studio *CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)*, composto da tre bracci nei quali sono stati arruolati pazienti con FE <40% intolleranti agli ACE-I (*CHARM-Alternative*)²⁹, pazienti con FE <40% in trattamento concomitante con ACE-I (*CHARM-Added*)³⁰ e pazienti con FE >40% (*CHARM-Preserved*)³¹. Il trattamento con candesartan è risultato associato ad una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare, attribuibile ad una riduzione delle morti improvvise e dei decessi a causa del peggioramento dello scompenso cardiaco. Nello studio *VAL-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)*³² il trattamento con valsartan in aggiunta alla terapia convenzionale ha determinato una significativa riduzione dell'endpoint combinato di mortalità e morbilità, con un miglioramento dei segni e dei sintomi di scompenso cardiaco.

Pertanto, sulla base di tali evidenze, gli ARB sono raccomandati come trattamento alternativo di pazienti con scompenso cardiaco ed intolleranza agli ACE inibitori.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dei beta-bloccanti nel determinare un significativo miglioramento della prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco, dal *CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)*²⁷, al *COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival)*³³ ed al *MERIT-HF (Metoprolol*

Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure).³⁴ In tali studi, in cui sono stati arruolati un numero complessivo di circa 9000 pazienti affetti da scompenso cardiaco con sintomi moderato-severi, randomizzati al trattamento con placebo o con beta-bloccanti (rispettivamente bisoprololo, carvedilolo, e metoprololo), è emerso che il trattamento con β -bloccanti determina una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni, migliorando significativamente la sintomatologia dei pazienti con scompenso cardiaco. Pertanto, l'introduzione di un beta-bloccante in aggiunta ad un ACE-inibitore rappresenta uno dei presidi terapeutici fondamentali nel trattamento dello scompenso cardiaco. Tali farmaci dovrebbero essere introdotti in pazienti stabili ed essere titolati fino alla massima dose tollerata.

Lo spironolattone e l'eplerenone, antagonisti del recettore dell'aldosterone, si sono dimostrati capaci di ridurre in modo significativo la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare ed il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in pazienti con scompenso cardiaco sintomatico. Nello studio *EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)*³⁵ l'aggiunta dell'eplerenone alla terapia con beta-bloccanti e ACE-I (o ARB) ha determinato una significativa riduzione del rischio di morte cardiovascolare ed ospedalizzazione in pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II, con FE $\leq 30\%$, con storia personale di ospedalizzazione per cause cardiovascolari nei precedenti 6 mesi, o con elevati livelli di peptidi natriuretici. Similmente, nello studio *RALES (Randomised Aldactone Evaluation Study)*³⁶, in cui pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA III-IV sono stati randomizzati a ricevere lo spironolattone o il placebo è emersa una significativa riduzione del rischio di morte ed ospedalizzazione a seguito del trattamento con spironolattone.

Nelle ultime linee guida dello scompenso cardiaco³ il cosiddetto LCZ696 che combina valsartan e l'inibitore della neprilisina (sacubitril) è stato proposto in pazienti ambulatoriali capaci di tollerare ACE-I (o ARB) e che nonostante la descritta terapia medica ottimale restino sintomatici/con FE $\leq 35\%$. Tale composto è stato mostrato essere superiore all'ACE-I nella riduzione del rischio di morte ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco nel trial *PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure)*.³⁷ Attraverso l'inibitore della neprilisina infatti, la degradazione dei peptidi natriuretici, bradichinina, ed altri peptidi viene rallentata. In tal contesto elevati valori circolanti di ANP e BNP esercitano effetti fisiologici attraverso il legame con recettori NP, con aumentata generazione di cGMP ed incrementando diuresi, natriuresi, distensione miocardica ed anti-remodelling, oltre che inibendo la secrezione di renina ed aldosterone. Inoltre il blocco selettivo dei recettori AT1 riduce la vasocostrizione, la ritenzione di acqua e sodio e l'ipertrofia miocardica.

Per quanto riguarda l'ivabradina, nello studio *SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial)*³⁸ è stato valutato l'effetto dell'aggiunta di questo inibitore della corrente I_f alla terapia convenzionale di pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II-IV, con FE $\leq 35\%$ ed in ritmo sinusale a frequenza cardiaca ≥ 70 bpm. In questo studio la terapia con ivabradina sarebbe risultata associata ad una riduzione del 18% del rischio relativo dell'endpoint combinato (morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco), imputabile prevalentemente ad una riduzione del numero di ospedalizzazioni. E' stato osservato inoltre, un significativo miglioramento della funzione ventricolare sinistra e della qualità di vita a seguito di tale trattamento.

Sulla base di tali evidenze pertanto, secondo le più recenti linee guida ³, l'utilizzo dell'ivabradina sarebbe consigliato in pazienti affetti da scompenso cardiaco ed FE $\leq 35\%$, in ritmo sinusale e frequenza cardiaca ≥ 70 bpm nonostante la terapia con beta-bloccanti o intolleranti a questi ultimi.

Relativamente alla digossina, come emerso dai risultati del trial *DIG (Digitalis Investigation Group)*³⁹ condotto su 6800 pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe NYHA II–IV e FE $\leq 45\%$, il trattamento digitalico determina una significativa riduzione del rischio relativo di ospedalizzazione e di progressione dello scompenso dopo 3 anni di trattamento, in assenza di una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause. Pertanto la terapia con digitale può essere presa in considerazione in pazienti in ritmo sinusale affetti da scompenso cardiaco a ridotta FE con lo scopo di ridurre il tasso di ospedalizzazione. Può rappresentare inoltre una scelta alternativa ai beta-bloccanti nel controllo della frequenza di pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale.

Quanto ai diuretici, sebbene secondo le attuali evidenze la terapia con questi non determini un significativo miglioramento della prognosi, tali molecole contrastano la ritenzione idrosalina tipica della malattia, determinando un miglioramento della dispnea ed una riduzione degli edemi declivi.

Pertanto i diuretici dovrebbero essere impiegati nei pazienti con segni e sintomi di congestione polmonare o sistemica indipendentemente dalla FE, allo scopo di mantenere l'euvolemia con la minima dose possibile di farmaco.

Le opzioni di trattamento dello scompenso cronico sintomatico possono essere riassunte nella Tabella 1.2.

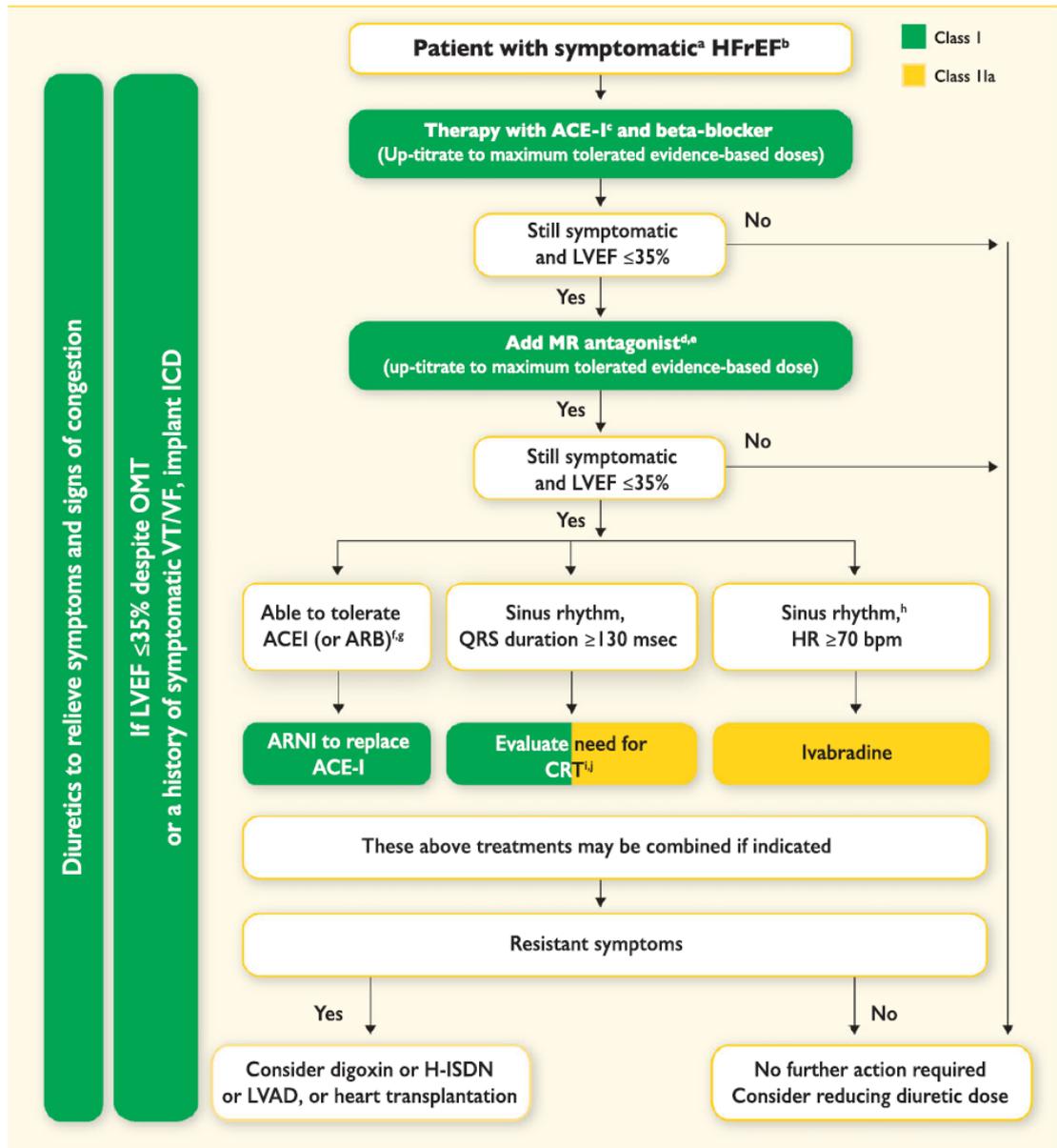


Tabella 1.2 Trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco cronico sintomatici (classe funzionale NYHA II-IV).

Nei pazienti con scompenso cardiaco in stadio terminale, il trapianto rimane un trattamento con una buona sopravvivenza a lungo termine. Tuttavia, a causa del crescente numero di pazienti con scompenso cardiaco in fase terminale, della limitata donazione di organi, e dei progressi tecnologici, il supporto circolatorio meccanico

(MCS) con un dispositivo di assistenza ventricolare (LVAD) o bi-dispositivo di assistenza ventricolare (BiVAD) è sempre più considerato come un'alternativa. Utilizzato inizialmente come trattamento “ponte” in pazienti in attesa di trapianto, il MCS viene ora utilizzato a lungo termine in pazienti non candidati al trapianto cardiaco (Tabella 1.3).

Recommendations for implantation of mechanical circulatory support in patients with refractory heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
An LVAD should be considered in patients who have end-stage HFrEF despite optimal medical and device therapy and who are eligible for heart transplantation in order to improve symptoms, reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death (Bridge to transplant indication).	Ila	C	
An LVAD should be considered in patients who have end-stage HFrEF despite optimal medical and device therapy and who are not eligible for heart transplantation to, reduce the risk of premature death.	Ila	B	605, 612, 613

HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVAD = left ventricular assist device.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

Tabella 1.3 Raccomandazioni all’impianto di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra. Fonte: *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016*.

Capitolo 2: Terapia di resincronizzazione cardiaca

2.1 Introduzione alla terapia di resincronizzazione cardiaca

La terapia di resincronizzazione cardiaca (*Cardiac Resynchronization Therapy, CRT*) rappresenta un trattamento dello scompenso cardiaco che prevede l'utilizzo di un dispositivo impiantabile (Pacemaker o ICD Biventricolare), in grado di stimolare entrambe le camere ventricolari per ripristinare il corretto sincronismo della contrazione inter- e intra- ventricolare, al fine di migliorare l'efficienza della contrazione ventricolare sinistra.

La stimolazione biventricolare avviene mediante il posizionamento di tre elettrocateri: uno in atrio destro, uno in ventricolo destro (in sede apicale o a livello del setto interventricolare) ed il terzo mediante approccio transvenoso, in un ramo tributario del seno coronarico che decorre a livello della parete laterale del ventricolo sinistro (Figura 2.1).

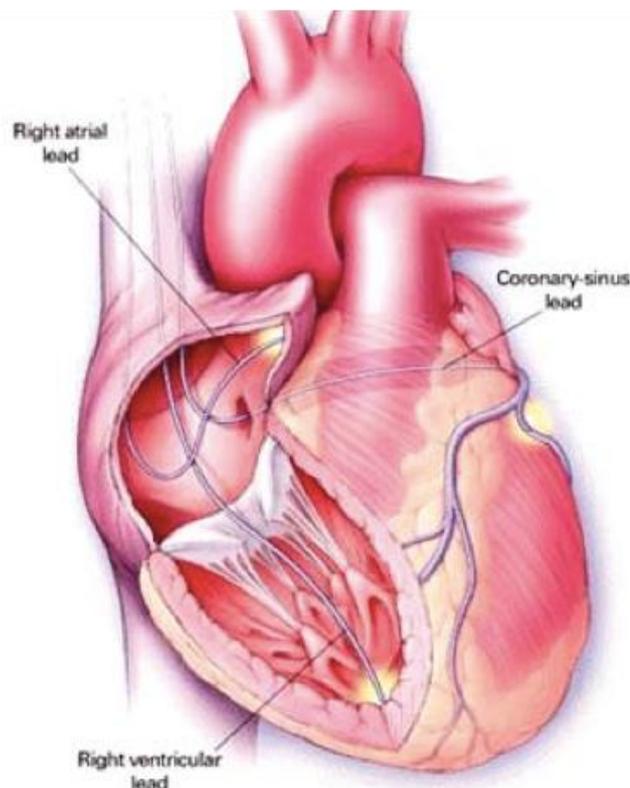


Figura 2.1 Corretta posizione elettrocatereteri device biventricolare

2.2 Basi fisiopatologiche

Un'attivazione elettrica sincrona delle camere atriali e ventricolari è fondamentale ai fini della performance cardiaca. I pazienti con scompenso cardiaco presentano spesso infatti disturbi del meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione, che contribuiscono al deterioramento della già compromessa funzione cardiaca.

La progressione del danno miocardico, in cui il miocardio sano viene a essere sostituito da tessuto fibroso, altera infatti la propagazione dell'attività elettrica determinando la comparsa di una significativa dissincronia di attivazione delle camere cardiache.

L'asincronia viene convenzionalmente suddivisa in tre differenti sottotipi sulla base dei riscontri Eco-Doppler:

1. Atrio-ventricolare
2. Inter-ventricolare
3. Intra-ventricolare

1) Dissincronia atrio-ventricolare

La normale sequenza di attivazione atrio-ventricolare consente un appropriato riempimento diastolico ventricolare rappresentando un parametro fondamentale per una buona performance del ventricolo sinistro.

In condizioni normali, la contrazione atriale precede l'eiezione ventricolare in modo da incrementare in maniera adeguata il gradiente pressorio ventricolo-atrio, e portare all'apposizione dei lembi mitralici, prima che avvenga la sistole ventricolare (Figura 2.2)

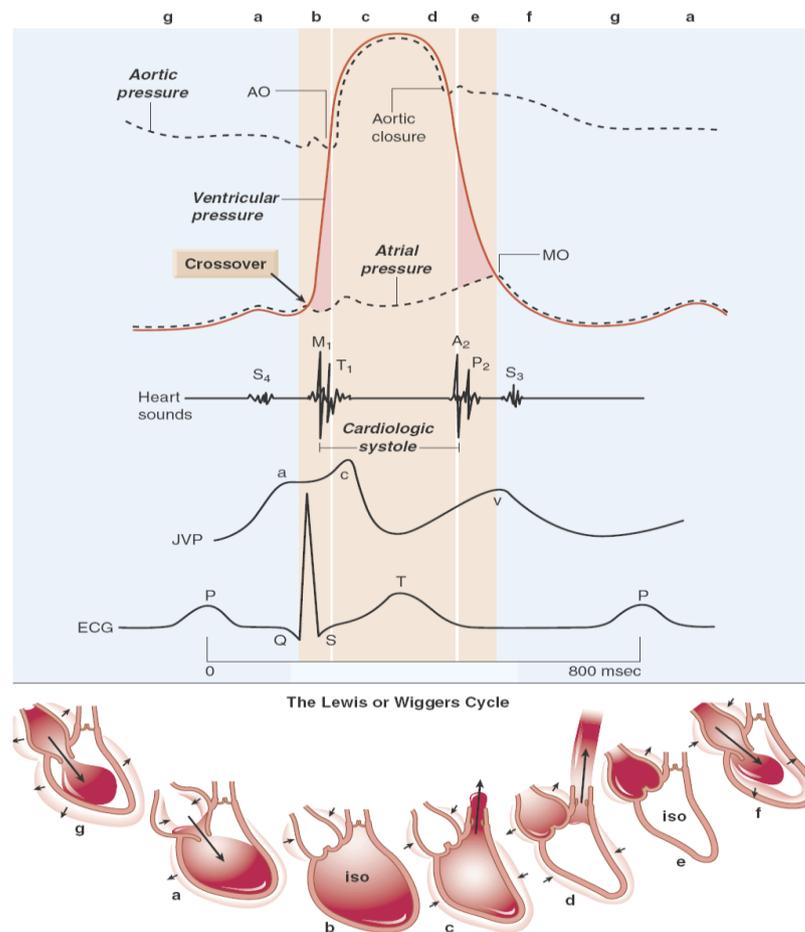


Figura 2.2 Ciclo cardiaco di *Lewis-Wiggers*.

L'accorciamento del tempo di riempimento ventricolare sinistro causa un rapido incremento della pressione ventricolare sistolica che può eccedere quella atriale sinistra e determinare la comparsa di un rigurgito mitralico in fase telediastolica.

La perdita del sincronismo atrio-ventricolare determina inoltre effetti negativi sul piano emodinamico: il contributo della sistole atriale al riempimento ventricolare viene perduto e la riduzione del precarico che ne consegue determina una riduzione dell'efficienza ventricolare e, pertanto, della gittata sistolica.

Le conseguenze della dissincronia atrio-ventricolare sono pertanto rappresentate da un incompleto riempimento ventricolare, un ridotto rapporto dP/dt del ventricolo sinistro e

da un incremento dell'insufficienza mitralica. All'ecocardiografia Doppler tali alterazioni sono documentate dalla fusione delle onde E e A del flusso diastolico transmitralico e dall'accorciamento del tempo di riempimento ventricolare sinistro (misurato dall'inizio dell'onda E alla fine dell'onda A del flusso diastolico mitralico), dovuto alla prematura chiusura della valvola mitrale. Nella Figura 2.3 sono schematizzati gli effetti della progressiva riduzione dell'intervallo PR sul riempimento diastolico totale e sul profilo velocitometrico della curva.

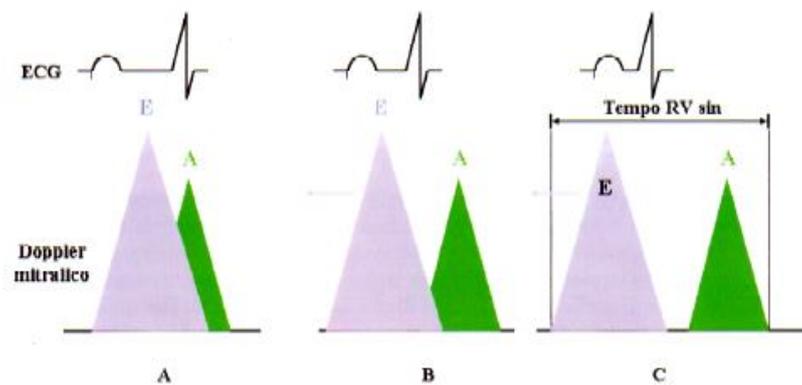


Figura 2.3 Normalizzazione del profilo doppler e della durata del tempo di riempimento del ventricolo sinistro in rapporto al progressivo accorciamento dell'intervallo PQ.

I benefici emodinamici della terapia resincronizzante sono particolarmente evidenti nei pazienti con intervallo PR prolungato. La riduzione di tale intervallo determina, infatti, un miglioramento del tempo di riempimento ventricolare sinistro.⁷

2) *Dissincronia inter-ventricolare*

In condizioni fisiologiche l'attivazione elettrica cardiaca è rapida ed omogenea, e la contrazione dei due ventricoli avviene in maniera sincrona.

L'importanza del normale pattern di attivazione ventricolare ai fini di un'ottimale funzione di pompa è stata a più riprese evidenziata da numerosi studi. Mediante esperimenti su preparati animali, *Koch*⁴⁰ e *Wiggers*⁴¹ dimostrarono che la stimolazione dell'apice ventricolare destro provoca la comparsa di una significativa dissincronia interventricolare ed il prolungamento della contrazione ventricolare, con conseguenze emodinamiche sfavorevoli.

L'asincronia interventricolare caratterizzata da un ritardo di attivazione del ventricolo sinistro rispetto al destro, è un evento di frequente riscontro in pazienti con cardiomiopatia dilatativa e scompenso cardiaco.

Tale anomala attivazione può essere la conseguenza di un processo patologico specifico del tessuto di conduzione o rappresentare il prodotto dell'eterogeneità di propagazione dell'impulso, secondaria a una fibrosi interstiziale patologica che ne altera la velocità di conduzione intramiocardica.

La dissincronia interventricolare determina un'inversione della normale sequenza di chiusura delle valvole semilunari e atrio-ventricolari ed un'alterazione delle pressioni e dei volumi durante tutto il ciclo cardiaco, che si riflette in un'anomalia nella cinetica del setto, con conseguente diminuzione del contributo regionale alla frazione di eiezione globale.

L'asincronia interventricolare può essere documentata mediante la metodica ecocardiografica Doppler, confrontando gli intervalli tra l'inizio del complesso QRS

all'elettrocardiogramma e l'inizio dell'onda di flusso sistolico polmonare e aortico, che evidenzia un ritardo elettromeccanico sistolico del ventricolo sinistro. Un Q-flusso aortico/ Q-flusso polmonare >40 ms è indicativo della presenza di una significativa asincronia interventricolare. All'ECG di superficie il ritardo elettromeccanico tra la contrazione dei due ventricoli correla con un aumento della durata del QRS. Il blocco di branca sinistra rappresenta la principale alterazione fisiopatologica responsabile della comparsa di una marcata asincronia di contrazione tra ventricolo destro e ventricolo sinistro. Numerosi studi, condotti sia su animali⁴²⁻⁴⁴ che sull'uomo⁴⁵⁻⁴⁶, hanno infatti documentato che la comparsa di un blocco di branca sinistra determina una significativa asincronia interventricolare, con conseguente depressione della funzione sistolica globale e rimodellamento strutturale del ventricolo sinistro.

3) Dissincronia intra-ventricolare

Per dissincronia intraventricolare ci si riferisce all'asinergia della contrazione miocardica all'interno dello stesso ventricolo. Si tratta di un rilievo frequente in pazienti con cardiomiopatia post-ischemica in cui la propagazione dei fronti di attivazione ventricolare risulta alterata dalla presenza di zone cicatriziali o di tessuto ischemico.

Un'asincronia meccanica ventricolare può essere il risultato di un'asincrona attivazione elettrica che si osserva in presenza di disturbi della conduzione intraventricolare, come il blocco di branca sinistra. In questo caso la depolarizzazione e la contrazione della parete libera del ventricolo sinistro avvengono in ritardo rispetto al setto interventricolare, determinando conseguenze emodinamiche sfavorevoli.

All'esame Eco-Doppler tale dissincronia si caratterizza per la presenza di aree miocardiche in fase contrattile in contemporanea ad aree in fase di rilassamento. L'eterogeneità della contrazione all'interno del ventricolo sinistro genera differenti condizioni regionali di post-carico, disperdendo l'efficienza contrattile del miocardio nel trasferimento della quota eiettiva da una sede all'altra della camera ventricolare piuttosto che in aorta. Da ciò risulta una perdita di energia in processi poco produttivi con effetti negativi sulla meccanica ventricolare, come indicato da un aumentato periodo pre-eiettivo, da tempi di eiezione e rilasciamento ridotti. Tali fenomeni determinano una significativa riduzione della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro ed un ulteriore aumento del grado di insufficienza mitralica.

2.3 Il razionale della terapia

Il razionale della CRT consiste nella correzione della dissincronia cardiaca come causa di disfunzione meccanica atriale e ventricolare. Questo avviene mediante il ripristino di una fisiologica attivazione ventricolare e l'ottimizzazione dell'intervallo di accoppiamento atrio-ventricolare, al fine di indurre un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro.

I potenziali meccanismi chiamati in causa per spiegare gli effetti favorevoli della CRT sulla funzione cardiaca includono il ripristino di una sincronia elettromeccanica del setto interventricolare, la riduzione dell'insufficienza mitralica telediastolica e l'ottimizzazione della funzione diastolica attraverso un incremento della durata del tempo di riempimento diastolico con la conseguente riduzione della discrepanza tra

contrattilità cardiaca e dispendio energetico.

La resincronizzazione cardiaca mediante stimolazione biventricolare fu proposta inizialmente per il trattamento di pazienti con scompenso cardiaco refrattario, ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro ed allungamento della durata del QRS.

Nel 1995, *Foster e coll.*⁴⁷ dimostrarono che l'applicazione di un elettrodo sul ventricolo sinistro, in corso di intervento cardiocirurgico di rivascolarizzazione miocardica, determinava un aumento significativo della portata cardiaca e una riduzione delle resistenze periferiche, rispetto alla stimolazione destra oppure sinistra isolata.

*Cazeau e coll.*⁴⁸ riportarono i risultati di uno studio in cui furono arruolati 14 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV con FE <35% sottoposti a posizionamento di un elettrocaterete ventricolare sinistro a livello epicardico per via toracotomica. Tale studio evidenziò i benefici della stimolazione biventricolare in termini di miglioramento dell'indice cardiaco, della pressione di incuneamento polmonare e dell'ampiezza dell'onda V; inoltre i risultati emodinamici riscontrati in acuto furono confermati al follow-up.

Un contributo importante nell'evoluzione della tecnica di impianto è stato apportato nel 1998 da *Daubert e coll.*⁴⁹, a cui si deve la stimolazione biventricolare per via transvenosa, mediante l'inserzione di un catetere in un ramo tributario del seno coronarico, anziché per via toracotomica.

La conferma dei risultati promettenti degli studi eseguiti in acuto è stata raggiunta grazie a numerosi studi clinici, sia osservazionali, sia randomizzati, che hanno dimostrato l'esistenza di risposte positive alla stimolazione biventricolare anche a lungo termine.

Nel *French Pilot Study*⁵⁰, redatto nel 2000, furono sottoposti a CRT 110 pazienti affetti

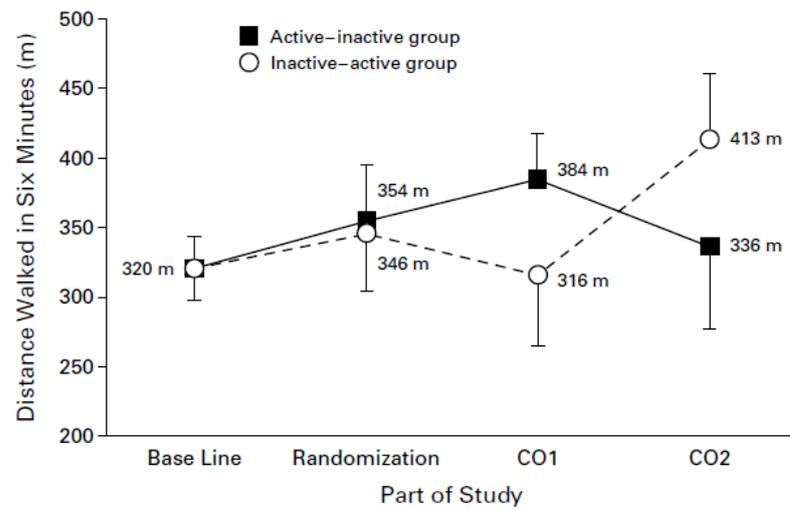
da cardiomiopatia dilatativa primitiva o post-ischemica, in classe NYHA III/IV, con diametro telediastolico del ventricolo sinistro ≥ 60 mm, FE $\leq 35\%$ e durata del QRS ≥ 120 ms. Al termine del follow-up a $25 \pm 10,2$ mesi, i ricercatori evidenziarono un significativo miglioramento della classe NYHA, della FE, della durata dell'esercizio fisico al *six minute walking test* e della VO₂ di picco. I benefici della terapia erano apprezzabili già dopo un mese dall'impianto del pacemaker biventricolare (fatta eccezione per la FE, che mostrava un miglioramento progressivo fino al sesto mese) e permanevano durante tutto il follow up.

Nello stesso periodo, nel *Multicenter Insync Study*⁵¹, Gras e coll. dimostrarono che in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III/IV e durata del QRS > 150 ms la stimolazione biventricolare era in grado di produrre un significativo miglioramento del *six minute walking test*, della classe NYHA e della qualità della vita a 3 e 6 mesi dall'impianto.

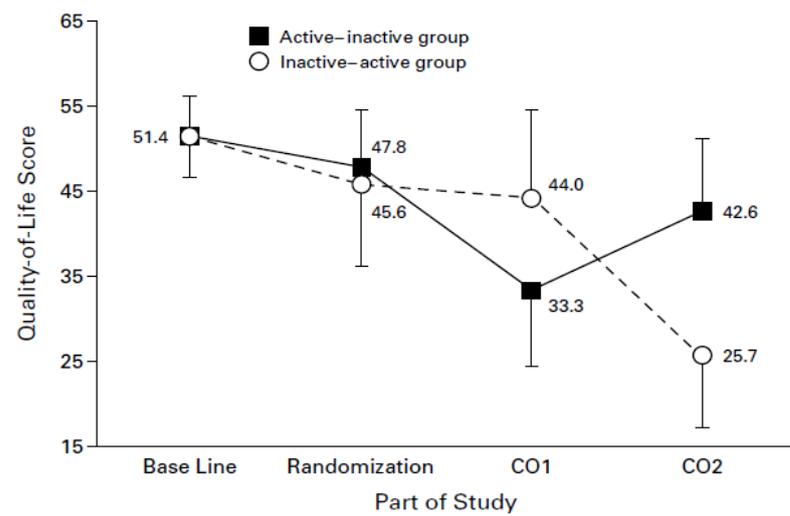
Lo studio *PATCH-CHF*⁵² (*Pacing Therapies for Congestive Heart Failure*) è stato il primo studio clinico randomizzato, condotto secondo la modalità del cross-over in singolo cieco. L'obiettivo dello studio consisteva nel verificare gli effetti emodinamici dell'ottimizzazione del ritardo AV e del pacing (biventricolare o ventricolare destro/sinistro) in un gruppo di pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III/IV, con FE media di 21 ± 6 , QRS ≥ 120 ms, PR ≥ 150 ms, in ritmo sinusale e senza storia di aritmie. In tutti i pazienti venne osservato un aumento significativo del dP/dt+ del ventricolo sinistro, indipendentemente dal tipo di pacing; tuttavia soltanto i pazienti sottoposti a sola stimolazione ventricolare sinistra, o stimolazione biventricolare, ottenevano un miglioramento delle pressioni sistolica e pulsatoria. Inoltre la lunghezza dell'intervallo AV programmato si rivelò un parametro estremamente importante ai fini

di un miglioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra. Al termine del follow-up venne osservato un significativo aumento del consumo di O₂, della distanza percorsa al *six minute walking test*, una riduzione della classe funzionale NYHA e un miglioramento della qualità di vita stimata col *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*.

Nello studio *MUSTIC*⁵³ (*Multisite Stimulation In Cardiomyopathies*), i cui risultati sono stati pubblicati nel 2001, venne confrontato il pacing biventricolare (pacemaker attivo) con l'assenza di pacing (pacing ventricolare inibito) in 48 pazienti affetti da scompenso cardiaco. I pazienti dei due bracci dello studio furono sottoposti a ciascuna modalità per un periodo di tre mesi, al termine del quale venne programmata in maniera permanente la modalità di stimolazione che garantiva, per ogni singolo paziente, il maggiore beneficio. Al termine dello studio, nel braccio con pacing attivo si evidenziò un significativo miglioramento del *six minute walking test* (Figura 2.4 A), della classe NYHA, della qualità di vita (Figura 2.4 B) e una riduzione del numero di ospedalizzazioni, rispetto al braccio di controllo. Al termine dei 6 mesi l'85% dei pazienti aveva notato un miglioramento clinico durante il pacing attivo, il 4% durante il pacing inattivo e il 10% non aveva apprezzato differenze tra le due modalità.



A



B

Figura 2.4 A Distanza raggiunta al *six minute walking test* durante lo studio; B Andamento della qualità di vita (misurata con il *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) durante lo studio. Un punteggio elevato dello score corrisponde ad una peggiore qualità di vita. CO1 corrisponde al termine del primo periodo di cross-over, CO2 corrisponde al termine del secondo periodo di cross-over. Fonte: Cazeau S. *et al.*, "Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay", *New England Journal of Medicine*, n. 344, 2001, p. 877.

Nello studio *MIRACLE*⁵⁴ (*Multicenter InSync Clinical Evaluation*), dopo l’impianto del pacemaker biventricolare, 453 pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA III, FE $\leq 35\%$ e QRS ≥ 130 ms furono randomizzati in due gruppi: uno con pacemaker attivo ed uno di controllo con pacemaker inibito. Rispetto al gruppo di controllo, i pazienti randomizzati alla terapia di resincronizzazione mostrarono un significativo miglioramento della qualità della vita, del *six minute walking test* e della classe NYHA. Inoltre all’esame ecocardiografico fu evidenziato un miglioramento della funzione diastolica e una riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro associati a un significativo incremento della FE. Nel gruppo in trattamento attivo, il rischio combinato di morte e ospedalizzazione risultò inferiore al 40% (Figura 2.5)

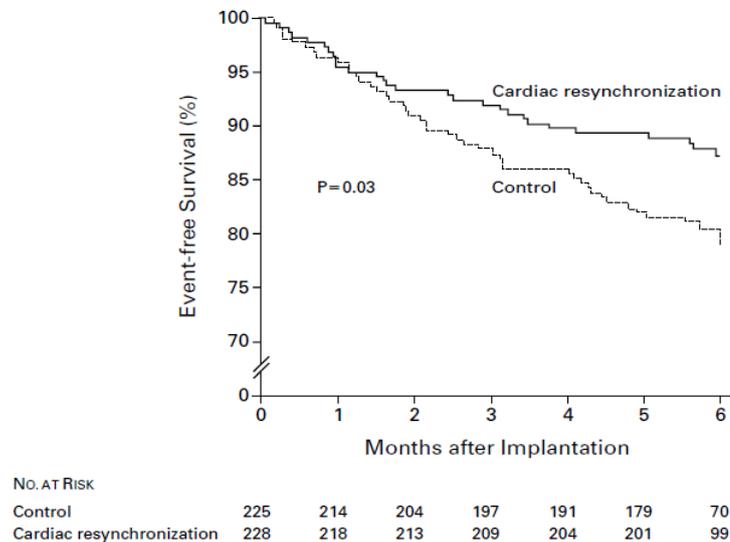


Figura 2.5 Curve di Kaplan-Meier per la valutazione della sopravvivenza libera da malattia dopo l’impianto in pazienti trattati con CRT, nel gruppo con pacemaker attivo e nel gruppo di controllo. Fonte: *Abraham W.T. et al.*, “Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure”, *New England Journal of Medicine*, n. 346, 2002, p. 1851.

Nel 2004 furono pubblicati i risultati dello studio *COMPANION*⁵⁵, un trial randomizzato e prospettico, in cui la CRT da sola (CRT-P) o in associazione al defibrillatore (CRT-D) era stata messa a confronto con la terapia medica ottimale. Per questo studio furono arruolati 1520 pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe NYHA III/IV, con FE <35% e complesso QRS di durata maggiore a 120 ms. Lo studio fu interrotto prematuramente per eccesso di beneficio in favore dei pazienti sottoposti a CRT; infatti, rispetto ai controlli, sia nel gruppo sottoposto a CRT-P che in quello trattato con CRT-D si osservò una significativa riduzione dell'endpoint primario combinato, costituito da morte e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. La riduzione degli eventi era evidente soprattutto in relazione alle ospedalizzazioni ed era di entità sovrapponibile sia nelle forme ad eziologia ischemica che idiopatica.

Il *CARE-HF*⁵⁶ (*Cardiac Resynchronization Heart Failure*), uno studio prospettico randomizzato a due bracci paralleli, ha confrontato la terapia medica ottimale con la medesima abbinata a terapia di resincronizzazione cardiaca in pazienti affetti da scompenso cardiaco moderato-severo (classe NYHA III/IV) con ridotta frazione di eiezione (FE <35%) e dissincronia ventricolare dimostrata mediante criteri ecocardiografici. Al termine di un follow up medio di 24,9 mesi venne osservata una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause nei pazienti sottoposti a stimolazione biventricolare. Inoltre in questa classe di pazienti si riscontrò una significativa riduzione delle ospedalizzazioni, un miglioramento della classe NYHA, della qualità di vita, della FE, del grado di insufficienza mitralica e dei volumi ventricolari sistolici e diastolici (Figura 2.6 A e B).

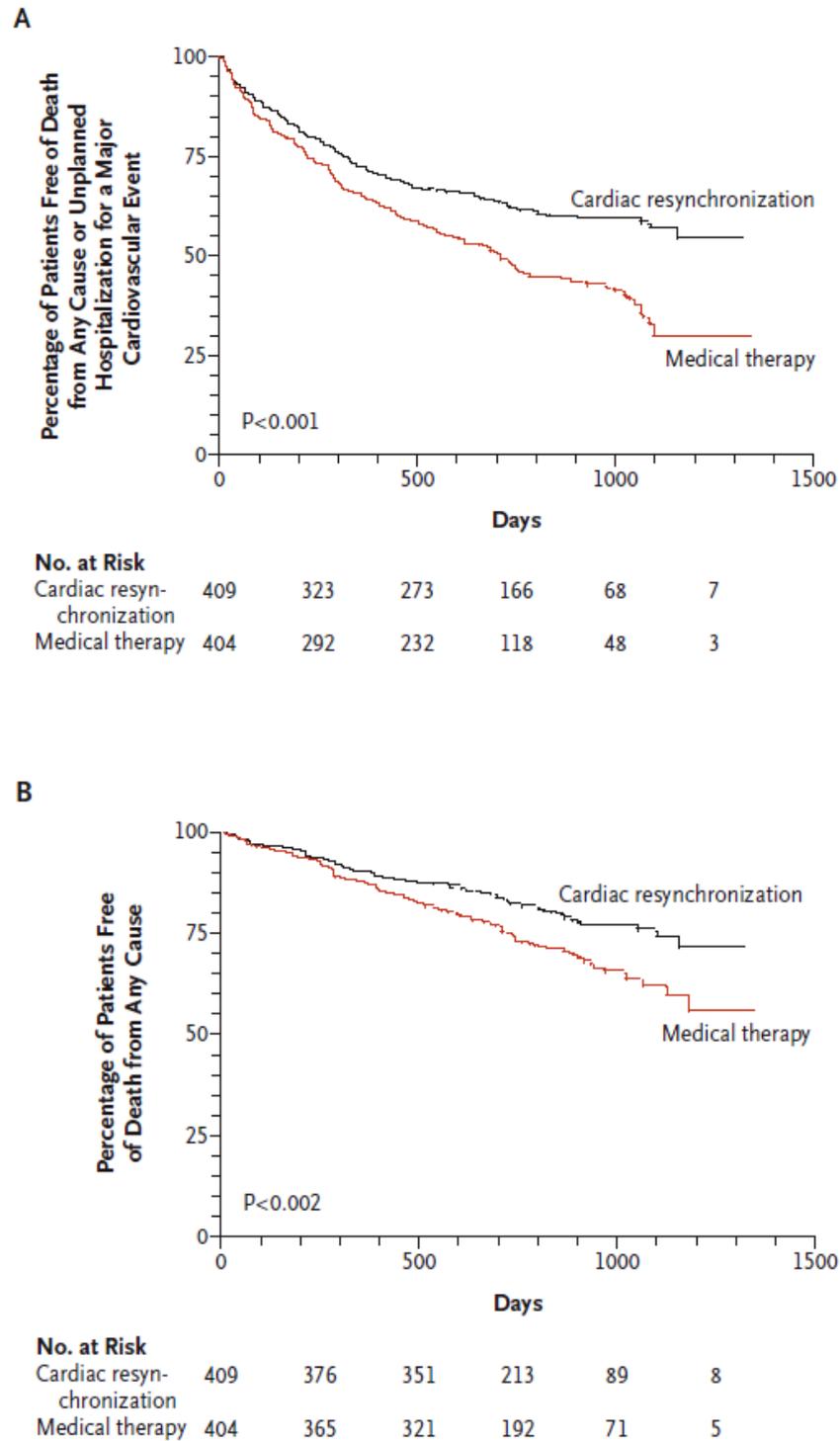


Figura 2.6 (A e B) Risultati del CARE-HF. Fonte: Cleland J.G.F., Daubert J.C., Erdmann E. et al., “The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure”, *New England Journal of Medicine*, n. 352, 2005, p.1544.

Nello studio *MADIT-CRT*⁵⁷ è stato valutato l'effetto della CRT-D in una popolazione moderatamente sintomatica. Per tale studio furono arruolati pazienti con cardiomiopatia di eziologia ischemica o non ischemica, in classe NYHA I o II stabile nei tre mesi precedenti, con FE $\leq 30\%$, QRS ≥ 130 ms (blocco di branca sinistra o destra), in terapia medica ottimale e ritmo sinusale randomizzati nei bracci CRT-D e ICD con rapporto di 3:2. Nei pazienti trattati con CRT-D fu evidenziata una significativa riduzione del rischio di mortalità o di scompenso cardiaco non fatale rispetto a quanto osservato in coloro trattati con il solo ICD, senza differenze tra i pazienti ad eziologia ischemica e non ischemica. Tale risultato era imputabile a una riduzione del 41% del rischio di scompenso cardiaco nel gruppo randomizzato a CRT-D, mentre non venne osservata nessuna differenza di mortalità tra i due gruppi di pazienti. Il beneficio della terapia resincronizzante risultava maggiore nelle donne rispetto agli uomini e nei pazienti con QRS > 150 ms. Tale studio (Figura 2.7) ha pertanto dimostrato come l'impiego precoce della CRT-D rallenti la progressione dello scompenso cardiaco in pazienti con scompenso cardiaco moderatamente sintomatico (classe NYHA I-II).

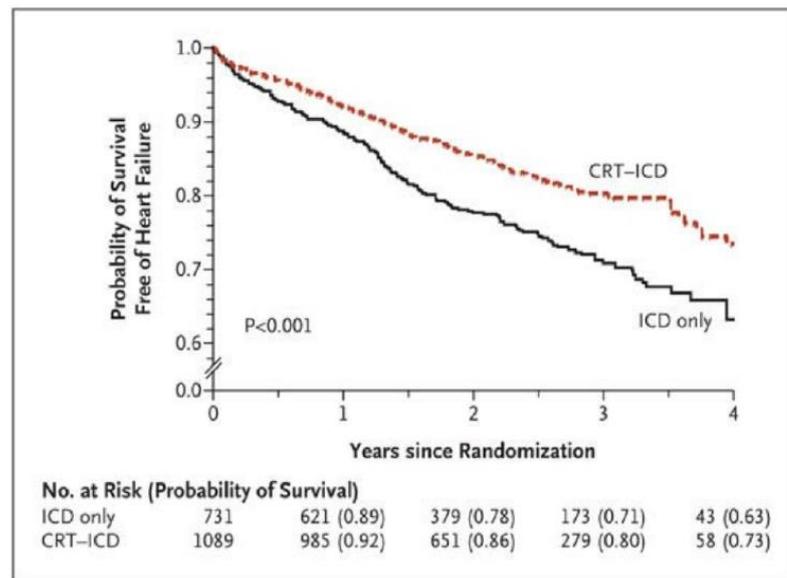


Figura 2.7 Risultati del trial MADIT-CRT in relazione all'endpoint primario. Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da malattia (linea rossa = CRT-D; linea nera = ICD).

Nello studio *REVERSE*⁵⁸ (*Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction*) furono arruolati 610 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA I e II, QRS di durata >120 ms, diametro telediastolico ventricolare sinistro >55 mm e FE <40%, sottoposti a CRT-D (85% dei pazienti) o CRT-P (15%) e randomizzati in due gruppi: con CRT attivata (CRT on) o CRT non attivata (CRT off). Sebbene dopo 12 mesi tra i due gruppi non furono osservate differenze significative riguardo l'endpoint primario (peggioramento clinico dello scompenso cardiaco), nel gruppo randomizzato a CRT-on furono osservati benefici in termini di riduzione del numero di ospedalizzazioni (Figura 2.8) e del volume telesistolico con comparsa di rimodellamento ventricolare inverso (endpoint secondario dello studio).

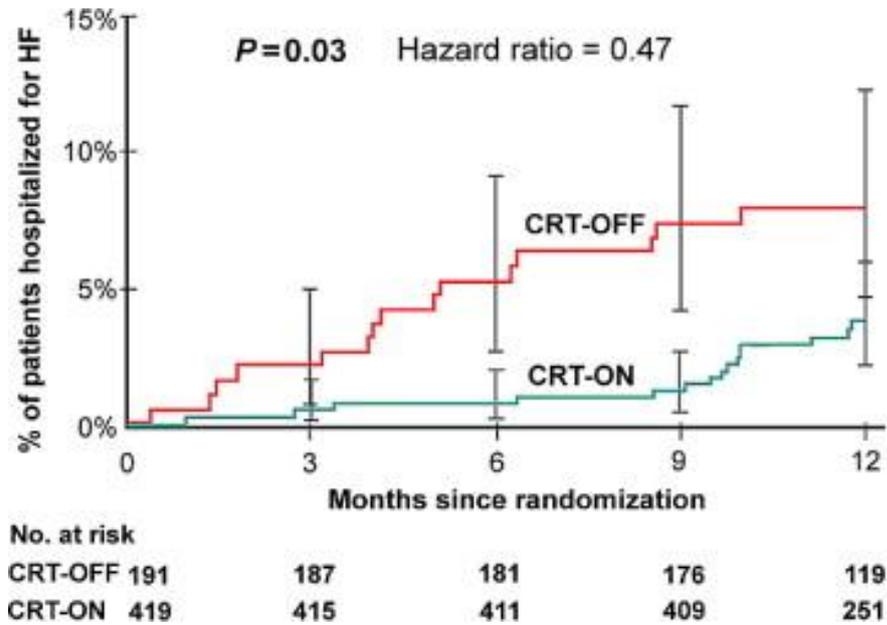


Figura 2.8 Risultati dello studio REVERSE. Tempi di ospedalizzazione valutati nei primi 12 mesi nei gruppi CRT-ON e CRT-OFF. Fonte: *Linde et al*, “Randomized Trial of Cardiac Resynchronization in Mildly Symptomatic Heart Failure Patients and in Asymptomatic Patients With Left Ventricular Dysfunction and Previous Heart Failure Symptoms”. *Journal of the American College of Cardiology* Volume 52, Issue 23 2008 1834 – 1843.

Pertanto, sia il *MADIT-CRT*⁵⁷ che il *REVERSE*⁵⁸ hanno dimostrato che la CRT migliora la funzione e la geometria del ventricolo sinistro anche in pazienti in classe funzionale NYHA I e II ritardando la progressione della malattia e riducendo il numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, ma senza effetti sulla mortalità.

2.4 Associazione del defibrillatore alla terapia di resincronizzazione cardiaca

Nello scompenso cardiaco le due principali cause di morte sono rappresentate dal deterioramento progressivo della funzione di pompa e dalla morte cardiaca improvvisa.

La causa più frequente della morte cardiaca improvvisa è rappresentata dalle aritmie ventricolari letali come la tachicardia ventricolare (TV) sostenuta e la fibrillazione ventricolare (FV); nello scompenso cardiaco avanzato possono avere un ruolo eziologico anche le bradiaritmie e l'asistolia. Dal punto di vista patogenetico, gli esiti cicatriziali nella cardiopatia ischemica post-infartuale creano verosimilmente il substrato anatomico per l'insorgenza di TV da rientro, che possono essere di per sé causa di arresto di circolo o degenerare in una FV. Nella cardiomiopatia non ischemica, invece, l'insorgenza di aritmie ventricolari maligne probabilmente è correlata con fenomeni elettrofisiologici più complessi, riconducibili alla sofferenza cellulare diffusa e alle conseguenti alterazioni del potenziale d'azione cardiaco.

I criteri utilizzati per la stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa in pazienti con scompenso cardiaco sono numerosi, ma nessuno tra questi, valutato singolarmente, è risultato altamente predittivo di un'aritmia fatale. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro rappresenta il più potente predittore indipendente di morte cardiaca improvvisa in quanto al diminuire della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro si osserva un progressivo incremento degli eventi aritmici.

Un ulteriore parametro correlato con l'insorgenza di eventi aritmici responsabili della morte cardiaca improvvisa è rappresentato dalla classe funzionale NYHA. Inoltre il numero di morti improvvise risulta inversamente correlato al grado di compromissione funzionale: sebbene coloro che hanno una capacità funzionale molto ridotta (classe NYHA III e IV) presentino complessivamente un rischio morte superiore rispetto ai pazienti con buona capacità funzionale (classe NYHA I e II) quest'ultimi tendono a morire di più di morte cardiaca improvvisa.

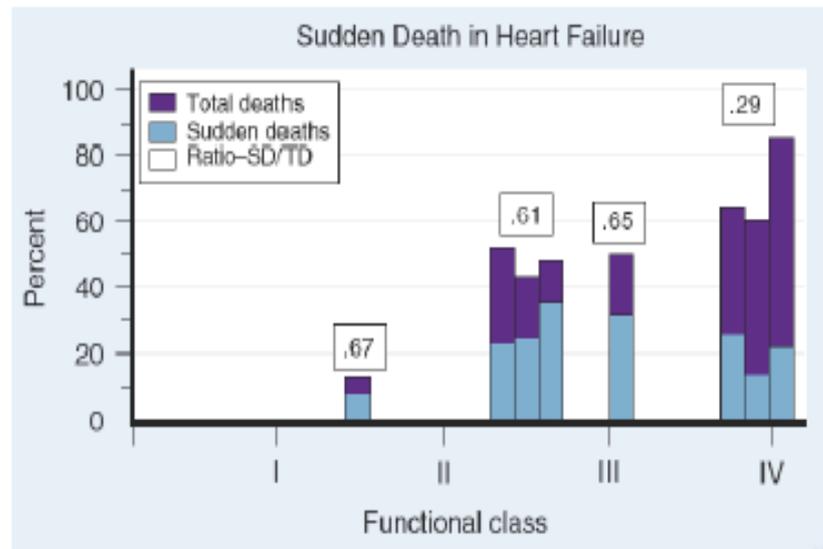


Figura 2.9 Rischio di morte cardiaca improvvisa correlato alla classe funzionale dello scompenso cardiaco. Fonte: *Kjekshus J.*, "Arrhythmia and mortality in congestive heart failure". *Am. J. Cardiol.* 65:42, 1990.

Sebbene il tempestivo approccio terapeutico abbia determinato una significativa riduzione dell'incidenza di aritmie potenzialmente letali, la percentuale di pazienti affetti da scompenso cardiaco che va incontro a morte cardiaca è significativa.

La prevenzione della morte cardiaca improvvisa, sia secondaria ovvero nei soggetti che hanno già avuto tachiaritmie ventricolari maligne, che primaria nei soggetti che non hanno ancora presentato tali episodi ma che sono considerati ad alto rischio, può essere ottenuta mediante l'impianto di un dispositivo automatico che interrompa l'aritmia alla sua insorgenza, come il defibrillatore impiantabile (implantable cardioverter defibrillator – ICD).

La terapia con ICD fu ideata negli anni '70 ed attuata all'inizio degli anni '80 da *Mirowski e coll.*⁵⁹ per la prevenzione secondaria di pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco determinato da fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta.

Le indicazioni di classe I all'impianto dell'ICD in prevenzione secondaria si sono affermate grazie ai risultati di tre studi randomizzati controllati pubblicati alla fine degli anni '90 che dimostrarono la superiorità dell'ICD sulla terapia farmacologica antiaritmica: lo studio *AVID (Antiarhythmics Versus Implantable Defibrillators)*⁶⁰, lo studio *CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg)*⁶¹, e lo studio *CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study)*.⁶²

Successivamente, numerosi trial clinici hanno attestato la superiorità dell'ICD rispetto alle terapie convenzionali anche per quanto riguarda la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa.

Nello studio *MADIT*⁶³ (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*) pazienti con pregresso infarto miocardico, frazione di eiezione <35%, TV non sostenute e asintomatiche, inducibilità di TV sostenute furono randomizzati ad impianto di ICD o terapia medica ottimale. Dopo un follow up medio di 27 mesi, venne osservata una significativa riduzione della mortalità nel gruppo di pazienti sottoposti ad impianto di ICD; inoltre, dall'analisi dei sottogruppi, emerse che l'efficacia dell'ICD era maggiore nei pazienti con grave depressione della frazione di eiezione. Allo stesso tempo non venne osservato alcun beneficio della terapia antiaritmica con amiodarone.

Nello studio *MUSTT*⁶⁴ (*Multicenter Unsustained Tachycardia Trial*) furono arruolati 2202 pazienti con TV non sostenuta sintomatica, malattia coronarica e frazione di eiezione inferiore al 40%, sottoposti a stimolazione ventricolare programmata. Dei 767 (35%) pazienti in cui era inducibile una TV sostenuta, 704 furono randomizzati a terapia guidata dallo studio elettrofisiologico (impianto di ICD o terapia antiaritmica), gli altri a nessuna terapia. I risultati dello studio evidenziarono che i pazienti trattati con ICD presentavano una riduzione del rischio di mortalità aritmica o di arresto cardiaco >70%

e di mortalità totale >50%. Non fu osservato invece alcun beneficio della terapia antiaritmica rispetto ai controlli.

Lo studio *MADIT II*⁶⁵ (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*) condotto su 1232 pazienti con funzione ventricolare ridotta (FE <30%) secondaria a cardiopatia ischemica venne interrotto poiché fu osservata una riduzione significativa della mortalità totale (31%) nei pazienti assegnati al braccio ICD. Il beneficio dell'ICD consisteva in una riduzione della mortalità del 12%, 28% e 28% a 1, 2 e 3 anni di follow-up (Figura 2.10)

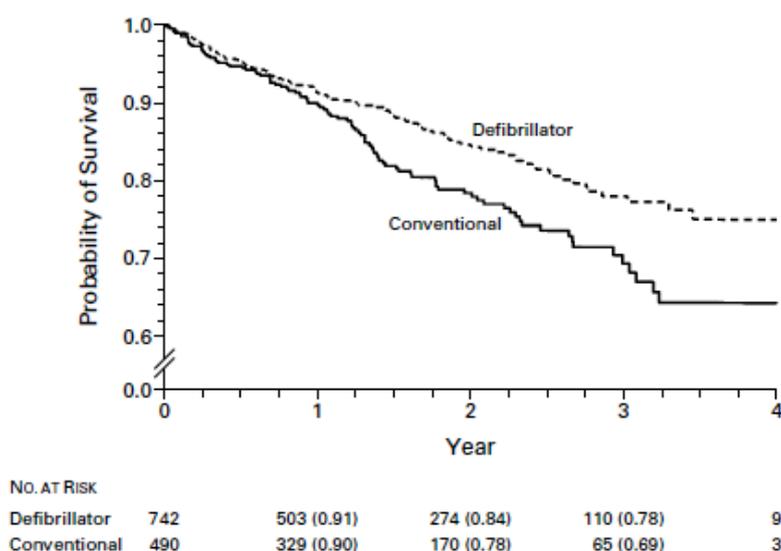


Figura 2.10 Risultati del trial MADIT II. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier.

Nello studio *MIRACLE-ICD*⁶⁶ pazienti con indicazione alla CRT sono stati randomizzati a CRT-D o all'impianto di un ICD. Dopo sei mesi di follow-up, il gruppo assegnato a CRT-D ha mostrato un miglioramento significativo, rispetto al gruppo di controllo trattato soltanto con ICD, in termini di qualità della vita, classe funzionale, consumo massimo di ossigeno e massima durata dell'esercizio, mentre non si è osservata alcuna differenza per quanto riguarda il *six minute walking test*, la FE, i diametri e i volumi

ventricolari, il numero di ospedalizzazioni e la sopravvivenza.

Il *MIRACLE-ICD II*⁶⁷ fu condotto su pazienti con caratteristiche simili a quelli arruolati nello studio precedente, ma in classe funzionale NYHA II. I pazienti furono sottoposti al solo impianto di ICD o all'associazione di ICD e CRT. Dopo sei mesi di follow-up si è assistito a un miglioramento della classe NYHA, dei volumi (sistolico e diastolico) del ventricolo sinistro e della FE, mentre non emerse alcun significativo incremento del consumo massimo di ossigeno.

Nello studio *COMPANION*⁵⁵ furono arruolati pazienti affetti da cardiopatia ischemica e non ischemica con scompenso moderato/severo (classe NYHA III/IV), QRS ≥ 120 ms, PR > 150 ms e FE $\leq 35\%$. I pazienti vennero randomizzati a ricevere terapia medica ottimale associata o meno alla terapia di resincronizzazione cardiaca nelle due modalità CRT-P o CRT-D. Lo studio evidenziò una riduzione della mortalità totale del 36% nel braccio randomizzato a CRT-D e del 24% nel braccio randomizzato a CRT-P rispetto ai soggetti sottoposti esclusivamente a terapia medica ottimale, confermando i benefici della terapia con defibrillatore impiantabile in pazienti con scompenso cardiaco sia di eziologia ischemica che non ischemica, con indicazioni alla CRT.

Importanti risultati emersero inoltre dallo studio *MADIT-CRT*⁵⁷, in cui furono coinvolti 1820 pazienti con cardiopatia ischemica o non ischemica, classe funzionale NYHA I o II, FE $< 30\%$ e QRS > 130 ms, randomizzati all'impianto di un dispositivo CRT-D o di ICD. Al termine di un follow-up medio di 2.4 anni si osservò che l'associazione di CRT e ICD determinava una riduzione relativa del 34% del rischio di mortalità per qualsiasi causa o di primo evento di insufficienza cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca asintomatica e lieve rispetto al solo defibrillatore impiantabile.

Nello studio *RAFT*⁶⁸ (*Resynchronization/defibrillation for Ambulatory heart Failure*

Trial) fu valutata l'efficacia dell'ICD combinato o meno con la CRT in 1798 pazienti affetti da scompenso cardiaco di eziologia sia ischemica che non ischemica e sintomi di grado lieve/moderato (classe funzionale NYHA II, III) in terapia farmacologica ottimale. Al termine di un follow-up medio di 40 mesi fu evidenziata una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause e dell'endpoint combinato di morte e ospedalizzazione per scompenso nel gruppo randomizzato a ICD+CRT rispetto al gruppo trattato con il solo ICD.

2.5 Le linee guida

Le linee guida ESC⁶⁹ (Tabella 2.1) indicano la terapia di resincronizzazione cardiaca in:

- Pazienti con scompenso cardiaco e LVEF <35%, blocco di branca sinistro (BBS) e QRS >150 ms che permangono in classe funzionale NYHA II, III e in IV ambulatoriale (pazienti in classe NYHA IV che non hanno presentato ricoveri per SC durante il mese precedente), nonostante un adeguato trattamento medico (classe I, livello di evidenza A).
- Pazienti con BBS, durata del QRS compresa tra i 120 e i 150 ms (classe I, livello di evidenza B).
- Pazienti senza BBS, durata del QRS >150 ms (classe IIa, livello di evidenza B).
- Pazienti senza BBS e durata del QRS tra i 120 e 150 ms (classe IIb, livello di evidenza B).
- La CRT non è invece raccomandata nei pazienti con QRS <120 ms (classe III, livello di evidenza B).

Indications for cardiac resynchronization therapy in patients in sinus rhythm

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
1) LBBB with QRS duration >150 ms. CRT is recommended in chronic HF patients and LVEF ≤35% who remain in NYHA functional class II, III and ambulatory IV despite adequate medical treatment. ^d	I	A	48-64
2) LBBB with QRS duration 120-150 ms. CRT is recommended in chronic HF patients and LVEF ≤35% who remain in NYHA functional class II, III and ambulatory IV despite adequate medical treatment. ^d	I	B	48-64
3) Non-LBBB with QRS duration >150 ms. CRT should be considered in chronic HF patients and LVEF ≤35% who remain in NYHA functional class II, III and ambulatory IV despite adequate medical treatment. ^d	IIa	B	48-64
4) Non-LBBB with QRS duration 120-150 ms. CRT may be considered in chronic HF patients and LVEF ≤35% who remain in NYHA functional class II, III and ambulatory IV despite adequate medical treatment. ^d	IIb	B	48-64
5) CRT in patients with chronic HF with QRS duration <120 ms is not recommended.	III	B	65, 66

CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; LBBB = left bundle branch block; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendation(s).
^dPatients should generally not be implanted during admission for acute decompensated HF. In such patients, guideline-indicated medical treatment should be optimized and the patient reviewed as an out-patient after stabilization. It is recognized that this may not always be possible.

Tabella 2.1 Indicazioni alla CRT. Fonte: 2013 *ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy*.

Pertanto le raccomandazioni di classe I includono la presenza della morfologia tipica del BBS. L'evidenza dell'efficacia della terapia resincronizzante nei pazienti senza

morfologia BBS è, infatti, debole, soprattutto in quei pazienti con QRS <150 ms e classe NYHA I e II.

Le linee guida aggiungono inoltre un algoritmo decisionale per la scelta tra CRT-D e CRT-P (Tabella 2.2). In particolare, un'aspettativa di vita >1 anno, la stabilità dell'insufficienza cardiaca, la classe NYHA II, un'eziologia ischemica e l'assenza di comorbilità sono elementi a favore della CRT-D, mentre insufficienza cardiaca avanzata, insufficienza renale severa, dialisi, presenza di altre comorbilità maggiori, fragilità e cachessia sono elementi a favore della CRT-P.

Table 17 Clinical guidance to the choice of CRT-P or CRT-D in primary prevention

Factors favouring CRT-P	Factors favouring CRT-D
Advanced heart failure	Life expectancy >1 year
Severe renal insufficiency or dialysis	Stable heart failure, NYHA II
Other major co-morbidities	Ischaemic heart disease (low and intermediate MADIT risk score)
Frailty	Lack of comorbidities
Cachexia	

CRT-D = cardiac resynchronization therapy and defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy and pacemaker; MADIT = Multicentre Automatic Defibrillator Trial; NYHA = New York Heart Association.

Tabella 2.2 Fonte: 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy.

2.6 Predittori di risposta

Nonostante la terapia di resincronizzazione cardiaca determini un chiaro beneficio clinico nella maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco, un numero

significativo di pazienti (circa il 30%) risulta *non responder* a tale trattamento. Dai maggiori trial clinici che si sono occupati dell'efficacia della CRT nello scompenso cardiaco è emerso che la quota di non responders si aggira intorno al 20-30%, ma in realtà si stima che essa arrivi intorno al 40% dei pazienti trattati.

Tale fenomeno è imputabile al fatto che esistono numerosi fattori capaci di condizionare la risposta alla CRT. Ad oggi l'identificazione di tali predittori di risposta al trattamento risulta pertanto di fondamentale importanza ai fini di una migliore selezione dei pazienti candidati alla CRT.

Anche se sono necessari ulteriori studi, alcuni accorgimenti per ridurre il numero dei pazienti *non responders* sono già stati suggeriti:

- Più scrupolosa selezione dei pazienti
- Attenzione alla diagnostica dello scompenso cardiaco
- Ottimizzazione dei protocolli
- Studio delle interazioni tra farmacoterapia e device
- Impiego di nuovi markers sierici
- Introduzione di metodi di misura dell'evoluzione della dissincronia
- Monitoraggio clinico a distanza
- Ricerca per il miglioramento tecnico dei device

Capitolo 3: Aspetti funzionali, cognitivi e psicologici

3.1 Valutazione funzionale

La capacità funzionale di un individuo esprime l'abilità e l'autonomia di questo nello svolgere una serie di attività e nel conservare un ruolo sociale.⁷⁰

I pazienti affetti da scompenso cardiaco presentano comunemente una riduzione della capacità funzionale che certamente ne peggiora la qualità della vita e contribuisce agli elevati tassi di mortalità ed ospedalizzazione di questa popolazione.

Un obiettivo fondamentale nella gestione terapeutica del paziente scompensato deve dunque essere la preservazione dell'autonomia funzionale e dell'indipendenza.

La definizione delle capacità funzionali del paziente è quindi un elemento di cruciale rilevanza e, a tale scopo, esistono degli strumenti di valutazione come le scale *Activities of Daily Living (ADL)* e *Instrumental Activities of Daily Living (IADL)* e lo *Short Physical Performance Battery (SPPB)*.

La scala *ADL* tiene conto della capacità di un individuo di eseguire le azioni fondamentali per la vita quotidiana. In particolare si valuta l'indipendenza del paziente nel lavarsi, vestirsi, andare al bagno, trasferirsi (dal letto e/o dalla carrozzina),

mantenere la continenza, alimentarsi; per ognuna di queste attività si attribuisce un punteggio che varia da 0 (totale dipendenza) a 2 (massima indipendenza) e la somma dei singoli punteggi fornisce una valutazione complessiva in un range che va da 0 a 12 punti, con punteggi alti che indicano una miglior autonomia funzionale ed indipendenza del soggetto.

La scala *IADL* indaga invece l'abilità del paziente nell'eseguire azioni più complesse, necessarie per una vita indipendente, come la capacità di usare il telefono, fare la spesa, prepararsi un pasto, utilizzare mezzi di trasporto, eseguire lavori domestici, lavarsi gli abiti, seguire una terapia farmacologica prescritta, amministrare le proprie finanze.

Il calcolo del punteggio è effettuato in modo analogo a quello della scala *ADL*, con un range che varia da 0 a 16 punti.

Queste scale, nel loro complesso, si sono dimostrate valide e utili sia per standardizzare il giudizio funzionale espresso da operatori e centri diversi, sia per seguire in modo longitudinale i progressi o il deterioramento del singolo paziente. Qualche limitazione può derivare dal fatto che sono basate prevalentemente sul giudizio soggettivo del paziente relativamente al proprio livello di indipendenza e non su test oggettivi di esecuzione. Così, confrontando i punteggi conseguiti nelle scale *ADL* e *IADL* con test oggettivi di esecuzione delle stesse azioni, è possibile dimostrare occasionalmente qualche differenza di valutazione, particolarmente in soggetti con sindrome depressiva che sovrastimano le proprie parziali incapacità come totale disabilità.

Lo *Short Physical Performance Battery* (*SPPB*) è uno strumento che consente la valutazione di forza, resistenza ed equilibrio, è altamente predittivo dell'incidenza di disabilità e mortalità ed è costituito da tre sezioni diverse (Figura 3.1).

La prima (*Balance Test*) consiste in una valutazione dell'equilibrio in tre prove:

mantenimento della posizione a piedi uniti per 10", mantenimento della posizione di semi-tandem per 10" (alluce di lato al calcagno) e mantenimento della posizione di tandem per 10" (alluce dietro al tallone). Il punteggio è così attribuito: 0 punti se il paziente non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per 10", 1 punto se mantiene la posizione a piedi uniti per 10" e la posizione semi-tandem per meno di 10", 2 punti se mantiene la posizione di semi-tandem per 10" e la posizione di tandem per 1-2", 3 punti se mantiene la posizione di tandem da 3" a 9", 4 punti se mantiene la posizione di tandem per almeno 10".

Nella seconda sezione (*Gait Speed Test*) si valuta la velocità del cammino per 4 metri; il punteggio varia sulla base del tempo di percorrenza: 0 se incapace, 1 se impiega più di 7.5", 2 se impiega fra i 5.5" e i 7.5", 3 se impiega fra i 4" e 5.5", 4 se impiega meno di 4".

L'ultima prova (*Chair Stand Test*) prevede una valutazione della capacità di alzarsi e sedersi da una sedia per 5 volte consecutive, senza utilizzare gli arti superiori (che devono essere incrociati davanti al petto). Il punteggio varia secondo il tempo impiegato a completare la prova: 0 se il paziente risulta incapace all'esecuzione, 1 se impiega più di 16.5", 2 se impiega da 13.7" a 16.5", 3 se impiega da 11.2" a 13.6", 4 se impiega meno di 11.2".

Sommando i tre punteggi ottenuti dalle singole prove otteniamo il punteggio totale (range 0-12), con i valori più alti che indicano una migliore funzionalità degli arti inferiori.

Short Physical Performance Battery

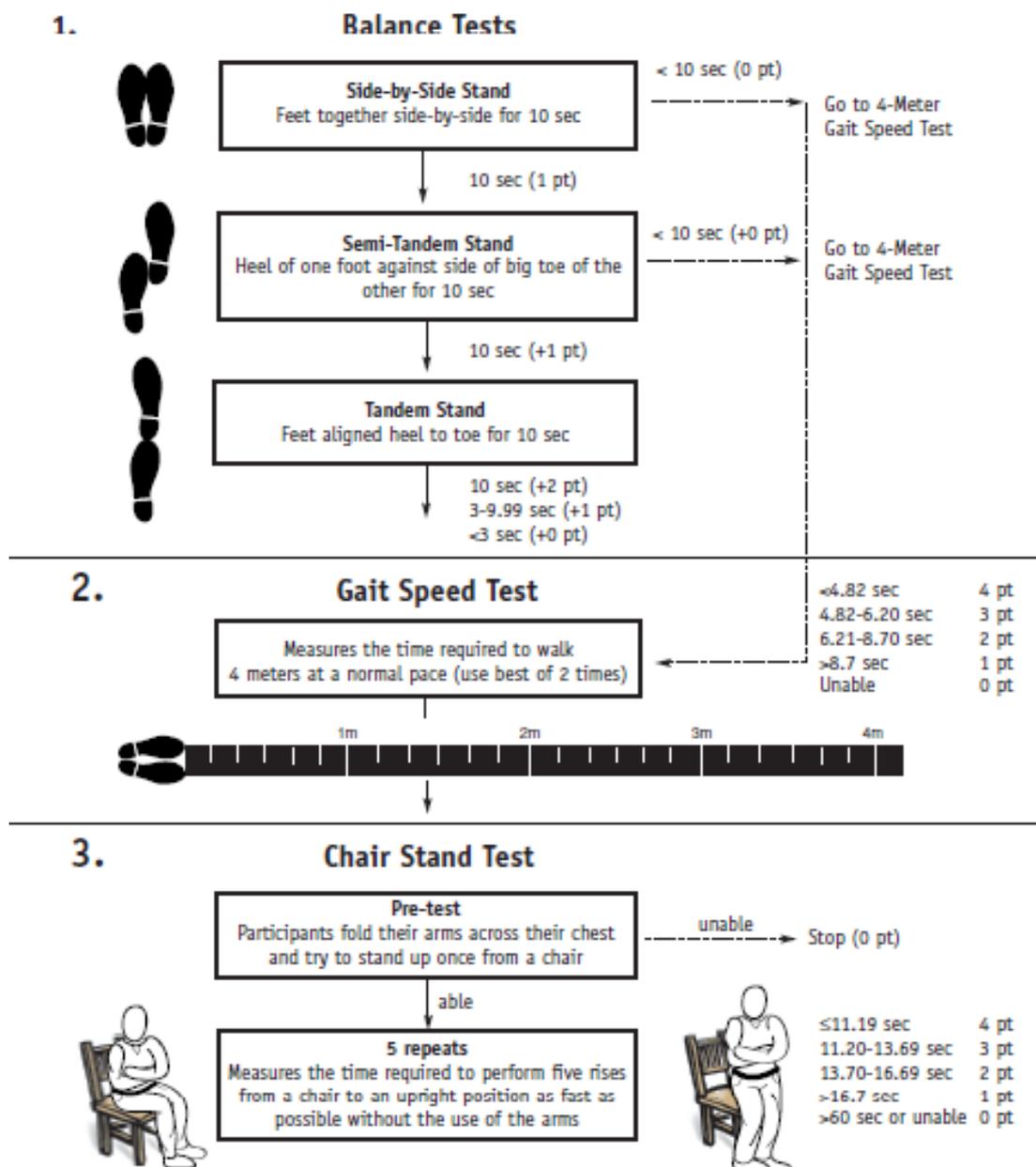


Figura 3.1 Short Physical Performance Battery

Secondo uno studio pubblicato nel 2010 sul *Journal of Cardiac Failure*⁷¹, la capacità funzionale, valutata con lo SPPB, è un predittore indipendente di sopravvivenza a lungo termine dei pazienti anziani ospedalizzati per scompenso cardiaco.

Uno studio del 2008, pubblicato sullo *Scandinavian Journal of Caring Sciences*⁷², si è posto l'obiettivo di descrivere la capacità funzionale dei pazienti anziani affetti da scompenso cardiaco. Per valutare l'autonomia dei pazienti nelle attività della vita quotidiana è stata utilizzata la scala ADL ed i pazienti scompensati hanno ottenuto punteggi più bassi rispetto alla popolazione sana della stessa età. I pazienti in classe NYHA III/IV hanno mostrato maggior difficoltà nell'eseguire le azioni della scala ADL rispetto ai pazienti in classe NYHA I/II. I pazienti anziani con scompenso cardiaco hanno mostrato un aumento della dipendenza, della fatica percepita ed un maggior sforzo durante lo svolgimento delle azioni della scala ADL.

*Skalska et al.*⁷³ hanno riportato i risultati di una valutazione multidimensionale di soggetti anziani affetti da scompenso cardiaco, comparata a quella della popolazione generale. Di questi pazienti sono stati valutati lo stato funzionale (ADL e IADL), le funzioni cognitive, i disturbi dell'umore, la compromissione degli organi di senso, le cadute e la comorbidità. Per i soggetti con scompenso cardiaco sono risultati, rispetto alla popolazione generale, un maggior prevalenza di comorbidità, disturbi dell'umore, compromissione dell'udito e limitazioni funzionali. Inoltre l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco aumenta del 40% il rischio di disabilità (aggiustato per età e sesso) sia nella scala ADL che in quella IADL ed è predittore indipendente di disabilità in entrambe le scale.

La performance funzionale è correlata anche alla mortalità, come dimostrato da uno studio pubblicato sull'*American Journal of Cardiology*⁷⁴, in cui bassi punteggi ottenuti sia al Gait Speed Test sia nella scala IADL erano associati ad un'aumentata mortalità in soggetti di età ≥ 65 anni affetti da scompenso cardiaco.

3.2 Valutazione cognitiva

La performance cognitiva include tutte le funzioni cognitive e cerebrali come la memoria, l'apprendimento, la capacità di attenzione e concentrazione, l'orientamento visuo-spaziale, il linguaggio, la prassia, la gnosi, la capacità di calcolo e quella di ragionamento astratto.

Lo scompenso cardiaco compromette frequentemente la performance cognitiva, causando un deterioramento delle funzioni cognitive che può coinvolgere anche domini multipli, sia in pazienti anziani che in quelli di età più giovane.⁷⁵

Uno studio del 2007 pubblicato dal *Journal of the American Geriatric Society*⁷⁶ si è posto lo scopo di determinare frequenza e tipologie di disturbo cognitivo in un gruppo di pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, e di identificare eventuali correlazioni con dati clinici e demografici. I risultati hanno dimostrato che una disfunzione cognitiva è frequente in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, ed interessa soprattutto i domini prassici, mnesici, del linguaggio e della rapidità mentale.

Risulta quindi molto importante, nell'approccio al paziente scompensato, la valutazione della sua capacità cognitiva, per la quale possono essere impiegati test come il *Mini Mental State Examination (MMSE)* ed il *Trail Making Test (TMT)*.

Il *MMSE* è un test utilizzato per valutare molteplici funzioni cognitive del paziente, come l'orientamento spaziale e temporale, la capacità di attenzione, la memoria a breve termine, il linguaggio, la capacità di calcolo e la prassia. Il punteggio può variare da un minimo di 0 ad un massimo di 30 e deve essere corretto per scolarizzazione ed età. Un punteggio ≤ 28 in pazienti con più di 8 anni di scolarizzazione o ≤ 26 indipendentemente

dal grado di istruzione indicano un decadimento cognitivo (cognitive impairment, CI). Il deterioramento cognitivo è definito "evidente" con un punteggio <24 , la soglia più comunemente utilizzata.

Il *TMT* consta di due parti, A e B, entrambe costituite da 25 cerchi distribuiti su un foglio. Nella Parte A (Figura 3.2) i cerchi sono numerati da 1 a 25 ed il paziente deve unirli in ordine numerico crescente tracciando delle linee. Nella Parte B (Figura 3.3) alcuni cerchi sono contrassegnati da numeri (1-13), altri da lettere (A-N). Il paziente deve collegare i cerchi, sempre in ordine crescente, alternando quelli numerati con quelli contenenti le lettere. I risultati di entrambe le parti sono espressi con i tempi di esecuzione in secondi, corretti per età ed educazione, e viene inoltre calcolata la differenza fra il tempo impiegato per eseguire la Parte B e quello impiegato per eseguire la Parte A. Tempi maggiori indicano maggior decadimento cognitivo.

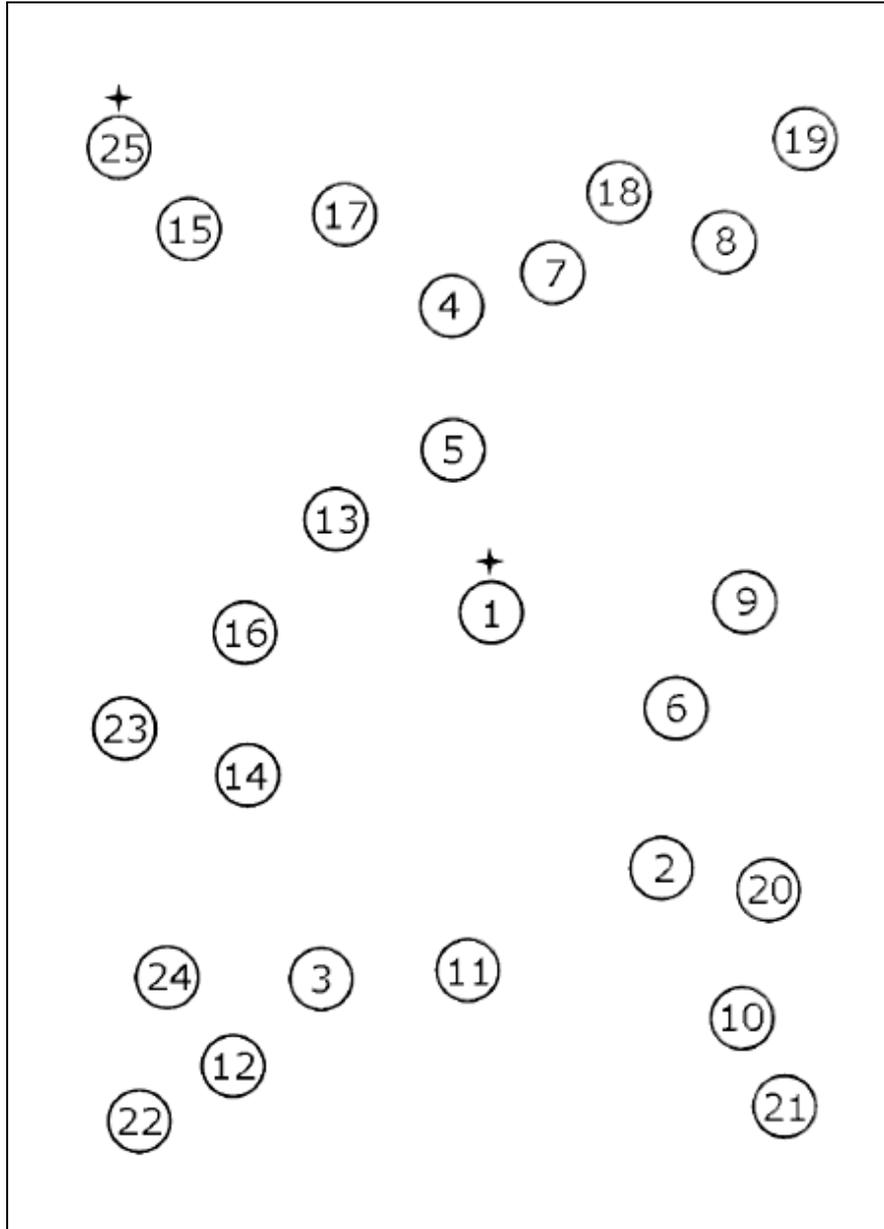


Figura 3.2 Trail Making Test, parte A

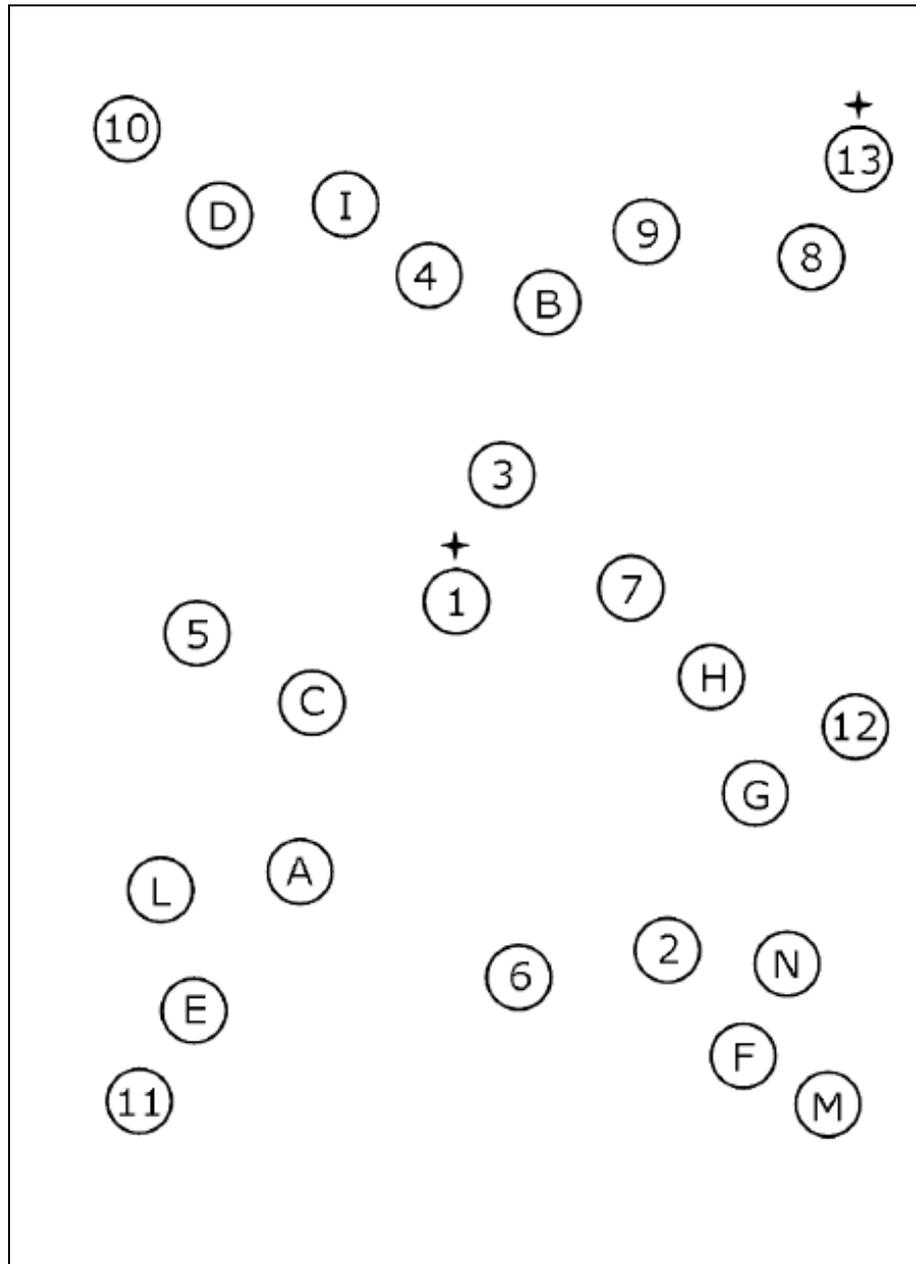


Figura 3.3 Trail Making Test, parte B.

Uno studio pubblicato *dall'European Journal of Cardiovascular Nursing*⁷⁷ nel 2012 ha dimostrato la validità e l'affidabilità del TMT A e B nel definire la riduzione della performance cognitiva nei soggetti scompensati.

L'importanza di tali test è stata confermata dal gruppo di *Dodson et al.*⁷⁸ il quale ha mostrato come, nonostante il decadimento cognitivo sia comune negli adulti

ospedalizzati per scompenso cardiaco spesso non sia documentato dai medici. Lo studio ha dunque proposto un maggior impiego dei test per il riconoscimento e la documentazione del deterioramento cognitivo, allo scopo di migliorare la gestione terapeutica dei pazienti scompensati in particolar modo dopo la dimissione ospedaliera. Negli ultimi anni il ruolo del MMSE è stato confermato da due studi. Nel primo⁷⁹ è stato mostrato come i pazienti ricoverati per scompenso cardiaco cronico possano manifestare sia una riduzione delle funzioni cognitive (valutate attraverso il MMSE) sia significative sindromi ansioso-depressive, che potenzialmente influenzano negativamente la percezione della gravità della malattia. I risultati dello studio suggeriscono inoltre una correlazione fra decadimento cognitivo ed elevati livelli plasmatici di BNP. Il secondo studio invece⁸⁰ ha valutato l'accuratezza del MMSE e del *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* nel riconoscere il decadimento cognitivo nei soggetti affetti da scompenso cardiaco cronico. Lo studio ha concluso che entrambi i test sono efficaci nell'identificare la presenza o l'assenza di una diminuzione della performance cognitiva, sebbene classificano erroneamente circa un terzo degli stessi pazienti motivo per cui sembrerebbe necessario un monitoraggio nel tempo della funzione cognitiva.

Come già esposto precedentemente, una limitazione delle ADL è comune nei pazienti con scompenso cardiaco e contribuisce agli elevati tassi di mortalità ed ospedalizzazione di questa popolazione. Partendo dall'evidenza che nei soggetti con scompenso cardiaco è presente anche un decadimento cognitivo, uno studio pubblicato nel 2013 dall'*European Journal of Cardiovascular Nursing*⁸¹ si è posto l'obiettivo di determinare la sua capacità di predire il declino funzionale dei pazienti nel tempo. Gli autori hanno quindi esaminato le attività della vita quotidiana di soggetti con scompenso

cardiaco per valutare se uno stato di ridotta performance cognitiva possa predire il declino funzionale di questa popolazione di pazienti. Tutti i 110 pazienti con scompenso cardiaco arruolati nello studio sono stati sottoposti ad una valutazione funzionale con la scala IADL e ad una mentale col *Modified Mini-Mental Status Examination (3MS)*, all'inizio dello studio ed al follow-up a 12 mesi. I risultati hanno dimostrato che i pazienti con scompenso cardiaco presentano un significativo declino funzionale a 12 mesi, e che test cognitivi come il 3MS possono identificare i pazienti a maggior rischio di tale declino. Tali risultati incoraggiano l'impiego di uno screening cognitivo per identificare i pazienti che con maggior probabilità necessiteranno di assistenza nelle attività della vita quotidiana, e sottolineano lo stretto legame tra la performance funzionale e cognitiva nel paziente scompensato.

3.3 Valutazione psicologica

I pazienti con scompenso cardiaco spesso presentano disordini affettivi, soprattutto di tipo depressivo. Questi influenzano negativamente la qualità della vita dei pazienti, ed incrementano morbilità e mortalità.

Per questi motivi, l'approccio clinico al paziente con insufficienza cardiaca non può prescindere da una valutazione affettivo-emozionale, per l'esecuzione della quale abbiamo oggi a disposizione scale ampiamente validate, come il *Profile of Mood States (POMS)* ed il *Patient Health Questionnaire - 8 (PHQ-8)*.

Il *POMS* è un metodo per identificare e quantificare stati affettivi particolari.

Il test consiste di 58 aggettivi che definiscono 6 fattori, che corrispondono ad altrettanti

stati dell'umore: Tensione – Ansia (fattore T), Depressione – Avvilimento (fattore D), Aggressività – Rabbia (fattore A), Vigore – Attività (fattore V), Stanchezza – Indolenza (fattore S), Confusione – Sconcerto (fattore C). I soggetti devono scegliere l'intensità con la quale hanno risentito di quel particolare stato dell'umore nell'ultima settimana, cosa che permette di valutare le reazioni tipiche dell'individuo su un lasso di tempo abbastanza lungo, ma non troppo da impedire di evidenziare cambiamenti dovuti ad una terapia in atto. I 6 fattori si sono dimostrati particolarmente utili per valutare pazienti con disturbi nevrotici o da stress, e per prevederne le risposte a vari approcci terapeutici. Il *PHQ-8* è un questionario in cui si chiede al paziente di riferire quanto spesso, nelle ultime 2 settimane, abbia provato poco interesse o piacere nello svolgere le proprie attività, si sia sentito giù di morale, depresso o senza speranze, si sia sentito stanco, abbia avuto poco appetito o al contrario abbia mangiato in modo eccessivo, si sia sentito un fallimento per sé stesso o per la propria famiglia, abbia avuto problemi di concentrazione, abbia avuto l'impressione di muoversi o parlare più lentamente del normale o al contrario più rapidamente. Ad ognuna di queste voci si attribuisce un punteggio da 0 (mai) a 3 (quasi tutti i giorni); il risultato finale è dato dalla somma dei singoli punteggi. Un punteggio >10 indica uno stato di depressione maggiore, un punteggio >20 indica uno stato grave di depressione maggiore.

Uno studio pubblicato nel 2011 *dall'American Journal of Critical Care*⁸² ha valutato col *PHQ-8* una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco cronico, dimostrando la validità e l'affidabilità del test nel misurare i sintomi depressivi.

Già nel 2007, *Müller-Tasch e collaboratori*⁸³, studiando la qualità della vita dei pazienti con scompenso cardiaco, avevano rilevato come questa fosse influenzata in modo significativo dai disturbi depressivi, ed indicato come essenziali la diagnosi ed il

trattamento di tali disordini.

Un articolo del 2008 pubblicato dal *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*⁸⁴ ha esaminato l'associazione fra la dipendenza nelle attività della vita quotidiana (ADL e IADL) e la depressione maggiore in un gruppo di pazienti di età >65 anni con scompenso cardiaco. I risultati hanno evidenziato l'importante rilevanza clinica e sociale dell'aumento progressivo di prevalenza dei disordini depressivi in relazione alla perdita di autonomia funzionale.

Nei pazienti con scompenso cardiaco grave inoltre si riscontrano spesso disturbi respiratori correlati al sonno, come il respiro di Cheyne-Stokes o la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS), che hanno come conseguenza una frammentazione del sonno, un'eccessiva sonnolenza diurna ed un aumento della mortalità. La presenza di tali disturbi risulta anche essere associata a sintomi di tipo depressivo. Per questi motivi, nei pazienti scompensati, è spesso importante un'attenta valutazione della qualità del sonno, effettuabile col *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*.

Il *PSQI* è un questionario che misura le abitudini relative al sonno del paziente ed i relativi disturbi durante il mese precedente. In particolar modo valuta la qualità del sonno, la durata dell'addormentamento, la durata del sonno, l'efficienza del sonno, i disturbi del sonno, l'uso di farmaci per favorire il sonno e disturbi diurni come difficoltà a rimanere svegli e mancanza di energie. Un punteggio complessivo >5 identifica una categoria di pazienti definita “*poor sleepers*” ed è indice di sindrome depressiva.

Come dimostrato da *Skobel et al.*⁸⁵, anche disturbi respiratori minori correlati al sonno sono in grado di influenzare in modo indipendente la qualità della vita dei pazienti con scompenso cardiaco e correlano con le valutazioni della qualità del sonno e della depressione.

Con uno studio pubblicato nel 2012 sul *Journal of Cardiac Failure*, Fink et al.⁸⁶ si sono proposti di determinare se l'astenia, sintomo cardine dello scompenso cardiaco, fosse correlata con biomarkers immunitari e con la prognosi. A tale scopo, un gruppo di pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione è stato valutato con POMS, PHQ-8 e PSQI per misurare rispettivamente affaticabilità, sintomi depressivi e qualità del sonno. Sono stati inoltre misurati biomarkers quali PCR, TNF- α , IL-6 e IL-10 ed è stato calcolato il *Seattle Heart Failure Model (SHFM)*, che esprime il rischio di mortalità. I pazienti con scompenso cardiaco a ridotta FE sono risultati avere maggiore astenia, maggiori sintomi depressivi, peggiore qualità del sonno e livelli significativamente più bassi di IL-10 rispetto ai controlli. Inoltre l'affaticabilità è risultata associata a punteggi alti al SHFM, indicando così una prognosi peggiore.

3.4 Profilo funzionale e cognitivo in pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca

Come affermato finora, numerosi studi hanno dimostrato una riduzione delle capacità funzionali e cognitive nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, nonché una maggior prevalenza di disturbi psicologici, in particolar modo di tipo depressivo.

Ciò nonostante, gli effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca su questi aspetti clinici di indubbia importanza sono stati oggetto finora di pochi studi.

Nel 2007, Conti et al.⁸⁷ studiarono un gruppo di 10 pazienti scompensati sottoposti a CRT, valutandone la performance cognitiva prima e dopo 3 mesi dall'impianto del dispositivo. I risultati evidenziarono un miglioramento delle capacità di attenzione e di

elaborazione delle informazioni. Un miglioramento fu riscontrato anche in due test di valutazione della qualità della vita, il *Left Ventricular Dysfunction-36* ed il *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. Questi risultati si tradussero in un significativo miglioramento della capacità funzionale, pertanto gli autori hanno concluso che la CRT migliora l'outcome cognitivo, funzionale e psicosociale di questa categoria di pazienti.

Nel 2010, *Dixit et al.*⁸⁸ pubblicarono una estensione del precedente studio che comprendeva 20 pazienti. Tutti i soggetti sottoposti a CRT venivano valutati con test cognitivi e psicosociali prima ed a 3 mesi dall'impianto del dispositivo. Anche in questo caso sono stati registrati miglioramenti nelle funzioni cognitive, soprattutto nella capacità di attenzione e di elaborazione delle informazioni, e nei questionari per la valutazione della qualità della vita. Questi risultati evidenziarono come, dal punto di vista neurocognitivo, funzionale e psicosociale, la CRT determinasse significativi benefici clinici nonostante fosse necessaria una valutazione in una popolazione di pazienti più ampia.

Sempre nel 2010, *Hoth et al.*⁸⁹ valutarono le variazioni della performance cognitiva e del profilo psicologico in una popolazione di pazienti dopo tre mesi dall'impianto di CRT. I pazienti classificati come responder in base all'aumento della frazione di eiezione $\geq 15\%$ mostrarono miglioramenti nella sfera cognitiva, principalmente nelle funzioni esecutive e visuo-spaziali. Una recente review, pubblicata nel 2014 sul *Pacing and Clinical Electrophysiology*⁹⁰, ha valutato i risultati di tutte le ricerche che hanno studiato l'impatto della CRT sul profilo neuropsicologico dei pazienti con scompenso cardiaco cronico. Gli autori hanno riscontrato risultati discordanti negli studi analizzati e limitazioni metodologiche, evidenziando così la necessità di nuovi studi sull'argomento.

Capitolo 4: Contributo personale

4.1 Introduzione

Come esposto nel capitolo precedente, lo scompenso cardiaco compromette frequentemente la performance funzionale e cognitiva arrivando a coinvolgere anche domini multipli, sia nei pazienti anziani che in quelli di età più giovane; è inoltre associato a disturbi della sfera affettivo-emozionale con comparsa di sintomi depressivi e disturbi del sonno. Tutto questo determina un peggioramento della qualità della vita ed un aumento della morbilità e della mortalità.

Nel paziente scompensato la bassa gittata, dovuta ad una bassa di frazione di eiezione, è ritenuta responsabile del deterioramento delle capacità funzionali e cognitive (Figura 4.1), per cui è ragionevole ipotizzare che un miglioramento del quadro emodinamico possa accompagnarsi ad un recupero di queste funzioni.⁹¹

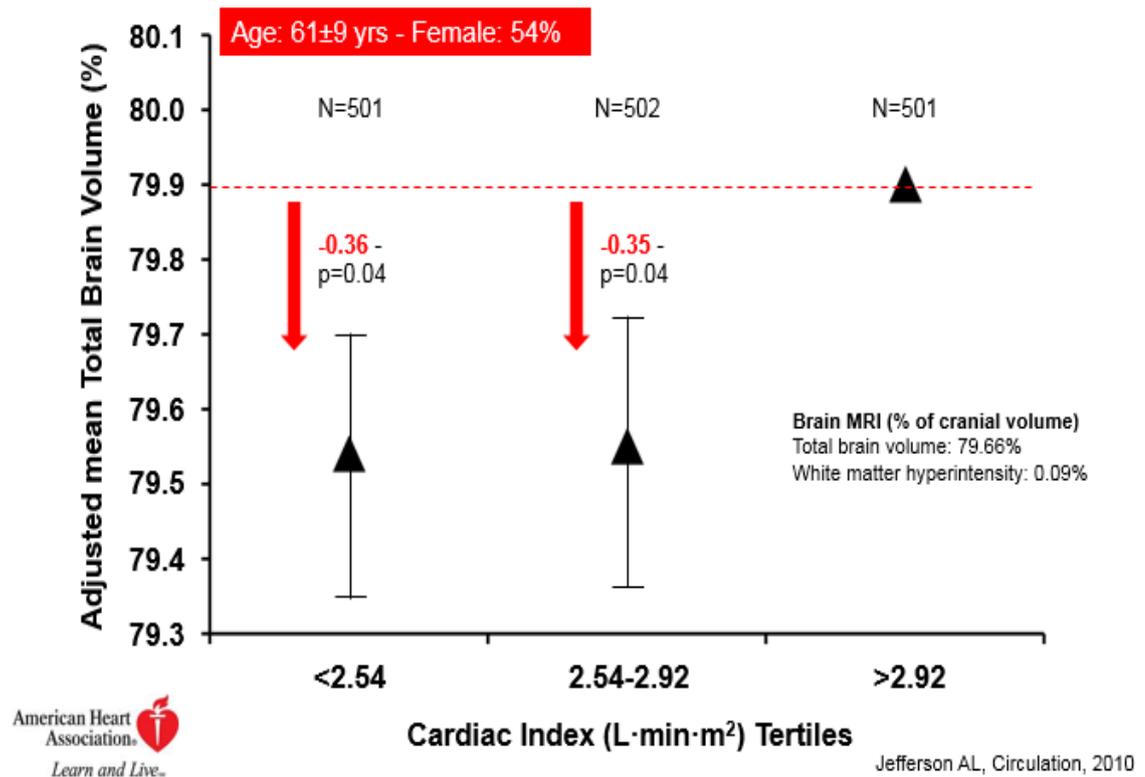


Figura 4.1 Relazione fra indice cardiaco e massa cerebrale: al ridursi dell'indice cardiaco si osserva una riduzione della massa cerebrale.

Come detto, soltanto pochi studi hanno finora indagato gli effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca sulla performance funzionale e cognitiva e sul profilo psicologico dei pazienti con insufficienza cardiaca. Una recente *review*⁹⁰ ha confermato i benefici della CRT sulla funzione cognitiva ma ha anche evidenziato che gli studi condotti finora su tali argomenti sono carenti dal punto di vista metodologico e che, quindi, ulteriori evidenze sono necessarie per poter trarre conclusioni univoche.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare, attraverso una batteria di test, l'influenza della CRT sul profilo funzionale, cognitivo e psicologico nel paziente con scompenso cardiaco grave.

4.2 Materiali e metodi

4.2.1 Criteri di inclusione

Sono stati arruolati nello studio i pazienti che, sottoposti a impianto di pacemaker biventricolare (con o senza defibrillatore) nel periodo gennaio 2013 – aprile 2014, hanno dato il loro consenso a partecipare e presentavano le seguenti caratteristiche: FE $\leq 35\%$, classe funzionale NYHA II-IV e QRS di durata ≥ 120 ms. L'arruolamento è avvenuto nei Laboratori di Elettrofisiologia dell'Università degli Studi di Firenze, delle Cliniche Humanitas Gavazzeni di Bergamo e dell'Ospedale San Sebastiano di Caserta.

4.2.2 Valutazione funzionale, cognitiva e psicologica

Prima dell'impianto del *device*, sono state valutate le capacità funzionali di tutti i pazienti con le scale di valutazione *Activities of Daily Living (ADL)* e *Instrumental Activities of Daily Living (IADL)* e con la *Short Physical Performance Battery (SPPB)*.

Per indagare la performance cognitiva sono stati impiegati il *Mini Mental State Examination (MMSE)* ed il *Trail Making Test (TMT)*.

La valutazione psicologica è stata effettuata con il *Profile of Mood States (POMS)*, il *Patient Health Questionnaire - 8 (PHQ-8)* e il *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*.

4.2.3 Programmazione e impianto

Tutti gli impianti sono stati effettuati nei tre laboratori di elettrofisiologia precedentemente descritti e tutti i pazienti hanno ricevuto un dispositivo CRT con tre elettrocateretri di stimolazione: uno posizionato in atrio destro, uno all'apice del

ventricolo destro ed il terzo, attraverso il seno coronarico, nella vena laterale o postero-laterale, a livello della parete laterale del ventricolo sinistro.

Il dispositivo CRT è stato programmato con un breve ritardo atrio-ventricolare, allo scopo di ottenere la massima stimolazione ventricolare.

4.2.4 Follow-up

Nelle visite di follow-up, di cui la prima condotta a 6 mesi, è stata ripetuta la valutazione clinica, elettrocardiografica ed ecocardiografica, ed è stato controllato il dispositivo. Durante la visita è stata nuovamente eseguita la valutazione funzionale, cognitiva e psicologica, con i metodi utilizzati nella valutazione antecedente l'impianto, ma ad opera di personale di ricerca indipendente, ignaro dei precedenti risultati.

I pazienti sono stati quindi successivamente seguiti con valutazione clinica, elettrocardiografica ed ecocardiografica, con controllo del dispositivo ogni 6 mesi fino a nuova rivalutazione funzionale, cognitiva e psicologica a 2,5 anni (media: $2,5 \pm 0,3$ anni) ad opera di personale di ricerca indipendente, ignaro dei precedenti risultati.

4.2.5 Analisi statistica

I dati dei pazienti sono stati registrati su un database dedicato costruito con Access di Microsoft Office (ver. 2007-2010). L'analisi statistica è stata condotta con IBM SPSS per Windows (ver. 23). Le variabili continue sono espresse come media \pm deviazione standard, mentre le variabili categoriche in numeri assoluti e le relative frequenze percentuali. Il confronto delle medie fra due o più categorie di soggetti è stato eseguito con test t di Student o con analisi della varianza, rispettivamente. Nel caso in cui le variabili non fossero distribuite in modo normale, sono stati utilizzati i test non

parametrici corrispondenti (test di Mann-Whitney e test di Kruskal-Wallis). Nell'analisi di confronto fra valutazione basale e 6 mesi, l'andamento di una variabile continua è stato studiato con test t per dati appaiati o test di Wilcoxon, sempre nel caso di distribuzione non-normale. L'andamento delle variabili continue per l'intera durata del follow-up è stato invece valutato con analisi *General Linear Model* per misure ripetute, applicando il test di Friedman, nel caso in cui le variabili non fossero distribuite in modo normale. Differenti distribuzioni delle variabili categoriche sono state analizzate con il test χ^2 . L'associazione statistica tra variazioni di performance fisica in condizioni basali e al primo follow-up (variabile dipendente) valutata con la *Short Physical Performance Battery* e le variabili cliniche, sociali e di laboratorio è stata valutata con regressione lineare univariata (nel caso di variabili continue) e con test t di Student o analisi della varianza (nel caso di variabili categoriche). Tutte le variabili che in analisi univariata si sono dimostrate correlate in modo significativo con la variabile dipendente o che comunque mostravano un valore di $p < 0.10$, sono state introdotte in un modello di regressione lineare multivariata, così da poter individuare i fattori indipendenti associati al miglioramento del grado di performance fisica.

Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato indicare la significatività statistica in tutti i test utilizzati.

4.3 Risultati

4.3.1 Caratteristiche basali della popolazione

Sono stati analizzati in modo prospettico 54 pazienti, con un'età media di 67 ± 9 anni, con il 49% dei pazienti di età ≥ 70 anni. Il gruppo era costituito prevalentemente da

soggetti di sesso maschile (n=44; 81.5%). La maggior parte dei pazienti viveva nel nucleo familiare, generalmente col coniuge (n=42; 82.4%). Un livello di istruzione superiore o universitaria era presente nel 23.5% della casistica. L'ipertensione era un fattore di rischio largamente rappresentato (64%), così come la dislipidemia (42%) e il diabete (30%). Il 44% dei pazienti presentava un'eziologia ischemica dello scompenso cardiaco. In accordo con le linee guida sulla CRT⁶⁹, in tutti i pazienti era osservabile una grave disfunzione del ventricolo sinistro con una frazione di eiezione media del $28\pm 5\%$, e con la totalità dei pazienti in classe NYHA II (34,6%) e III (65,4%). Il valore medio del *Charlson Comorbidity Index* era $4,37\pm 2,03$. Tutti i pazienti erano in terapia medica ottimale (beta-bloccanti 82%, ACE-inibitori/sartani 88%, antialdosteronici 50%, diuretici 86%) ed in media assumevano 7 ± 2 farmaci al giorno. Il 18% dei pazienti era in terapia con allopurinolo. Le caratteristiche cliniche, anamnestiche e la terapia della popolazione in condizioni basali sono riportate nella Tabella 4.1.

Tabella 4.1 Caratteristiche cliniche, anamnestiche e terapia della popolazione in condizioni basali

Età (anni)	67 ± 9
Uomini (n, %)	44 (81,5%)
Peso (Kg)	81 ± 15
Altezza (cm)	172 ± 8
Coniugati (n, %)	42 (82,4%)
Istruzione (n, %)	
Scuola Elementare	19 (37,3%)
Scuola Media Inferiore	20 (39,2%)
Scuola Media Superiore	9 (17,6%)
Università	3 (5,9%)
Cardiopatía ischemica (n, %)	22 (44%)
Dislipidemia (n, %)	21 (42%)
Diabete mellito (n, %)	15 (30%)
Ipertensione (n, %)	32 (64%)
Fumatori attuali ed ex-fumatori (n, %)	21 (42%)
Charlson Comorbidity Index (punteggio)	4,37 ± 2,02
Classe NYHA (n, %)	
II	18 (34,6%)
III	34 (65,4%)
Farmaci (n, %)	
ACE-inibitori	33 (66%)
Sartani	11 (22%)
Beta-bloccanti	41 (82%)
Statine	25 (50%)
Allopurinolo	9 (18%)
Antialdosteronici	25 (50%)
Amiodarone	9 (18%)
Digitale	5 (20%)
Diuretici	43 (86%)
Farmaci/giorno (n)	7 ± 2

Le variabili continue sono presentate come media (\pm deviazione standard); le variabili discrete sono presentate come frequenza (percentuale). Abbreviazioni: NYHA (New York Heart Association).

Sempre in accordo alle linee guida⁶⁹, la quasi totalità dei pazienti presentava un blocco di branca sinistra (n=48; 98%), con una durata media del QRS di 154±22 ms. La fibrillazione atriale era presente in 11 pazienti (22%). La maggior parte dei pazienti (n=48; 94,1%) era stata sottoposta ad impianto di dispositivo CRT-D, mentre la restante parte era stata sottoposta ad impianto di dispositivo CRT-P. Le caratteristiche strumentali e laboratoristiche della popolazione in condizioni basali sono descritte nella Tabelle 4.2.

Tabella 4.2 Caratteristiche strumentali e di laboratorio della popolazione in condizioni basali

Frequenza cardiaca (bpm)	74 ± 12
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	120 ± 16
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	73 ± 10
Durata QRS (ms)	154 ± 22
BBS (n, %)	48 (98%)
Fibrillazione atriale (n, %)	11 (22%)
Hb (g/dL)	13,3 ± 1,9
Linfociti (%)	26 ± 7
Acido urico (mg/dL)	6,2 ± 2,5
Colesterolo (mg/dL)	163 ± 38
Na ⁺ (mEq/L)	139 ± 4
Glucosio (mg/dL)	120 ± 40
Creatinina (mg/dL)	1,2 ± 0,4
Frazione di eiezione VS (%)	28 ± 5
Diametro telediastolico VS (mm)	68 ± 8
Diametro telesistolico VS (mm)	57 ± 9
Volume telediastolico VS (mL)	192 ± 64
Volume telesistolico VS (mL)	137 ± 45

Le variabili continue sono presentate come media (±deviazione standard); le variabili discrete sono presentate come frequenza (percentuale). Abbreviazioni: BBS (blocco di branca sinistra), VS (ventricolo sinistro).

4.3.2 Effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca a 6 mesi

Dei 54 pazienti arruolati, 50 hanno completato lo studio. Si sono registrati 2 decessi (3,7%), entrambi per complicanze dello scompenso cardiaco, mentre 2 pazienti sono stati persi al follow-up. I risultati sono riportati nella Tabella 4.3.

Tabella 4.3 Risultati della valutazione funzionale, cognitiva e psicologica basale e dopo 6 mesi di CRT

(N=50)	Basale	Follow-up a 6 mesi	P
FC (bpm)	73 ± 11	69 ± 7	0,011
PAS (mmHg)	119 ± 16	121 ± 13	0,256
PAD (mmHg)	73 ± 10	74 ± 9	0,376
NYHA (classe)	2,65 ± 0,48	1,78 ± 0,62	<0,001
FE VS (%)	28 ± 5	35 ± 8	<0,001
VTD VS (ml)	190 ± 60	189 ± 71	0,817
VTS VS (ml)	140 ± 47	128 ± 56	0,075
DTD VS (mm)	68 ± 8	65 ± 8	0,001*
DTS VS (mm)	57 ± 9	50 ± 9	<0,001
ADL (punteggio)	11,47 ± 1,26	11,55 ± 0,82	0,598
IADL (punteggio)	14,16 ± 2,60	14,55 ± 1,98	0,244
SPPB (punteggio)	9,10 ± 2,7	10,30 ± 2,0	<0,001
Bilance Test	3,31 ± 1,03	3,57 ± 0,74	0,104*
Gait Speed Test	3,08 ± 1,13	3,53 ± 0,71	<0,001
Chair Stand Test	2,71 ± 1,06	3,24 ± 0,97	0,001
MMSE (punteggio)	25,91 ± 4,83	26,99 ± 3,52	0,009
TMT A (sec)	113,39 ± 83,76	98,12 ± 70,43	0,003*
TMT B (sec)	190,96 ± 152,27	167,06 ± 137,74	0,010*
TMT B - A (sec)	79,31 ± 90,44	69,16 ± 84,82	0,145*
POMS Totale (punteggio)	36,80 ± 33,90	29,60 ± 31,30	0,126*
Rabbia	11,86 ± 6,93	11,61 ± 6,47	0,786
Confusione	5,80 ± 4,33	5,71 ± 3,97	0,884
Depressione	12,45 ± 11,28	10,18 ± 9,62	0,103*
Stanchezza	8,22 ± 7,01	6,47 ± 6,59	0,122*
Ansia	12,45 ± 7,53	10,67 ± 6,02	0,059
Vigore	14,00 ± 4,54	15,04 ± 5,74	0,178
PHQ-8 (punteggio)	6,78 ± 5,10	5,55 ± 4,97	0,047*
PSQI (punteggio)	7,86 ± 5,38	5,49 ± 4,24	0,002*

* Il valore di p si riferisce al Test di Wilcoxon.

Abbreviazioni: FC (frequenza cardiaca), PAS (pressione arteriosa sistolica), PAD (pressione arteriosa diastolica), NYHA (New York Heart Association), FE (frazione di eiezione), VS (ventricolo sinistro), VTD (volume telediastolico), VTS (volume telesistolico), DTD (diametro telediastolico), DTS (diametro telesistolico), ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), SPPB (Short Physical Performance Battery), MMSE (Mini Mental State Examination), TMT A (Trail Making Test A), TMT B (Trail Making Test B), POMS (Profile of Mood States), PHQ-8 (Patient Health Questionnaire Depression Scale), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index).

Dopo 6 mesi dall'impianto, come atteso, era possibile osservare un miglioramento della funzione del ventricolo sinistro (FE – Base, B: $28\pm 5\%$ vs 6 mesi, 6m: $35\pm 8\%$; $p<0,001$), con rimodellamento inverso delle camere cardiache dimostrato da una diminuzione del diametro telediastolico (B: 68 ± 8 mm vs 6m: 65 ± 8 mm, $p=0,001$) e del diametro telesistolico del ventricolo sinistro (B: 57 ± 9 mm vs 6 m: 50 ± 9 mm; $p<0,001$).

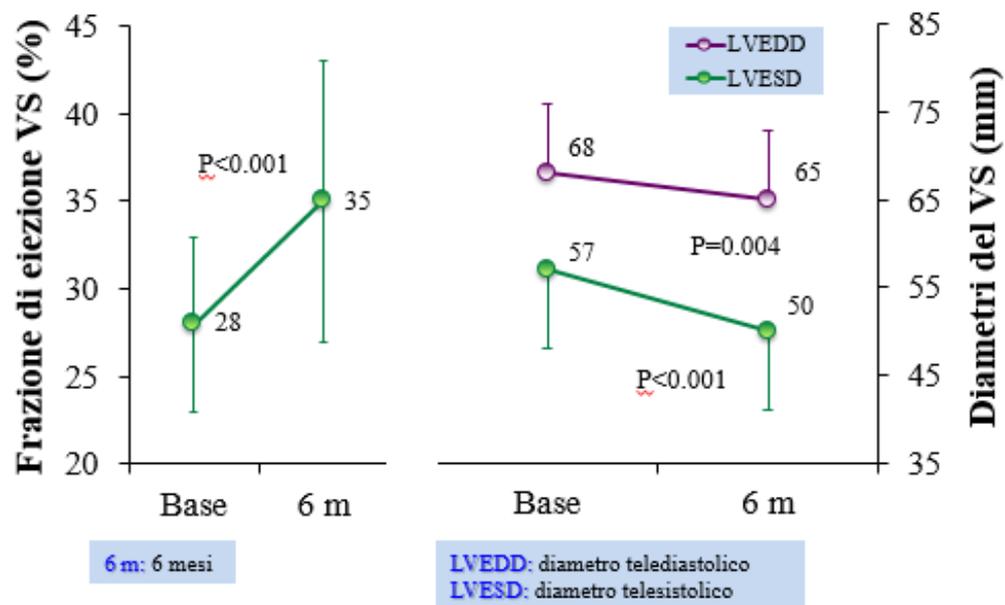


Figura 4.2 Effetti della CRT sulla performance e sul rimodellamento inverso del ventricolo sinistro.

A questa variazione corrispondeva un miglioramento della classe NYHA (B: $2,65\pm 0,48$ vs 6 m: $1,78\pm 0,62$; $p<0,001$). Come mostrato nella Figura 4.3, a questi cambiamenti in performance e geometria del ventricolo sinistro corrispondeva un miglioramento nelle funzioni cognitive valutate con il MMSE (B: $25,91\pm 4,83$ vs 6 m: $27\pm 3,2$; $p=0,009$) e con TMT A (B: $113,39\pm 83,76$ vs 6 m: $98,12\pm 70,43$; $p=0,003$) e B (B: $190,96\pm 152,27$ vs 6 m: $167,06\pm 137,74$; $p=0,01$). Dal punto di vista funzionale, la SPPB migliorava sia nel punteggio globale (B: $9,1\pm 2,7$ vs 6 m: $10,3\pm 2$; $p=0,001$) che nel Gait Speed Test (B:

3,08±1,13 vs 6 m: 3,3±0,71; $p<0,001$) e nel Chair Stand Test (B. 2,7±1,06 vs 6 m: 3,2±0,97; $p=0,001$).

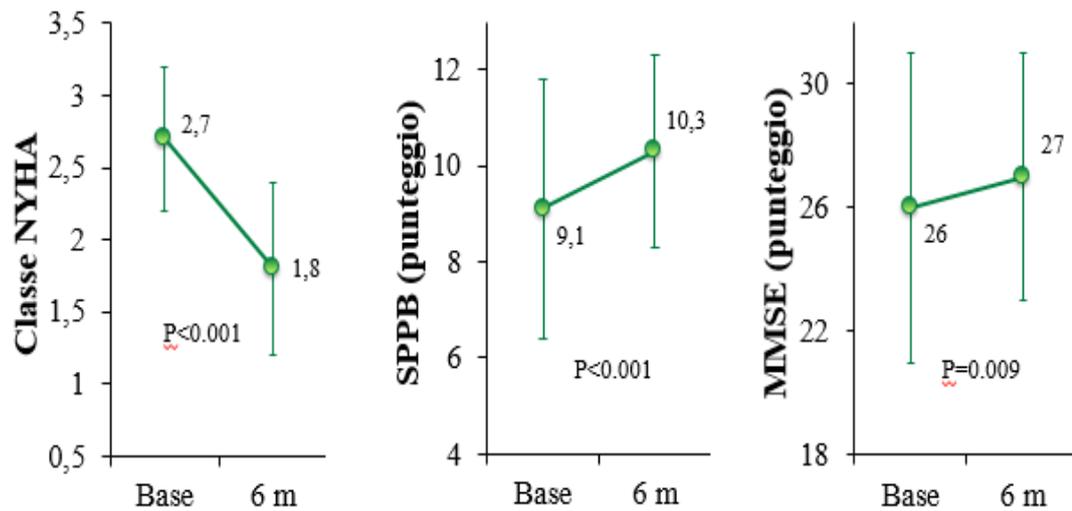


Figura 4.3 Effetti della CRT sulle capacità funzionali e cognitive della popolazione in studio.

Per quanto riguarda l'aspetto psicologico miglioravano i punteggi sia nel PHQ-8 (B: 6,78±5,1 vs 6 m: 5,55±4,97; $p=0,047$) che nel PSQI (B: 7,86±5,38 vs 6 m: 5,49±4,24; $p=0,002$) (Figura 4.4).

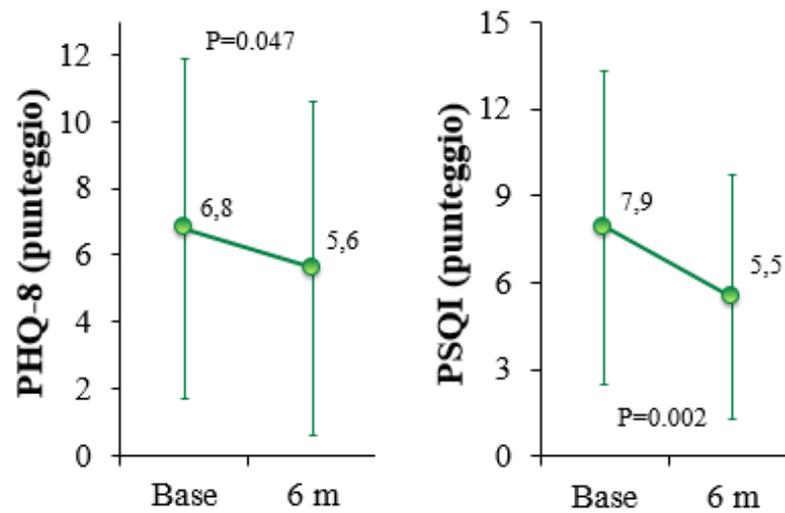


Figura 4.4 Effetti della CRT sul profilo psicologico ed affettivo-emozionale della popolazione in studio.

4.3.3 Differenze di genere

Non sono state evidenziate differenze significative tra i pazienti di sesso maschile e quelli di sesso femminile ad eccezione di una maggiore riduzione del diametro telesistolico ($p < 0,001$) e di un più elevato punteggio del SPPB ($p < 0,001$) nelle donne al follow-up 6 mesi (Figura 4.5 e 4.6).

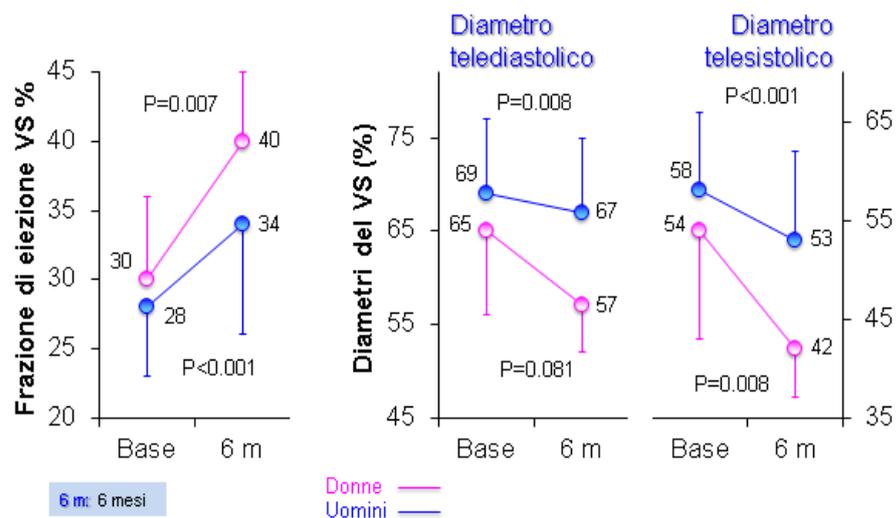


Figura 4.5 Effetti della CRT sul rimodellamento inverso in base al sesso.

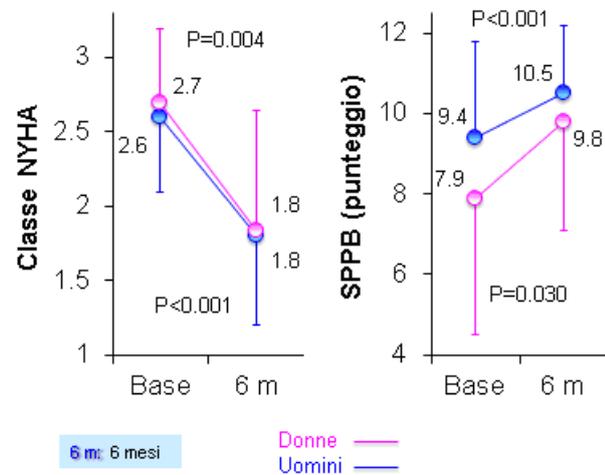


Figura 4.6 Effetti della CRT sul profilo clinico e funzionale in base al sesso.

4.3.4 Fattori associati al miglioramento della SPPB

Tra i farmaci, l'uso di beta-bloccanti era tendenzialmente accompagnato ad un aumento della performance funzionale ($p=0,074$), mentre l'uso di allopurinolo era associato ad incremento del punteggio nella SPPB ($p=0,015$). I risultati evidenziano inoltre come non vi siano variazioni della performance funzionale in relazione alla classe NYHA basale e alla presenza di patologia ischemica (Tabella 4.4 e nella Figura 4.7)

Tabella 4.4 Relazione fra aumento della capacità funzionale (Δ SPPB) e caratteristiche della popolazione in condizioni basali

	Condizione		p
	Assente	Presente	
Genere maschile^a	1,077 ± 2,169	1,900 ± 2,330	0,297
Istruzione^b	1,290 ± 2,359	1,090 ± 1,640	0,796
Coniugato	1,750 ± 1,669	1,146 ± 2,297	0,484
NYHA^γ	1,105 ± 2,283	1,333 ± 2,187	0,728
Cardiopatia ischemica	0,852 ± 1,769	1,810 ± 2,639	0,140
Ipertensione	1,333 ± 1,940	1,233 ± 2,402	0,882
Diabete mellito	1,303 ± 1,879	1,200 ± 2,908	0,883
Dislipidemia	1,142 ± 2,013	1,450 ± 2,523	0,641
Fumatori attuali ed ex-fumatori	1,148 ± 2,070	1,429 ± 2,440	0,669
ACE-inibitori	1,059 ± 2,358	1,387 ± 2,171	0,629
Spartani	1,447 ± 2,321	0,600 ± 1,713	0,287
Beta-bloccanti	0,111 ± 1,691	1,539 ± 2,258	0,074*
Statine	0,833 ± 2,078	1,708 ± 2,312	0,141*
Allopurinolo	1,000 ± 2,283	2,444 ± 1,509	0,015*
Antialdosteronici	1,000 ± 2,611	1,520 ± 1,805	0,423
Amiodarone	1,128 ± 1,880	1,889 ± 3,408	0,533
Digitale	1,326 ± 2,244	0,800 ± 2,168	0,621
Diuretici	1,143 ± 2,268	1,293 ± 2,239	0,871
Blocco di branca sinistra	-	1,213 ± 2,206	-
Fibrillazione atriale	1,432 ± 2,352	0,727 ± 1,679	0,360

* Valore di p da Test di Mann-Whitney; ^a Donne vs Uomini; ^b Scuola media superiore/Università vs. Scuola dell'obbligo; ^γ Classe II vs Classe III; Abbreviazioni: NYHA (New York Heart Association).

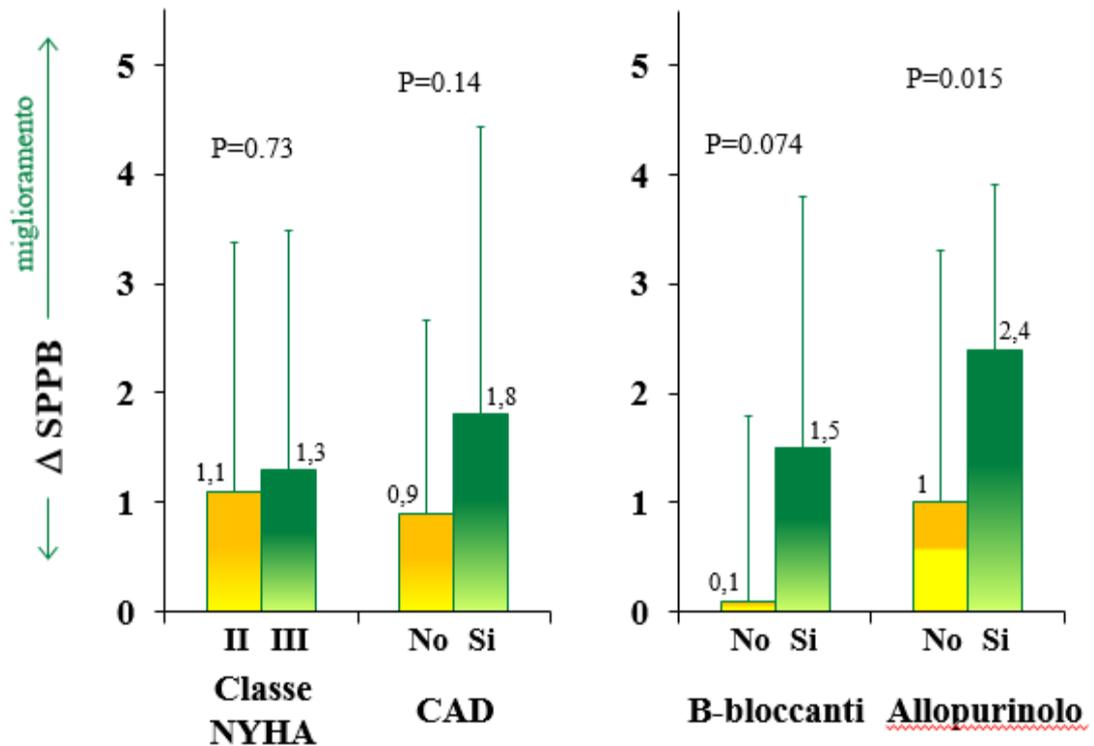


Figura 4.7 Correlazione diretta fra aumento della capacità funzionale ed utilizzo di beta-bloccanti ed allopurinolo in pazienti sottoposti a CRT (a destra). L'incremento della performance funzionale non correla invece con la classe NYHA basale e con la presenza di cardiopatia ischemica (a sinistra).

È possibile inoltre osservare una correlazione diretta tra l'età e l'aumento della capacità funzionale ($p=0,008$; Figura 4.8). Tra le variabili cardiologiche, i volumi telediastolico ($p=0,046$) e telesistolico ($p=0,038$) pre-impianto erano associati inversamente ad un aumento della performance funzionale.

Anche il punteggio basale ottenuto nelle IADL ($p=0,001$), nella SPPB ($p<0,001$; Figura 4.9) e nel MMSE ($p<0,001$) sono risultati predittori inversi del miglioramento della performance funzionale. Al contrario, un elevato punteggio al TMT A si correlava ad un incremento delle funzioni esecutive. La relazione tra le variabili studiate e le variazioni di SPPB sono descritte in Tabella 4.5.

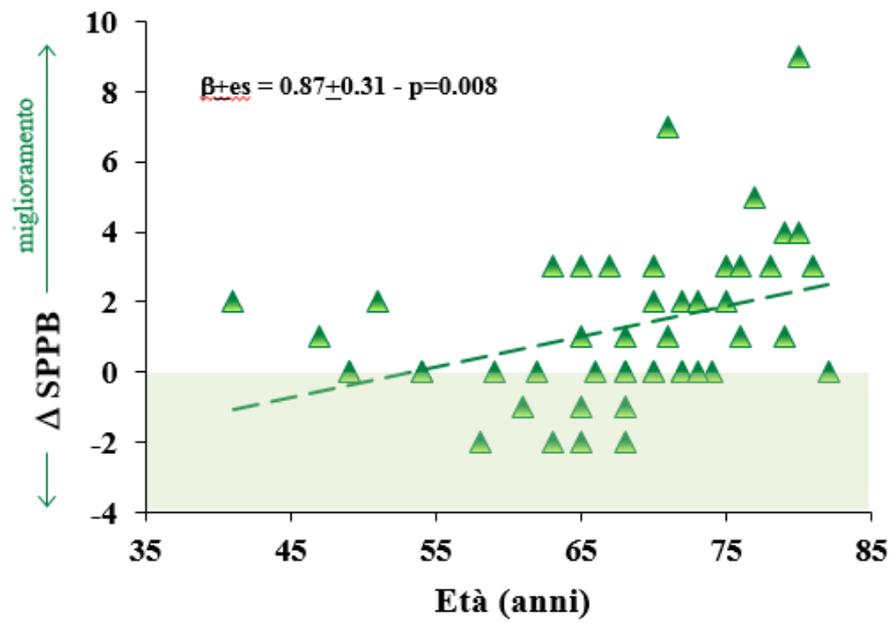


Figura 4.8 Correlazione diretta fra età e miglioramento della performance funzionale in pazienti sottoposti a CRT.

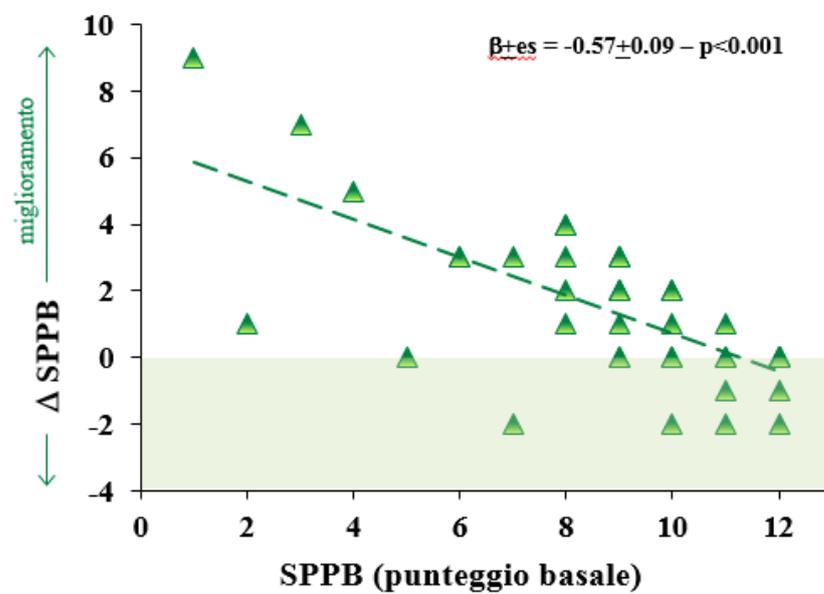


Figura 4.9 Il punteggio basale ottenuto nella SPPB è risultato essere un predittore inverso di miglioramento della performance funzionale dopo 6 mesi di CRT.

Tabella 4.5 Relazione fra aumento della capacità funzionale (Δ SPPB) e caratteristiche della popolazione in condizioni basali

	$\beta \pm es$	R	P
Età (Δ per anno)	0,87 \pm 0,31	0,377	0,008
Peso (Δ per Kg)	-	0,150	0,325
Altezza (Δ per cm)	-	0,053	0,733
BMI (Δ per Kg/m²)	-	0,047	0,766
Emoglobina (Δ per g/dL)	-0,354 \pm 0,198	0,255	0,081
Linfociti (Δ per %)	-	0,132	0,373
Acido urico (Δ per mg/dL)	-	0,067	0,652
Colesterolo (Δ per mg/dL)	-	0,043	0,770
Na⁺ (Δ per mEq/L)	-	0,205	0,162
Glucosio (Δ per mg/dL)	-	0,0157	0,699
Creatinina (Δ per mg/dL)	-	0,018	0,906
Durata QRS (Δ per ms)	-	0,208	0,185
FE VS (Δ per %)	-	0,193	0,189
VTD VS (Δ per mL)	-0,011 \pm 0,005	0,335	0,046
VTS VS (Δ per mL)	-0,015 \pm 0,007	0,348	0,038
DTD VS (Δ per mm)	-	0,097	0,546
DTS VS (Δ per mm)	-	0,056	0,750
FC (Δ per bpm)	-	0,060	0,680
PAS (Δ per mmHg)	-	0,250	0,084
PAD (Δ per mmHg)	-	0,138	0,345
Farmaci/giorno (Δ per n)	-	0,170	0,243
CCI (Δ per punto)	0,278 \pm 0,149	0,262	0,069
ADL (Δ per punto)	-	0,215	0,138
IADL (Δ per punto)	-0,382 \pm 0,110	0,451	0,001
SPPB (Δ per punto)	-0,572 \pm 0,086	0,698	<0,001
Balance Test	-1.204 \pm 0.260	0,560	<0,001
Gait Speed Test	-1.281 \pm 0.213	0,659	<0,001
Chair Stand Test	-1.085 \pm 0,258	0,522	<0,001
MMSE (Δ per punto)	-0,240 \pm 0,056	0,527	<0,001
TMT A (Δ per s)	0,011 \pm 0,004	0,405	0,004
TMT B (Δ per s)	-	0,235	0,105
TMT B – A (Δ per s)	-	0,008	0,959
POMS (Δ per punto)	-	0,108	0,459
Rabbia	-	0,034	0,818

Confusione	-	0,049	0,738
Depressione	-	0,116	0,427
Stanchezza	-	0,022	0,881
Ansia	-	0,096	0,511
Vigore	-	0,227	0,117
PHQ-8 (Δ per punto)	-	0,010	0,947
PSQI (Δ per punto)	-	0,202	0,165
Δ FE (Δ per ΔFE)	-	0,093	0,543
Δ NYHA (Δ per ΔNYHA)	-	0,063	0,668
Δ MMSE (Δ per ΔMMSE)	0,334 \pm 0,105	0,421	0,003
Δ VTD VS (Δ per ΔVTD)	-	0,128	0,470
Δ VTS VS (Δ per ΔVTS)	-	0,111	0,539
Δ DTD VS (Δ per ΔDTD)	-	0,155	0,347
Δ DTS VS (Δ per ΔDTS)	-	0,175	0,331
Δ TMT A (Δ per ΔTMTA)	0,013 \pm 0,007	0,266	0,064
Δ TMT B (Δ per ΔTMTB)	0,012 \pm 0,005	0,341	0,017
Δ PHQ-8 (Δ per ΔPHQ-8)	-	0,073	0,616
Δ PSQI (Δ per ΔPSQI)	-	0,201	0,166

Sono evidenziati i valori di $\beta \pm es$ per quelle variabili con valore di $p < 0,10$.

Abbreviazioni: BMI (Body Mass Index), FE (frazione di eiezione), VS (ventricolo sinistro), VTD (volume telediastolico), VTS (volume telesistolico), DTD (diametro telediastolico), DTS (diametro telesistolico), FC (frequenza cardiaca), PAS (pressione arteriosa sistolica), PAD (pressione arteriosa diastolica), NYHA (New York Heart Association), CCI (Charlson Comorbidity Index), ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), SPPB (Short Physical Performance Battery), MMSE (Mini Mental State Examination), TMT A (Trail Making Test A), TMT B (Trail Making Test B), POMS (Profile of Mood States), PHQ-8 (Patient Health Questionnaire Depression Scale), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index).

Come descritto nei Metodi, tutte le variabili associate ad un aumento nel punteggio della SPPB o con valore di $p < 0,10$ sono state introdotte in un modello di regressione lineare multivariata per identificare i fattori clinici o strumentali predittori indipendenti di un miglioramento delle capacità funzionali. Il modello ha dimostrato che l'incremento del grado di performance al follow-up era maggiore nei soggetti più anziani ($p=0,026$), con pressione sistolica più elevata ($p=0,055$) ed in terapia con allopurinolo ($p=0,003$). Come atteso, i pazienti con maggiore compromissione

funzionale (bassi valori basali di SPPB) beneficiano maggiormente della CRT, come dimostrato dall'incremento dei punteggi della SPPB al follow-up ($p < 0,001$).

Anche parametri ecocardiografici possono predire l'*outcome* funzionale, infatti un maggiore rimodellamento del ventricolo sinistro, indicato da un aumentato volume telesistolico basale, correla con un minor aumento delle funzioni esecutive ($p = 0,004$).

Allo stesso modo un elevato punteggio del TMT A predice un ridotto miglioramento della capacità funzionale ($p = 0,011$).

L'utilizzo di beta-bloccanti, la concentrazione plasmatica di emoglobina, il punteggio nel *Charlson Comorbidity Index*, il grado di autonomia valutato con la scala ADL e la performance cognitiva esaminata con il MMSE non correlano con la variabile outcome.

I risultati dell'analisi multivariata sono riportati nella Tabella 4.6.

Tabella 4.6 Fattori correlati alle variazioni di performance fisica, valutata con la "Short Physical Performance Battery", dopo 6 mesi di CRT.

Risultati della regressione lineare multivariata ($R = 0.870$, $p < 0.001$).

	$\beta \pm es$	P	95% CI
Età (Δ per anno)	0.050 ± 0.021	0.026	0.006 - 0.094
PAS (Δ per mmHg)	0.025 ± 0.012	0.055	-0.001 - 0.050
Allopurinolo (sì vs no)	1.614 ± 0.497	0.003	0.599 - 2.630
VTS VS (Δ per ml)	-0.014 ± 0.004	0.004	- (0.023 - 0.005)
TMT A (Δ per s)	-0.008 ± 0.003	0.011	- (0.015 - 0.002)
SPPB (Δ per punto)	-0.516 ± 0.092	< 0.001	- (0.703 - 0.329)
Costante	2.142 ± 2.423	0.384	- (2.813 - 7.097)

Variabili escluse dal modello: uso di beta-bloccanti ($p = 0.410$), concentrazioni basali di Hb ($p = 0.358$), punteggio basale nel Charlson Comorbidity Index ($p = 0.657$), punteggio basale nella scala Instrumental Activities of Daily Living ($p = 0.779$), punteggio basale nel Mini Mental State Examination ($p = 0.753$).

Abbreviazioni: PAS (pressione arteriosa sistolica), VTS (volume telesistolico), VS (ventricolo sinistro), TMT A (punteggio ottenuto in condizioni basali nel Trail Making Test A), SPPB (punteggio ottenuto in condizioni basali nella Short Physical Performance Battery).

4.3.5 Fattori associati al miglioramento del MMSE

È possibile osservare una correlazione diretta tra l'età e l'aumento della capacità cognitiva ($p=0,028$). Anche il numero dei farmaci assunti durante il giorno ($p=0,045$), il *Charlson Comorbidity Index* ($p=0,002$), il punteggio basale ottenuto nelle IADL ($p=0,001$), nel *Balance Test* ($p=0,045$), nel *Gait Speed Test* ($p=0,034$) e nel MMSE ($p<0,001$) sono risultati predittori del miglioramento della performance cognitiva. Il valore basale ottenuto nella sezione del POMS relativa alla forza ($p=0,008$) era risultato invece predittore inverso. Al contrario, le variabili ecocardiografiche non influenzavano la performance cognitiva. La relazione tra le variabili studiate e le variazioni di MMSE sono descritte in Tabella 4.7.

Tabella 4.7 Relazione fra aumento della capacità cognitiva (MMSE) e caratteristiche della popolazione in condizioni basali

	Peggiorato – Invariato	Migliorato	P
Età (anni)	65,04 ± 9,317	70,36 ± 9,256	0,028*
NYHA^γ	2,59 ± 0,501	2,73 ± 0,456	0,335
Peso (Kg)	81,69 ± 17,01	80,05 ± 12,398	0,723
Altezza (cm)	173,73 ± 9,319	168,47 ± 5,970	0,046
BMI (Kg/m²)	27,10 ± 5,571	28,47 ± 4,642	0,404
Emoglobina (g/dL)	13,31 ± 1,765	13,04 ± 1,378	0,562
Acido urico (mg/dL)	5,70 ± 1,940	6,29 ± 2,305	0,342
Colesterolo (mg/dL)	158,96 ± 34,603	168,62 ± 39,652	0,373
Na⁺ (mEq/L)	139,48 ± 3,191	138,38 ± 2,539	0,202
Glucosio (mg/dL)	1,04 ± 0,222	1,28 ± 0,544	0,076
Creatinina (mg/dL)	1,168 ± 0,431	1,22 ± 0,448	0,662
Durata QRS (ms)	148,78 ± 22,156	161,16 ± 19,859	0,066
FE VS (%)	27,89 ± 5,279	29,05 ± 5,064	0,447
VTD VS (mL)	182 ± 63,545	195,20 ± 55,017	0,521
VTS VS (mL)	132,29 ± 45,972	143,60 ± 46,090	0,472
DTD VS (mm)	67,44 ± 9,206	68,75 ± 6,382	0,622
DTS VS (mm)	55,86 ± 9,446	57,79 ± 8,257	0,539
FC (bpm)	71,89 ± 12,562	73,95 ± 10,092	0,536
PAS (mmHg)	115,37 ± 15,988	123,32 ± 14,698	0,079
PAD (mmHg)	70,74 ± 11,326	75,68 ± 9,167	0,105
Farmaci/giorno (n)	6,59 ± 2,062	7,86 ± 2,253	0,045
CCI (punto)	3,56 ± 1,672	5,36 ± 2,128	0,002
ADL (punto)	11,67 ± 0,877	11,23 ± 1,602	0,257
IADL (punto)	14,89 ± 1,476	13,27 ± 3,355	0,045
TMT A (s)	109,63 ± 66,808	118 ± 102,325	0,732
TMT B (s)	160,19 ± 102,471	228,73 ± 193,090	0,118
MMSE (punto)	27,68 ± 3,258	23,75 ± 5,598	0,006
SPPB (punto)	9,7 ± 2,000	8,3 ± 3,200	0,065
Balance Test (punto)	3,59 ± 0,572	2,95 ± 1,327	0,045
Gait Speed Test (punto)	3,41 ± 0,797	2,68 ± 1,359	0,034
Chair Stand Test (punto)	2,74 ± 1,059	2,68 ± 1,086	0,849

POMS Rabbia (punto)	12,85 ± 5,908	10.64 ± 7,985	0,270
POMS Confusione (punto)	5,33 ± 3,293	6,36 ± 5,368	0,413
POMS Depressione (punto)	12,04 ± 9,658	12,95 ± 13,229	0,780
POMS Stanchezza (punto)	9,48 ± 6,75	6,68 ± 7,161	0,066*
POMS Ansia (punto)	13,03 ± 7,261	11,73 ± 7,953	0,550
POMS Vigore (punto)	15,52 ± 4,441	12,14 ± 4,004	0,008
PHQ-8 (punto)	6,67 ± 4,557	6,91 ± 5,814	0,871
PSQI (punto)	7,48 ± 4,273	8,32 ± 6,564	0,609

Abbreviazioni: BMI (Body Mass Index), FE (frazione di eiezione), VS (ventricolo sinistro), VTD (volume telediastolico), VTS (volume telesistolico), DTD (diametro telediastolico), DTS (diametro telesistolico), FC (frequenza cardiaca), PAS (pressione arteriosa sistolica), PAD (pressione arteriosa diastolica), NYHA (New York Heart Association), CCI (Charlson Comorbidity Index), ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), SPPB (Short Physical Performance Battery), MMSE (Mini Mental State Examination), TMT A (Trail Making Test A), TMT B (Trail Making Test B), POMS (Profile of Mood States), PHQ-8 (Patient Health Questionnaire Depression Scale), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index).

Tra i farmaci, soltanto l'uso di allopurinolo era associato ad un aumento del punteggio del MMSE ($p=0,031$; OR 6,2 (95% CI 1,1-34,3)). I risultati evidenziano come non vi erano variazioni della performance funzionale in relazione alla classe NYHA basale e alla presenza di patologia ischemica. Al contrario i pazienti ipertesi avevano un miglioramento della funzione cognitiva con la CRT ($p=0,034$) (Tabella 4.8).

Tabella 4.8 Relazione fra aumento della capacità cognitiva (MMSE) e caratteristiche della popolazione in condizioni basali

	Peggiorato – Invariato	Migliorato	p
Genere maschile^a	81,5	77,3	0,757
Cardiopatía ischemica	37	52,4	0,382
Ipertensione	48,1	86	0,034
Diabete mellito	22,8	42,5	0,809
Dislipidemia	44,4	38,1	0,771
Fumatori attuali	11,1	4,8	0,621
ACE-inibitori	70,4	57,1	0,377
Spartani	22,2	19	1
Beta-bloccanti	71,8	85,7	0,112
Statine	44,4	57,1	0,561
Allopurinolo	7,4	33,3	0,031
Antialdosteronici	48,1	57,1	0,573
Amiodarone	25,9	9,5	0,264
Digitale	11,1	9,5	1
Diuretici	85,2	85,7	7
Fibrillazione atriale	25,9	19	0,733

^a Donne vs Uomini

Tutte le variabili associate ad un aumento nel punteggio della MMSE o con valore di $p < 0,10$ sono state introdotte in un modello di regressione lineare multivariata per identificare i fattori clinici o strumentali predittori indipendenti di un miglioramento delle capacità funzionali (Tabella 4.9). Il modello ha dimostrato che l'incremento del grado di performance cognitiva al follow-up era maggiore nei soggetti più anziani ($p=0,009$) e maggiormente compromessi, dato rappresentato dall'elevato numero di farmaci assunti quotidianamente ($p=0,008$) e dal valore basale ottenuto nella sezione del POMS relativa alla forza ($p=0,019$).

Tabella 4.9 Fattori clinici correlati al miglioramento della performance cognitiva, valutata con il Mini Mental State Examination, dopo 6 mesi di CRT. Risultati della regressione lineare multivariata ($n=48$, $R=0.813$, $p < 0.001$).

	$\beta \pm es$	P	95% CI
Età (Δ per anno)	0.17 ± 0.06	0.009	1.18 (1.04 - 1.34)
Allopurinolo (sì vs no)	2.03 ± 1.15	0.079	7.6 (0.79 - 72.99)
Farmaci/giorno (n)	0.66 ± 0.25	0.008	1.94 (1.19 - 3.17)
POMS Forza (punteggio)	-0.25 ± 0.11	0.019	0.78 (0.63 - 0.96)
Costante	-13.62 ± 5.52	0.014	-

Variabili escluse dal modello: ipertensione arteriosa ($p=0.134$), punteggio basale nel Charlson Comorbidity Index ($p=0.338$), punteggio basale nella scala Instrumental Activities of Daily Living ($p=0.242$), punteggio basale nel Mini Mental State Examination ($p=0.203$), valori basali nel Balance Test ($p=0.230$), valori basali nel Gait Speed Test ($p=0.213$),
 Abbreviazioni: POMS (Profile of Mood States).

Tutti i nostri risultati sugli effetti della CRT a 6 mesi sono stati oggetto di pubblicazione nel corso del 2016 su *International Journal of Cardiology*.⁹²

4.3.6 Effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca a 30 mesi

La durata media del follow-up è stata $2,49 \pm 0,34$ anni. Dei 54 pazienti arruolati nella popolazione di base, ai 2 decessi registrati al follow-up a 6 mesi si è aggiunto un ulteriore decesso a 30 mesi, non associato tuttavia a complicanze dello scompenso cardiaco. Della coorte iniziale, otto ulteriori pazienti sono da considerare persi al follow-up (14.8%). I risultati descritti successivamente, si riferiscono pertanto ai 41 soggetti rimanenti. Negli stessi la percentuale di stimolazione di CRT è stata 93 ± 14 %. I risultati sono riportati nella Tabella 4.10.

Tabella 4.10 Risultati della valutazione funzionale, cognitiva e psicologica basale e dopo 30 mesi di CRT

(N=41)	Basale	Follow-up a 6 mesi	Follow-up a 30 mesi	P per trend
ADL (punteggio)	11,51 ± 1,24	11,56 ± 0,78	11,41 ± 1,51	0,785
IADL (punteggio)	14,07 ± 2,61	14,46 ± 2,00	13,56 ± 3,57	0,203
SPPB (punteggio)	9,27 ± 2,6	10,65 ± 1,5*	10,02 ± 2,7	0,004
Balance Test	3,33 ± 1,02	3,65 ± 0,62	3,45 ± 1,03	0,193
Gait Speed Test	3,10 ± 1,08	3,57 ± 0,5*	3,50 ± 0,9*	0,006
Chair Stand Test	2,85 ± 1,02	3,43 ± 0,84*	3,08 ± 1,1	0,002
MMSE (punteggio)	26,07 ± 4,77	27,26 ± 3,49*	27,21 ± 4,04	0,029
TMT A (sec)	103,95 ± 87,75	92,27 ± 73,87	85,65 ± 87,72	<0.001 [§]
TMT B (sec)	178,72 ± 159,20	157,25 ± 147,57*	120,47 ± 172,39*	<0.001 [§]
POMS Totale (punteggio)	37,85 ± 35,06	30,43 ± 32,45	39,00 ± 38,81	0,142
Rabbia	12,39 ± 7,14	11,73 ± 6,67	13,02 ± 7,00	0,430
Confusione	5,95 ± 4,42	5,68 ± 3,96	7,12 ± 5,07	0,194
Depressione	12,80 ± 11,71	10,49 ± 9,99	12,51 ± 11,97	0,135
Stanchezza	8,17 ± 6,97	6,41 ± 6,84	8,56 ± 7,53	0,162
Ansia	12,15 ± 7,82	10,59 ± 6,28	11,51 ± 7,61	0,329
Vigore	13,61 ± 4,37	14,46 ± 5,69	13,73 ± 5,17	0,532
PHQ-8 (punteggio)	6,90 ± 5,27	5,51 ± 5,09	5,54 ± 4,83	0,031 [§]
PSQI (punteggio)	7,54 ± 5,41	5,44 ± 4,21*	5,56 ± 4,50*	0,018

* P < 0.05 vs. Basale; ° P < 0.05 vs. valutazione a 6 mesi; § p per trend valutato con test di Friedman
 Abbreviazioni: ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), SPPB (Short Physical Performance Battery), MMSE (Mini Mental State Examination), TMT A (Trail Making Test A), TMT B (Trail Making Test B), POMS (Profile of Mood States), PHQ-8 (Patient Health Questionnaire Depression Scale), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index).

Dopo 30 mesi dall'impianto, come atteso, era possibile osservare un ulteriore miglioramento della funzione del ventricolo sinistro (B: $28\pm 5\%$ vs 6m: $35\pm 8\%$ vs 30 mesi, 30m: $39\pm 9\%$; P per trend $<0,001$) senza differenze significative per sesso. Veniva inoltre confermato un rimodellamento inverso delle camere cardiache dimostrato da una diminuzione del diametro telediastolico (B: 68 ± 8 mm vs 6m: 65 ± 8 mm vs 30m: $64,8\pm 10$ mm, P per trend= $0,049$) e del diametro telesistolico del ventricolo sinistro (B: 57 ± 9 mm vs 6 m: 50 ± 9 mm vs 30m: 50 ± 12 mm, P per trend= $0,002$), (Figura 4.10).

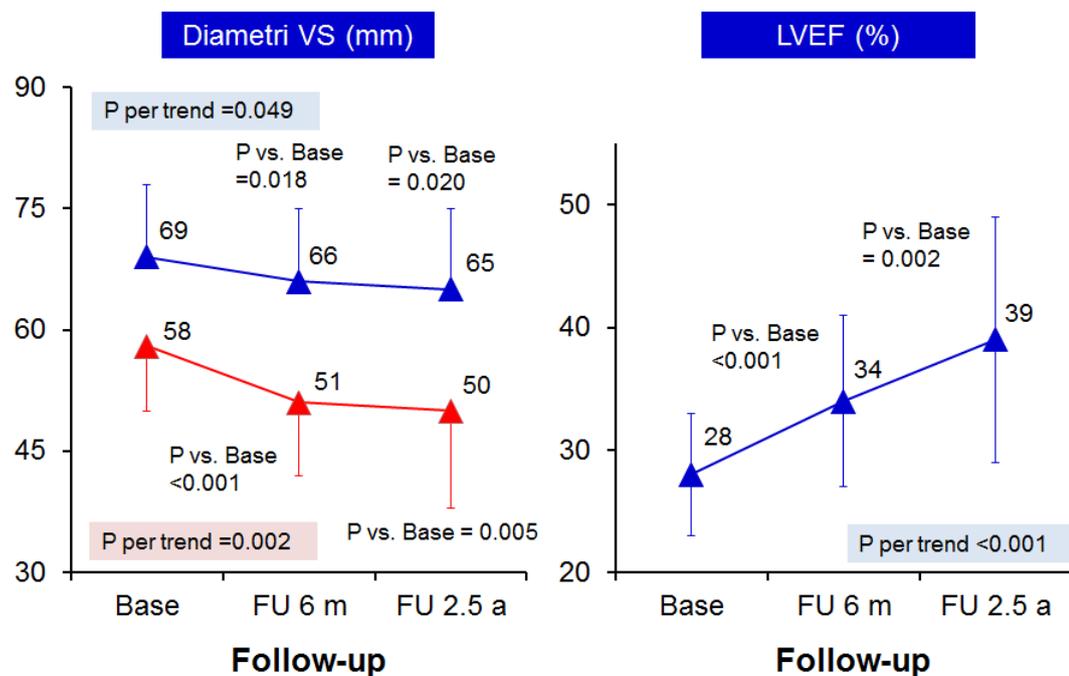


Figura 4.10 Effetti della CRT sulla performance e sul rimodellamento inverso del ventricolo sinistro a 30 mesi

A questi cambiamenti in performance e geometria del ventricolo sinistro si associava un miglioramento nelle funzioni cognitive valutate con il MMSE. Il punteggio a 6 mesi era superiore al basale (B: $26,07 \pm 4,7$ vs 6 m: $27,26 \pm 3,49$; $p=0,008$), mentre quello a 30 mesi mostrava una variazione quasi significativa rispetto al valore basale (B: $26,07 \pm 4,7$ vs 30 m: $27,21 \pm 4,04$; $p=0,067$), (Figura 4.11). Anche il TMT A ed il TMT B, utilizzando il test non parametrico di Friedman, erano migliorati durante follow-up, anche se, in questo caso, data la grande variabilità, i confronti fra livelli potrebbero essere stati soggetti a fenomeni di *bias* (Tabella 4.10).

Dal punto di vista funzionale, la SPPB migliorava nel punteggio globale, nel test del cammino e nel test della sedia. In particolare, i punteggi a 6 mesi erano superiori rispetto al basale per tutti e 3 i test (Punteggio globale - B: $9,2 \pm 2,6$ vs 6 m: $10,6 \pm 1,5$; $p=0,001$; Test del cammino - B: $3,1 \pm 1,1$ vs 6 m: $3,5 \pm 0,5$; $p<0,001$; Test della sedia - B: $2,8 \pm 1,0$ vs 6 m: $3,4 \pm 0,8$; $p<0,001$), (Figura 4.11).

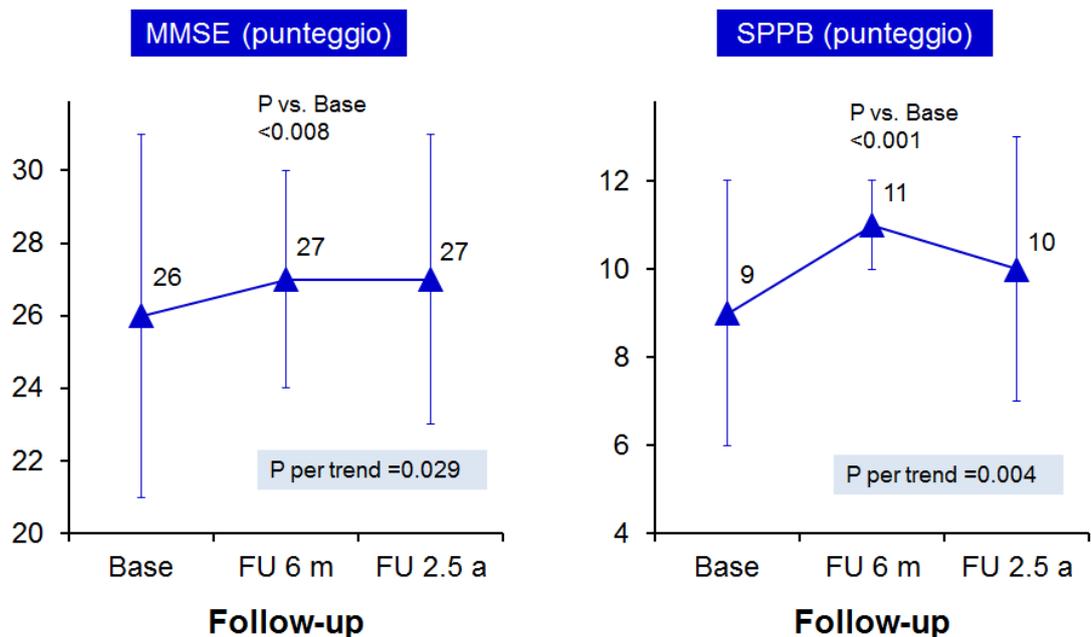


Figura 4.11 Effetti della CRT sulle capacità cognitive e funzionali a 30 mesi.

Inoltre, anche a 30 mesi, il test del cammino mostrava una migliore performance rispetto alla valutazione basale (B: $3,1\pm 1,1$ vs 30 m: $3,5\pm 0,9$; $p < 0,028$). Nessuna variazione è stata invece osservata per il test dell'equilibrio.

Per quanto riguarda l'aspetto psicologico venivano confermati i miglioramenti in termini di punteggio sia nel PHQ-8 (B: $6,9\pm 5,2$ vs 6 m: $5,5\pm 5$ vs 30 m: $5,5\pm 4,8$; P per trend= $0,031$) che nel PSQI (B: $7,54\pm 5,4$ vs 6 m: $5,4\pm 4,2$ vs 30 m: $5,5\pm 4,5$; P per trend= $0,018$), (Figura 4.12).

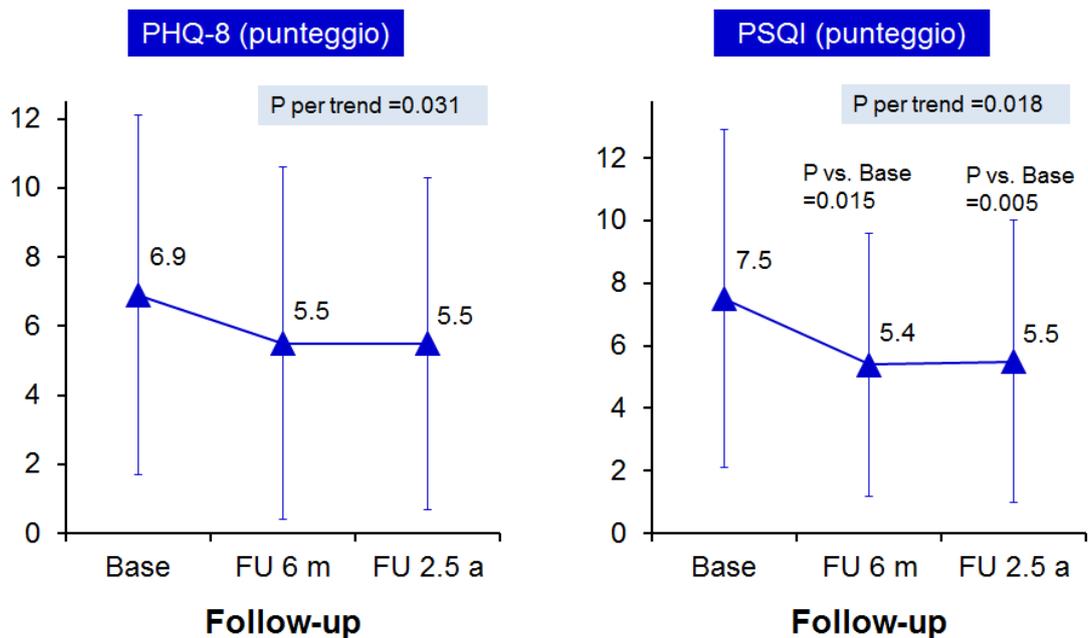


Figura 4.12 Effetti della CRT sul profilo psicologico ed affettivo-emozionale della popolazione in studio a 30 mesi

4.4 Discussione

Il nostro lavoro ha per la prima volta valutato, attraverso una batteria di questionari, l'effetto della terapia con CRT sulle funzioni cognitive, funzionali e psicologiche in pazienti con scompenso cardiaco. Il principale risultato ottenuto è un miglioramento in tutti e tre i domini: cognitivo (dimostrato da un aumento dei punteggi ottenuti al MMSE ed al TMT A e B), funzionale (evidenziato da un più alto punteggio ottenuto nella SPPB) e psicologico (con un miglioramento del tono dell'umore e della qualità del sonno). Per valutare la performance cognitiva dei nostri pazienti abbiamo utilizzato il MMSE ed il TMT. Il MMSE è un test ampiamente utilizzato e di rapida esecuzione che viene usato per l'analisi di molteplici funzioni cognitive, come l'orientamento spaziale e temporale, la capacità di attenzione, la memoria a breve termine, il linguaggio, la capacità di calcolo e la prassia.

Nella nostra popolazione, a 6 mesi dall'impianto, si è osservato un miglioramento significativo del punteggio del MMSE e del TMT, indici entrambi di un recupero delle funzioni cognitive con tendenza confermata ad un follow-up di 2,5 anni.

Lo scompenso cardiaco determina infatti uno stato di minore perfusione sistemica che si associa a decadimento cognitivo. La CRT, grazie ad un miglioramento del quadro emodinamico, conduce ad aumentata perfusione anche a livello cerebrale che potrebbe potenzialmente spiegare i migliori risultati cognitivi ottenuti. E' stato inoltre dimostrato che le aree del cervello maggiormente suscettibili all'ipoperfusione sono rappresentate dalla regione frontale, orbito-frontale, e dalla regione dell'ippocampo, che sono responsabili delle funzioni esecutive.⁹³ Non è quindi sorprendente come nei pazienti

affetti da scompenso cardiaco sia stato osservato anche un declino in queste ultime.

Inoltre nel nostro studio abbiamo usato per la prima volta nei pazienti con CRT la SPPB, un test che consente la valutazione di forza, resistenza ed equilibrio e che è un predittore indipendente di sopravvivenza a lungo termine dei pazienti anziani ospedalizzati per scompenso cardiaco⁷¹, ed abbiamo dimostrato un miglioramento, a 6 mesi dall'impianto, confermato poi a 30 mesi.

Infine la CRT ha determinato anche un miglioramento del tono dell'umore valutato attraverso il PHQ-8, un questionario in otto domande sullo stato emotivo del paziente. Dobbiamo evidenziare che in condizioni basali i nostri pazienti non presentavano un quadro di depressione (che sarebbe stato indicato da un punteggio >10) e quindi non è possibile valutare un effetto terapeutico della CRT nel paziente depresso, ma il nostro risultato è comunque rilevante in quanto un miglioramento del tono dell'umore si associa anche ad una migliore qualità di vita. Possiamo ipotizzare inoltre come anche il miglioramento delle capacità funzionali influenzi il tono dell'umore, creando così un effetto favorevole per il paziente.

Nel paziente con scompenso cardiaco sono frequenti inoltre disturbi del sonno dovuti al respiro periodico di Cheyne-Stokes ed alla OSAS.⁹⁴ Queste due patologie sono tra loro connesse; difatti l'acidosi e l'ipossia dei centri respiratori conseguente all'ipoperfusione sistemica determinano respiro di Cheyne-Stokes, in cui è presente tendenza a ridurre ancor più il tono dei muscoli perifaringei e a condurre pertanto alla riduzione di lume o alla chiusura totale delle vie respiratorie superiori.⁹⁵ Le ripetute apnee ed il corrispettivo sforzo respiratorio per vincere la chiusura delle vie aeree, generano un'elevata pressione negativa intratoracica che tende ad aumentare il postcarico ed a ridurre il precarico, determinando riduzione della gittata cardiaca con conseguente incremento

compensatorio dell'attività simpatica. Tali condizioni vengono contrastate dalla CRT che determina un miglioramento della qualità del sonno, come dimostrato dalla riduzione del punteggio di PSQI ottenuta dai nostri pazienti sia a 6 che a 30 mesi.

Lo studio MADIT-CRT⁹⁶ ha dimostrato come le donne traggano maggior vantaggio dalla CRT rispetto agli uomini, in termini di rimodellamento e sopravvivenza. La spiegazione di questo fenomeno non è chiara e si ipotizza che nelle donne la prevenzione con CRT sia più efficace in quanto presentano un rischio maggiore di progressione dello scompenso cardiaco, oppure in quanto il grado di asincronia nel sesso femminile possa essere più accentuato a parità di ritardo di conduzione. *Vaillant e coll.* hanno proposto l'esistenza di una forma di cardiomiopatia indotta esclusivamente dalla presenza di blocco di branca sinistra isolato, qualora si escluda ogni altra causa di cardiopatia; in questa patologia il difetto è per definizione reversibile con la terapia di resincronizzazione elettrica.⁹⁷ E' possibile dunque che una certa percentuale di pazienti sia affetta da questa patologia, e che una sua differente prevalenza fra i due sessi possa influenzare la sopravvivenza globale dopo applicazione della CRT. Il nostro lavoro, dimostra la maggior efficacia della CRT nella popolazione femminile non solo in termini di rimodellamento inverso ma anche da un punto di vista funzionale (miglioramento dello SPPB), confermando la maggiore efficacia della CRT nel sesso femminile.

Abbiamo infine individuato dei predittori di buona risposta funzionale alla CRT, cioè quei parametri che permettono un incremento del punteggio della SPPB. I soggetti che da un punto di vista funzionale sembrano beneficiare maggiormente della CRT sono quelli più anziani e con pressione sistolica più elevata. Inoltre la terapia con allopurinolo permette un maggiore recupero funzionale. Questo dato è molto importante anche alla

luce di recenti evidenze: infatti è stato dimostrato che l'acido urico sia uno scavenger dei ROS facendone presupporre un ruolo protettivo⁹⁸. Inoltre è noto anche come l'iperuricemia sia un forte predittore di mortalità nei pazienti con patologia cardiovascolare. E' possibile trovare potenziale spiegazione del fenomeno nel lavoro di *Ruggiero et al.*⁹⁹ che ha dimostrato come sia valori elevati, che eventuali decrementi nei valori di acido urico siano associati ad aumentata disabilità funzionale e che quindi sia auspicabile il raggiungimento di un range di normalità. Inoltre è stato dimostrato come l'allopurinolo, attraverso l'inibizione della xantinossidasi, abbia un ruolo fondamentale nel prevenire lo stress ossidativo a livello muscolare riducendo dunque l'ossidazione del glutatione, delle proteine e la lipoperossidazione determinando decremento delle concentrazioni dei biomarcatori muscolari classici (CK, LDH, AST, mioglobina o troponina cardiaca).¹⁰⁰ Lo scompenso cardiaco si associa frequentemente ad una perdita di massa muscolare ("cachessia cardiaca") con conseguente aumento della mioglobinuria e danno renale. L'allopurinolo pertanto migliora la performance muscolare riducendo la raddomiolisi e la conseguente perdita di massa muscolare.

Predittori negativi di risposta funzionale sono invece elevati volumi telesistolici basali e deficit cognitivi avanzati (dimostrati da alti punteggi di TMT A); in tali pazienti ci si dovrebbe pertanto attendere un recupero funzionale minore rispetto al resto della popolazione. Inoltre i pazienti con maggiore compromissione beneficiano maggiormente della CRT in termini di recupero funzionale, dato che sottolinea l'importanza di tale terapia anche in soggetti anziani e fragili. Tale risultato è confermato anche nei riguardi del recupero cognitivo. La CRT rappresenta pertanto un'arma potenzialmente importante nel prevenire il decadimento cognitivo dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, anche nelle fasi più avanzate. L'associazione tra recupero

emodinamico e cognitivo è stata confermata da *Fendler et al*¹⁰¹ anche in una popolazione più compromessa, dove i pazienti sottoposti ad impianto di *Ventricular Assist Device*, mostravano un miglioramento della funzione cognitiva con il miglioramento della perfusione cerebrale.

Inoltre un recente studio ha dimostrato una stretta associazione tra basso indice cardiaco e sviluppo di demenza anche in soggetti non scompensati¹⁰², ipotizzando una minor regolazione dell'automantenimento del flusso cerebrale in presenza di una compromissione emodinamica. Tale condizione esporrebbe ad una progressione dei processi neurodegenerativi ed al deposito di sostanze β -amiloide soprattutto se associata ad alterazioni della permeabilità della barriera emato-encefalica, ed a compromissione della vascolarizzazione cerebrale. Il basso indice cardiaco non sempre era conseguente ad una patologia cardiaca, ma era stato osservato anche in soggetti anziani sani in cui la disfunzione diastolica, la riduzione della compliance ventricolare e la riduzione del precarico dovuti all'invecchiamento ne peggioravano l'emodinamica.

Ad oggi ancora si discute su quale sia il criterio migliore per definire la risposta alla CRT e soprattutto ci si interroga su come identificare i pazienti *responders* a tale terapia al fine di migliorare la loro appropriata identificazione, utile anche in termini di ottimizzazione delle risorse.

Una possibile valutazione di risposta alla CRT potrebbe essere effettuata attraverso l'entità del recupero funzionale e cognitivo; questo permetterebbe di considerare in modo oggettivo anche il grado di autonomia, che rappresenta un elemento fondamentale per il paziente scompensato, sia in termini di qualità della vita che di prognosi.

4.5 Conclusioni

La CRT, attraverso il miglioramento della performance cardiaca, migliora significativamente la capacità funzionale ed il profilo neurocognitivo dei pazienti. E' possibile inoltre individuare dei parametri basali che permettono di predire il recupero funzionale e cognitivo dei pazienti sottoposti ad impianto di CRT. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi dati, che suggeriscono un possibile ruolo della terapia nel rallentare la progressione dello scompenso cardiaco e delle sue più importanti complicanze sistemiche.

Bibliografia

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition Textbook.
2. Jessup M. et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 119, 1977–2016 (2009).
3. Ponikowski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 37, 2129–2200 (2016)
4. Hunt, S. A. et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guideli. *Circulation* 104, 2996–3007 (2001).
5. Vasan, R. S. & Levy, D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 101, 2118–21 (2000).

6. Ho, K. K. et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22, 6A–13A (1993).
7. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume 9th edition - ISBN: 9781437703986| US Elsevier Health Bookshop.
8. Rosamond, W. et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 117, e25–146 (2008).
9. Sutton, G. C. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am. Heart J.* 120, 1538–1540 (1990).
10. Kannel, W. B. & Belanger, A. J. Epidemiology of heart failure. *Am. Heart J.* 121, 951–7 (1991).
11. Dawber, T. R. et al. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am. J. Public Health Nations. Health* 41, 279–81 (1951).
12. Fox, K. F. et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur. Heart J.* 22, 228–36 (2001).
13. Murdoch, D. R. et al. Importance of heart failure as a cause of death. *Changing*

contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur. Heart J.* 19, 1829–35 (1998).

14. Go, A. S. et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 127, e6–e245 (2013).

15. Lloyd-Jones, D. M. et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 106, 3068–72 (2002).

16. Russell, S. D. et al. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am. Heart J.* 158, S24–30 (2009).

17. Bettencourt, P. et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J. Card. Fail.* 6, 306–13 (2000).

18. Raphael, C. et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 93, 476–82 (2007).

19. Munir MB et al. Trends in hospitalization for congestive heart failure, 1996-2009. *Clin Cardiol.* 2016 Nov 12 [Epub ahead of print] (2016).

20. Cleland, J. G. & Clark, A. Has the survival of the heart failure population changed? Lessons from trials. *Am. J. Cardiol.* 83, 112D–119D (1999).

21. Loh, E. et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 336, 251–7 (1997).
22. Roger, V. L. et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 292, 344–50 (2004).
23. Kannel, W. B. et al. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. *Am. J. Cardiol.* 44, 53–9 (1979).
24. Ho, K. K., et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 88, 107–15 (1993).
25. Velagaleti, R. S. et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 118, 2057–62 (2008).
26. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.* 325, 293–302 (1991).
27. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353, 9–13 (1999).
28. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the

Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 316(23):1429-35 (1987).

29. Granger, C. B. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 362, 772–6 (2003).

30. McMurray, J. J. V et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 362, 767–71 (2003).

31. Komajda, M. et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ. Heart Fail.* 4, 27–35 (2011).

32. Wong, M. et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 970–5 (2002).

33. Packer, M. et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 106, 2194–9 (2002).

34. Hjalmarson, A. et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL

Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 283, 1295–302 (2000).

35. Zannad, F. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 364, 11–21 (2011).

36. Pitt, B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 341, 709–17 (1999).

37. McMurray JJ et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.*;371(11):993-1004 (2014).

38. Borer, J. S. et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur. Heart J.* 33, 2813–20 (2012).

39. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 336, 525–33 (1997).

40. Koch, E. Der Kontraktionsablauf an der Kammer des Froschherzens und die Form der entsprechenden Suspensionskurve, mit besonderen Ausführungen über das Alles-oder-Nichts-Gesetz, die Extrasystole und den Herzalternans. *Pflugers Arch. Gesamte*

Physiol. Menschen Tiere 181, 106–129 (1920).

41. Wiggers, C. J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol -- Leg. Content* 73, 346–378 (1925).

42. Prinzen, F. W. et al. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33, 1735–42 (1999).

43. Burkhoff, D. et al. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am. J. Physiol.* 251, H428–35 (1986).

44. Park, R. C. et al. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ. Res.* 57, 706–17 (1985).

45. Benchimol, A. & Liggett, M. S. Cardiac hemodynamics during stimulation of the right atrium, right ventricle, and left ventricle in normal and abnormal hearts. *Circulation* 33, 933–44 (1966).

46. Karpawich, P et al. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 22, 1372–7 (1999).

47. Foster, A. H. et al. Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann. Thorac. Surg.* 59, 294–300 (1995).
48. Cazeau, S. et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 17, 1974–9 (1994).
49. Daubert, J. C. et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 21, 239–45 (1998).
50. Leclercq, C. et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am. Heart J.* 140, 862–70 (2000).
51. Gras, D. et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 21, 2249–55 (1998).
52. Auricchio, A. et al. long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 2026–2033 (2002).
53. Cazeau S, Leclercq C et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*;344(12):873-80 (2001).

54. Abraham, W. T. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 346, 1845–53 (2002).
55. Feldman AM et al. Cost effectiveness of CRT in the comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol*;46(12):2311-21 (2005).
56. Cleland, J. G. et al. The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur. J. Heart Fail.* 3, 481–9 (2001).
57. Moss AJ et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*;361(14):1329-38 (2009).
58. Gold, M. R. et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 126, 822–9 (2012).
59. Mirowski, M. et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N. Engl. J. Med.* 303, 322–4 (1980).
60. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N. Engl. J. Med.* 337, 1576–83

(1997).

61. Kuck, K.H. et al. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest : The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 102, 748–754 (2000).

62. Connolly SJ et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*;101(11):1297-302 (2000).

63. Moss, A. J. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 335, 1933–40 (1996).

64. Buxton, A. E. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 341, 1882–90 (1999).

65. Moss AJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*;346(12):877-83 (2002).

66. Young JB et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion

defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*;289(20):2685-94 (2003).

67 Abraham WT et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*;110(18):2864-8 (2004).

68. Parkash, R. et al. Sprint Fidelis lead fractures in patients with cardiac resynchronization therapy devices: insight from the Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure (RAFT) study. *Circulation* 126, 2928–34 (2012).

69. Brignole, M. et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association . *Eur. Heart J.* 34, 2281–329 (2013).

70. Katz S, et al. Functional assessment in geriatrics. A review of progress and directions. *J Am Geriatr Soc*;37(3):267-71 (1989).

71. Chiarantini, D. et al. Lower Extremity Performance Measures Predict Long-Term Prognosis in Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *J. Card. Fail.* 16, 390–395 (2010).

72. Norberg, E.-B. et al. Activities of daily living for old persons in primary health care with chronic heart failure. *Scand. J. Caring Sci.* 22, 203–210 (2008).
73. Skalska, A. et al. Reduced functionality in everyday activities of patients with self-reported heart failure hospitalization — Population-based study results. *Int. J. Cardiol.* 176, 423–429 (2014).
74. Lo, A. X. et al. Impact of Gait Speed and Instrumental Activities of Daily Living on All-Cause Mortality in Adults ≥ 65 Years With Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* (2015).
75. Vogels, R. L. et al. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail*;9(5):440-9 (2007).
76. Vogels, R. L. et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55, 1764–1770 (2007).
77. Bauer, L. et al. A brief neuropsychological battery for use in the chronic heart failure population. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 11, 223–230 (2012).
78. Dodson, J. A. et al. Cognitive impairment in older adults with heart failure: Prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am. J. Med.* 126, 120–126 (2013).
79. Feola, M. et al. Relationship between Cognitive Function, Depression/Anxiety and Functional Parameters in Patients Admitted for Congestive Heart Failure. *Open*

Cardiovasc Med J 7, 54–60 (2013).

80. Hawkins, MA et al. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: A study with comprehensive neuropsychological testing. *Heart Lung*;43(5):462-8 (2014).

81. Alosco ML, et al. Reduced cognitive function predicts functional decline in patients with heart failure over 12 months. *Eur J Cardiovasc Nurs*;13(4):304-310 (2013).

82. Pressler, S. J. et al. Measuring depressive symptoms in heart failure: Validity and reliability of the patient health Questionnaire-8. *Am. J. Crit. Care* 20, 146–152 (2011).

83. Müller-Tasch, T. et al. Depression Is a Major Determinant of Quality of Life in Patients With Chronic Systolic Heart Failure in General Practice. *J. Card. Fail.* 13, 818–824 (2007).

84. Friedman, B., et al. Major depression and disability in older primary care patients with heart failure. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 21, 111–122 (2008).

85. Skobel E, et al. Impact of sleep-related breathing disorders on health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*;7(4):505-11 (2005).

86. Fink AM, et al. Fatigue, inflammation, and projected mortality in heart failure. *J Card Fail*;18(9):711-6 (2012).

87. Conti, J. B. & Sears, S. F. Cardiac resynchronization therapy: can we make our heart failure patients smarter? *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 118, 153–164 (2007).
88. Dixit, N. K. et al. Cardiac resynchronization therapy: A pilot study examining cognitive change in patients before and after treatment. *Clin. Cardiol.* 33, 84–88 (2010).
89. Hoth, K. F. et al. Link Between Change in Cognition and Left Ventricular Function following Cardiac Resynchronization Therapy. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 30, 401–408 (2010).
90. Proietti, R. et al. Can Cardiac Resynchronization Therapy Improve Cognitive Function? A Systematic Review. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 37, 520–530 (2014).
91. Almeida OP, et al. Congestive heart failure and cognitive functioning amongst older adults. *Arq Neuropsiquiatr.* 59:324-329 (2001).
92. Fumagalli S et al. Cardiac resynchronization therapy improves functional status and cognition. *Int J Cardiol*;219:212-7 (2016).
93. Abildstrom H, et al. Cerebral blood flow and cognitive dysfunction after coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 73:1174–8 (2002).
94. Müller M et al. Central sleep apnoea syndrome in chronic heart failure: an

underestimated and treatable comorbidity. *Neth Heart J*;18(5):260-3 (2010).

95. Alex CG, et al. Upper airway occlusion during sleep in patients with Cheyne-Stokes respiration. *Am Rev Respir Dis* 133: 42-45 (1986).

96. Arshad A et al. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol* 57:813-820 (2011).

97. Vaillant C, et al. Resolution of left bundle branch block-induced cardiomyopathy by cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 61:1089-1095 (2013).

98. Wu XW et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 34:78–84 (1992).

99. Ruggiero C, et al. The interplay between uric acid and antioxidants in relation to physical function in older persons. *J Am Geriatr Soc* 55:1206-1215 (2007).

100. Sanchis-Gomar F, et al. Effects of allopurinol on exercise-induced muscle damage: new therapeutic approaches? *Cell Stress Chaperones* 20:3-13 (2015).

101. Fendler TJ, et al. Incidence and Predictors of Cognitive Decline in Patients with Left Ventricular Assist Devices. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*;8(3):285-91 (2015).