

Rassegne

Pacing ventricolare destro: una risorsa o una minaccia?

Gianfranco Ciaramitaro, Giuseppe Sgarito, Michele Farinella, Pierpaolo Prestifilippo, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

U.O.C. di Cardiologia, Università degli Studi, A.O.U.P. Paolo Giaccone, Palermo

Key words:

Cardiac pacing;
DDD pacing;
Mitral regurgitation;
Pathophysiology;
VVI pacing.

Early after the beginning of the pacemaker era, endocardial right ventricular apex has been the most extensively used site for cardiac pacing because it was easily accessible and reliable in a long-term perspective. However many data have demonstrated that this kind of pacing is suboptimal from a physiologic point of view because it causes several adverse effects such as altered ventricular contraction geometry, mitral regurgitation, perfusion alterations and interference with myocardial ion channels which determine a worsening of left ventricular function.

Several strategies have been proposed to solve these problems (alternative pacing sites, specific algorithms able to reduce the percentage of ventricular pacing) which are still under evaluation.

In this review we analyzed the effects of right apical ventricular pacing and its possible alternatives. (Ital Heart J Suppl 2005; 6 (10): 627-634)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 5 aprile 2005;
nuova stesura il 14 giugno
2005; accettato il 16
giugno 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianfranco Ciaramitaro

U.O.C. di Cardiologia
Università degli Studi
A.O.U.P. Paolo Giaccone
Via del Vespro, 123
90123 Palermo
E-mail: GC40030@
policlinico.pa.it

Introduzione

L'8 ottobre 1958 Senning, un chirurgo toracico dell'ospedale Karolinska di Stoccolma, impiantò per la prima volta degli elettrodi epicardici collegati ad un dispositivo dotato di una batteria al nickel-cadmio e il paziente, che all'epoca del primo impianto aveva 40 anni, sopravvisse tanto a lungo (morì nel 2001!) da subire ben 26 sostituzioni.

Da questa epoca assolutamente pionieristica si sono fatti molti progressi, il più importante dei quali è stato l'utilizzo degli elettrodi endocardici in luogo degli epicardici. Tale innovazione divenne disponibile nel 1965 rendendo così l'impianto di pacemaker una procedura molto meno invasiva ed alla portata del cardiologo interventista. Naturalmente gli elettrodi endocardici venivano posizionati nelle camere destre (in un primo tempo solamente il ventricolo e successivamente anche l'atrio) in quanto più facilmente accessibili ed in grado di assicurare una maggiore stabilità grazie alla ricca trabecolatura e alla relativamente limitata dinamica delle pareti. Nell'ambito del ventricolo destro risultò subito evidente che l'apice costituiva la zona migliore in cui impiantare un elettrodo definitivo.

Nel corso del tempo ci si è però reso conto che questa posizione dell'elettrodo, pur garantendo una stimolazione affida-

bile a lungo termine, non è in grado di determinare una contrazione ventricolare fisiologica.

Scopo di questo lavoro è analizzare gli effetti avversi della stimolazione ventricolare destra e le sue possibili alternative.

Valutazione degli effetti del pacing ventricolare destro apicale

Per valutare gli effetti del pacing ventricolare destro è necessario analizzare una popolazione omogenea in cui questo tipo di stimolazione sia stato confrontato con un'altra modalità che non coinvolga il ventricolo. Un esempio paradigmatico di tale modo di procedere è fornito dal lavoro di Nielsen et al.¹ che riportarono i risultati del primo trial randomizzato che comparava la modalità di stimolazione monocamerale atriale (*rate-responsive*) (AAIR) alla stimolazione bicamerale (*rate-responsive*) (DDDR) in 177 pazienti che ricevettero un pacemaker per malattia del nodo del seno. Gli endpoint primari dello studio erano costituiti dalle modificazioni ecocardiografiche del diametro atriale sinistro e della frazione di eiezione. I pazienti furono randomizzati in tre bracci: AAIR, DDDR-s (con intervallo atrioventricolare [AV] corto, variabile in funzione della frequenza tra 110 e 150 ms) e DDDR-l (con intervallo AV lun-

go fisso ≥ 250 ms). Al termine di un follow-up di circa 3 anni, nel gruppo AAIR non si registrò nessuna significativa variazione, né del diametro atriale sinistro, né della frazione di eiezione mentre il diametro atriale sinistro aumentò significativamente in ambedue i gruppi DDDR (in maniera più marcata nel gruppo DDDR-s) e la frazione di eiezione decrebbe significativamente solamente nel gruppo DDDR-s. Questi risultati documentano chiaramente gli effetti avversi della desincronizzazione ventricolare determinata dal pacing ventricolare destro apicale cronico. Queste sfavorevoli conseguenze sono direttamente correlate alla percentuale di pacing ventricolare destro (90% nel gruppo DDDR-s vs 17% del gruppo DDDR-l). Un ulteriore effetto sfavorevole del pacing ventricolare destro apicale consiste nella maggiore incidenza di fibrillazione atriale nei due gruppi DDDR, probabilmente correlata alla dilatazione atriale sinistra (Fig. 1)¹.

I dati emersi dallo studio di Nielsen et al.¹ rendono anche ragione di un apparente paradosso: nessuno studio di comparazione tra modalità di stimolazione monocamerale ventricolare (VVI) e stimolazione bicamerale (DDD) è stato in grado di dimostrare una concreta superiorità di quest'ultima per quanto riguarda endpoint clinici forti. Probabilmente ciò si verifica perché i benefici ottenuti dal mantenimento della sincronia AV vengono attenuati dalla desincronizzazione ventricolare indotta dal pacing apicale destro^{2,3}.

I risultati dello studio danese sono inoltre in concordanza con quelli del DAVID e del MOST.

Lo studio DAVID valutava l'efficacia clinica del cardioverter-defibrillatore automatico (ICD) bicamerale in pazienti senza alcuna indicazione al pacing anti-bradicardico. La popolazione venne divisa in due gruppi: nel primo il dispositivo fu programmato in DDDR a 70 imp/min, nel secondo in VVI a 40 imp/min⁴. L'intervallo AV veniva programmato secondo il giudizio

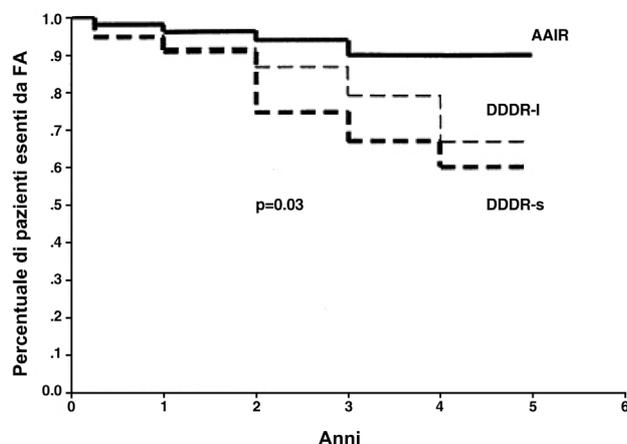


Figura 1. Curve di Kaplan-Meier indicanti l'assenza di fibrillazione atriale (FA) nei vari gruppi dello studio di Nielsen. AAIR = stimolazione monocamerale atriale (rate-responsive); DDDR-l = stimolazione bicamerale (rate-responsive) con intervallo atrioventricolare lungo; DDDR-s = stimolazione bicamerale (rate-responsive) con intervallo atrioventricolare corto. Da Nielsen et al.¹, modificata.

clinico degli investigatori, nella maggior parte dei casi a 180 ms favorendo così il pacing ventricolare. Lo studio dimostrò una tendenza all'incremento della mortalità e delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nel gruppo DDDR (in cui circa il 60% dei battiti ventricolari era stimolato).

Lo studio MOST ha confermato un'associazione tra la percentuale di pacing ventricolare destro in modalità DDDR (pertanto con sincronia AV preservata) ed insufficienza cardiaca nei pazienti con malattia del nodo del seno ed una durata del QRS ≤ 120 ms^{5,6}. Le deleterie conseguenze del pacing ventricolare destro emerse dallo studio MOST appaiono quindi correlate alla contrazione non fisiologica del ventricolo sinistro. La riprova di tale affermazione è fornita dal fatto che nei pazienti con una percentuale di pacing ventricolare $< 10\%$ i ricoveri per insufficienza cardiaca erano molto rari, al contrario di ciò che avveniva nei pazienti prevalentemente stimolati in ventricolo. È stata inoltre confermata la correlazione tra la percentuale di pacing ventricolare e lo sviluppo di fibrillazione atriale⁶. Un'ulteriore prova degli effetti avversi del pacing ventricolare destro apicale è fornita dallo studio MADIT II, in cui i ricoveri per insufficienza cardiaca risultarono più frequenti nel braccio ICD (19.9%) rispetto ai pazienti in trattamento convenzionale (14.9%)⁷.

Il pacing ventricolare destro, come noto già da diversi anni, comporta una riduzione sia della funzione sistolica che diastolica indipendentemente dal precarico e dal postcarico^{8,9}. Durante la fase di contrazione isovolumetrica indotta dalla stimolazione destra si ha una grande variabilità nei cambiamenti della lunghezza delle fibre muscolari e per l'esattezza si ha un rapido accorciamento delle fibre nelle vicinanze del sito di stimolazione e, di contro, un marcato stiramento delle fibre nelle regioni più lontane. Conseguenza di tutto ciò è che le forze generate dalle fibre attivate precocemente sono dissipate dalla resistenza interna offerta dalle fibre non ancora attivate, provocando differenze regionali nel lavoro meccanico compiuto (Fig. 2)¹⁰. È stata inoltre dimostrata la perdita della funzione contrattile nelle regioni attivate precocemente con ipercontrattilità compensatoria delle regioni attivate per ultime. Il risultato finale è una maggiore durata del tempo di contrazione isovolumetrico a spese del tempo di eiezione ventricolare. Inoltre, a causa di queste ampie differenze di lavoro meccanico delle pareti ventricolari sinistre durante stimolazione ventricolare destra, conseguono significative differenze regionali sia nella perfusione che nel consumo di ossigeno¹¹.

In uno studio sperimentale effettuato su cani da Park et al.¹² nel 1985 erano già stati messi in evidenza gli effetti emodinamici sfavorevoli della stimolazione ventricolare destra. Prendendo in esame le curve volume-pressione del ventricolo sinistro sia durante pacing ventricolare destro che durante conduzione fisiologica si evidenzia chiaramente l'effetto inotropo negativo del primo. Rappresentando graficamente la relazione volu-

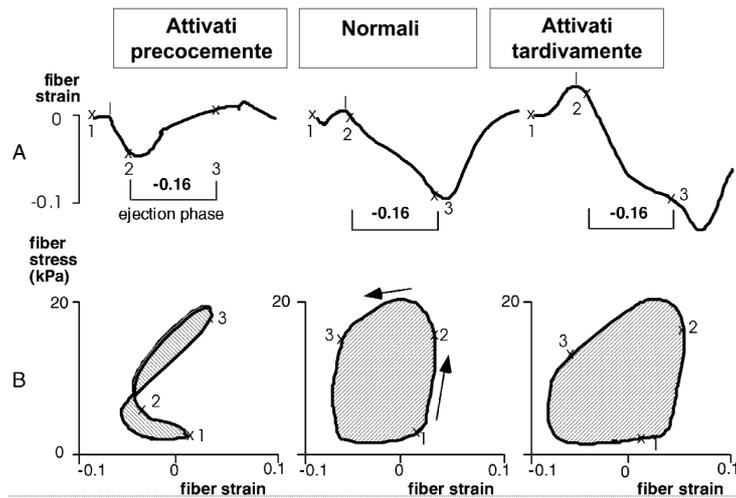


Figura 2. Deformazioni regionali (A) e relazione tensione-deformazione durante stimolazione ventricolare destra (B) in regioni rispettivamente nelle prossimità e lontane dal sito di stimolazione. Le aree in grigio indicano il lavoro compiuto. 1 = telediastole; 2 = inizio eiezione; 3 = fine eiezione. Da Prinzen et al.¹⁰, modificata.

me-pressione durante l'intero ciclo cardiaco è interessante notare come la retta che indica tale relazione in telesistole durante pacing destro risulti spostata verso la parte destra del grafico rispetto alla retta ottenuta durante ritmo sinusale e conduzione fisiologica dell'impulso elettrico (Fig. 3)¹².

Ciò dimostra che durante la stimolazione ventricolare destra occorre un volume ventricolare maggiore di quello necessario durante ritmo sinusale con conduzione fisiologica al fine di sviluppare la medesima pressione¹³.

L'attivazione asincrona porta a degli adattamenti a lungo termine del miocardio definiti come rimodella-

mento (dilatazione ventricolare ed ipertrofia asimmetrica). Vernooy et al.¹⁴, considerate tali premesse, proposero nel 2003 un modello esplicativo della cascata di eventi che, partendo da un'anomala conduzione dell'impulso ventricolare, possono condurre allo scompenso cardiaco. Il pacing ventricolare destro causa dilatazione ventricolare, ipertrofia asimmetrica, *fiber disarray*, aumento delle concentrazioni di catecolamine miocardiche ed alterazioni della perfusione. Secondo i suddetti autori l'ipertrofia asimmetrica, *fiber disarray*, e le alterazioni della perfusione sono la conseguenza delle varie tipologie di contrazione anomala e del carico meccanico in queste condizioni, mentre la dilatazione ventricolare e l'incremento della concentrazione di catecolamine possono essere correlate con la ridotta funzione di pompa¹⁴.

La contrazione ventricolare sinistra indotta dal pacing ventricolare destro apicale causa inoltre uno sconvolgimento della sequenza temporale di attivazione dell'apparato valvolare mitralico¹⁵, perdita di coaptazione dei lembi valvolari determinando insufficienza mitralica che può, a sua volta, favorire l'insorgenza della fibrillazione atriale e dell'insufficienza cardiaca.

Nel 1974 è stato pubblicato da Haas e Strait¹⁶ un caso clinico che evidenziava la stretta relazione intercorrente tra insufficienza cardiaca ed insufficienza mitralica indotta dalla stimolazione endocardica in apice ventricolare destro tale da richiedere l'interruzione della stimolazione ventricolare stessa.

Le prime osservazioni su questo tema di Mark e Chetham¹⁷ sono state confermate da uno studio recente eseguito da Sassone et al.¹⁸ in cui è stata studiata l'insufficienza mitralica indotta dal pacing ventricolare destro apicale insorta acutamente, valutandone l'incidenza ed il meccanismo responsabile. Sono stati analizzati tramite ecocardiografia Doppler 27 pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker per bradiaritmia, sia durante

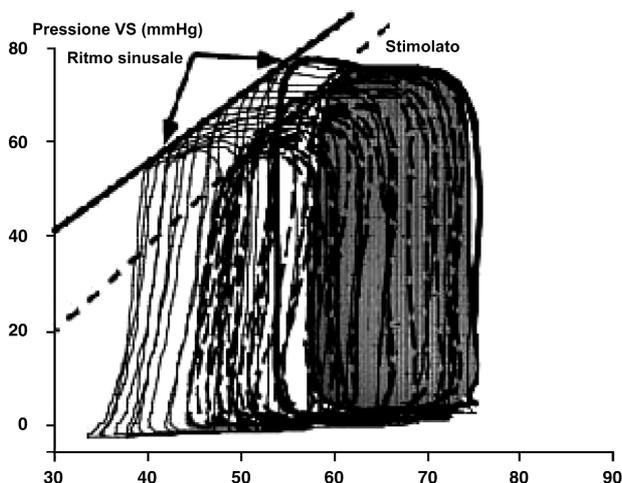


Figura 3. Curve pressione-volume durante ritmo sinusale (linee continue) e durante pacing ventricolare destro (linee tratteggiate). Le linee in grassetto rappresentano i cicli in condizioni basali, le linee più sottili rappresentano i cicli durante occlusione della vena cava. La relazione pressione-volume in telesistole (linee rette) si sposta verso destra durante il pacing ventricolare destro. Considerato che durante la stimolazione destra non si modifica la relazione pressione-volume in telediastole, si riduce considerevolmente il lavoro per ogni ciclo cardiaco (area grigia) a spese della portata. VS = ventricolo sinistro. Da Park et al.¹², modificata.

ritmo spontaneo che durante stimolazione asincrona VVI o DDD (DDD con ritardo AV non ottimizzato di 150 ms). I pazienti studiati durante la stimolazione DDD che non sviluppavano insufficienza mitralica furono studiati nuovamente programmando il pacemaker in modalità VVI. L'incidenza di insufficienza mitralica è risultata più alta durante stimolazione DDD (33%) che durante stimolazione VVI (24%), dimostrando che, rispetto al mantenimento del sincronismo AV, è il pattern di depolarizzazione ventricolare a condizionare il corretto funzionamento di tutto l'apparato valvolare mitralico.

In studi a lungo termine eseguiti sui cani è stato dimostrato che il pacing ventricolare destro apicale è in grado di determinare *disarray* cellulare, ipertrofia asimmetrica e dilatazione ventricolare sinistra^{13,19,20}. Nell'uomo sono state invece dimostrate alterazioni del flusso ematico miocardico durante pacing ventricolare destro apicale²¹.

A lungo termine, tale tipo di stimolazione si correla con un'alta incidenza di difetti di perfusione miocardica che aumentano con la durata del pacing. Queste modificazioni della perfusione miocardica sono associate ad alterazioni della motilità sia della parete apicale (nelle vicinanze del sito di stimolazione), che dell'intero ventricolo sinistro con la compromissione della funzione globale dello stesso²¹. Nel 1997 furono studiati da Tse e Lau²¹ 43 pazienti con blocco completo della conduzione ai ventricoli trattati con stimolazione bicamerale e sottoposti a scintigrafia miocardica da sforzo ed a ventricolografia radionuclidica valutando così perfusione miocardica, funzione ventricolare sinistra e motilità regionale. Nel 65% dei pazienti furono evidenziati difetti di perfusione principalmente a carico della parete inferiore (78%), apicale (67%) e settale (21%). Tali pazienti presentavano una frazione di eiezione ventricolare sinistra significativamente più bassa (48.5 ± 9.9 vs $59.6 \pm 8.9\%$) ed una più alta percentuale di alterazioni della motilità regionale principalmente a carico delle regioni apicali.

Venne evidenziato pure come i soggetti con difetti della perfusione miocardica avessero una percentuale di battiti stimolati maggiore rispetto ai pazienti che non presentavano alcun difetto di perfusione.

In uno studio più recente Nielsen et al.²² hanno dimostrato l'esistenza di alterazioni reversibili del flusso ematico miocardico al passaggio dalla stimolazione DDD a quella monocamerale atriale.

Le alterazioni della perfusione miocardica risultano più pronunciate durante la stimolazione dell'apice del ventricolo destro rispetto alla stimolazione del tratto di efflusso²³.

In recenti lavori sono state anche identificate modificazioni dei canali ionici del calcio correlate al pacing ventricolare destro che persistono anche alla cessazione della stimolazione realizzando così il cosiddetto fenomeno della memoria elettrica che contribuisce alle alterazioni della funzione ventricolare²⁴.

Rimane ancora da definire se le alterazioni della perfusione e della motilità regionale siano solo un epifenomeno dell'alterata conduzione dell'impulso elettrico e quale ruolo abbiano nella riduzione della funzione ventricolare globale.

Neri et al.²⁵ hanno valutato un gruppo di pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e coronarie angiograficamente indenni concludendo che la riduzione della captazione del tracciante metabolico nel setto e nelle aree circostanti non è correlata ad alterazioni della perfusione miocardica.

Sono certamente necessarie ulteriori evidenze cliniche per chiarire quali siano i momenti fisiopatologici che portano alla riduzione della performance ventricolare durante pacing apicale destro e se gli stessi meccanismi coesistono nella stimolazione in siti alternativi. Tuttavia da tutti i dati esaminati emerge con certezza il fatto che il pacing ventricolare destro apicale esercita un effetto sfavorevole sulla performance ventricolare specie in pazienti con funzione ventricolare depressa.

Stimolazione in siti alternativi

Alla fine degli anni '90 cominciò a divenire sempre più evidente che il pacing ventricolare destro apicale poteva rappresentare un potenziale pericolo soprattutto nei pazienti con funzione ventricolare sinistra depressa. Diversi autori iniziarono quindi a ricercare dei cosiddetti siti alternativi di stimolazione. La prima difficoltà risiede proprio nella precisa definizione del sito di stimolazione. Nel 2004 Lieberman et al.²⁶ hanno pubblicato un lavoro in cui hanno innanzitutto tentato di definire l'area del tratto di efflusso del ventricolo destro il cui confine inferiore è delimitato da una linea che va dall'apice della tricuspide al bordo esterno del ventricolo destro, mentre il limite superiore è delimitato dalla valvola polmonare. Gli altri due lati di quest'area trapezoidale sono costituiti dal setto interventricolare e dalla parete libera del ventricolo destro (Fig. 4).

Una volta fatta chiarezza sulla terminologia, dobbiamo analizzare i risultati ottenuti che appaiono peraltro quanto meno contraddittori. Nel 1999 ad esempio un gruppo francese²⁷ comparò la stimolazione nel tratto di efflusso con quella apicale in 16 pazienti impiantati per fibrillazione atriale con blocco totale. Tutti i soggetti furono impiantati con un pacemaker DDDR la cui porta atriale era connessa ad un elettrodo a fissazione attiva posto nel tratto di efflusso, mentre quella ventricolare ad un elettrodo convenzionale posizionato in apice ventricolare. Questo metodo era stato scelto per poter comparare le due modalità di stimolazione in tutti i pazienti. Dopo un follow-up globale di 7 mesi non furono riscontrate significative differenze tra le due modalità di pacing per quanto riguardava la classe funzionale NYHA, la frazione di eiezione, la gittata cardiaca, il tempo di esercizio e il consumo di ossigeno al

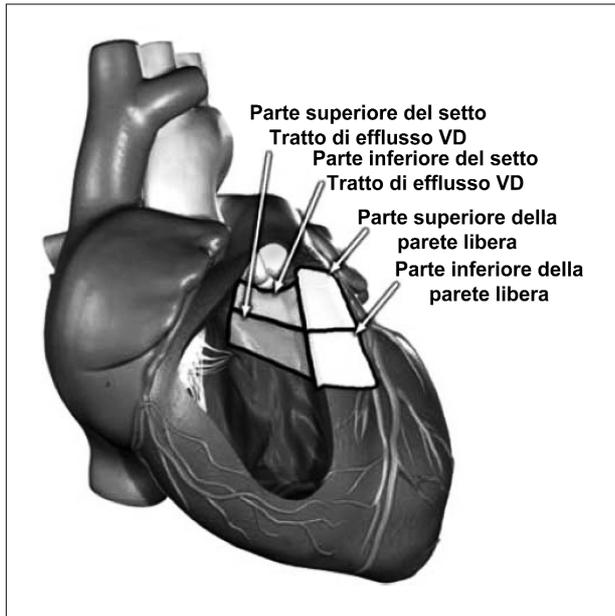


Figura 4. Nomenclatura del tratto di efflusso del ventricolo destro (VD). Da Lieberman et al.²⁶, modificata.

picco. Non si riscontrarono significative differenze neppure nei pazienti con frazione di eiezione < 40%. Un risultato simile venne ottenuto parecchi anni dopo da un altro gruppo, questa volta americano, che valutò la stimolazione apicale, del tratto di efflusso e doppio sito sempre in pazienti in fibrillazione atriale permanente²⁸.

Altri gruppi di ricercatori sono invece giunti a conclusioni diametralmente opposte. Nel 1998, ad esempio, un gruppo svizzero²⁹ pubblicò i risultati di una ricerca condotta su 14 pazienti con funzione ventricolare depressa (frazione di eiezione media 32%), in cui venne testato l'effetto del pacing apicale, del tratto di efflusso o di entrambi combinati su parametri di funzione sia sistolica che diastolica. I risultati migliori furono ottenuti durante la stimolazione bifocale ma comunque si dimostrò chiaramente il miglioramento di tutti i parametri durante stimolazione del tratto di efflusso rispetto alla sede apicale. Riguardo alla funzione diastolica, un ulteriore contributo fu dato nel 2000 quando vennero resi noti i risultati di uno studio in acuto condotto su pazienti senza cardiopatia strutturale³⁰. Il lavoro dimostrò che le proprietà di rilassamento ventricolare erano influenzate negativamente dalla stimolazione apicale mentre non vi era alcuna significativa differenza comparando la stimolazione atriale a quella del tratto di efflusso.

Nel 2002 è stato invece pubblicato un importante studio del gruppo di Hong Kong che valutava a lungo termine sia i parametri di funzione che la comparsa di difetti di perfusione alla scintigrafia miocardica²³ in 24 pazienti in blocco AV totale, dei quali il 50% aveva ricevuto un pacemaker con elettrodo apicale ed il 50% con elettrodo posizionato nel tratto di efflusso. Nella

valutazione a 6 mesi non si riscontrò alcuna differenza, sia per quanto riguardava i parametri di funzione che i difetti di perfusione o le anomalie di cinesi parietale, mentre nella valutazione a 18 mesi nell'83% dei pazienti stimolati in apice vennero riscontrati difetti di perfusione vs il 33% dei soggetti stimolati nel tratto di efflusso. Anche per quanto riguardava i difetti di cinesi parietale vi era una netta differenza a favore della stimolazione del tratto di efflusso (75 vs 33%). Infine, la valutazione della frazione di eiezione mostrava un valore medio del 47% per i pazienti stimolati in apice a confronto del 56% dei pazienti stimolati in tratto di efflusso.

Questi dati, peraltro desunti da un'osservazione a lungo termine, dimostrano in maniera molto chiara che la stimolazione del tratto di efflusso è in grado di determinare una geometria di contrazione ventricolare più fisiologica prevenendo quindi in parte gli effetti avversi della stimolazione ventricolare destra. La riprova di tale tesi è probabilmente fornita da una metanalisi pubblicata nel 2003³¹ in cui sono stati inclusi un totale di 217 pazienti. Poiché nei diversi studi erano valutati diversi parametri emodinamici, gli autori, per omogeneizzare i risultati, hanno ideato un indice detto "standardized effect size". Le variazioni di tale parametro per ciascuno studio e nella metanalisi sono riportate nella figura 5.

Alla luce di questi dati gli autori concludono che il pacing del tratto di efflusso ventricolare destro è associato ad un modesto ma significativo miglioramento della funzione emodinamica e pertanto può essere considerato una valida alternativa alla stimolazione apicale soprattutto nei pazienti con funzione ventricolare depressa.

Un'altra modalità di pacing in sito alternativo è la stimolazione del fascio di His che, concettualmente, dovrebbe determinare una normale sequenza di attivazione ventricolare. Tuttavia nella realizzazione di tale metodica esistono numerose e non trascurabili difficoltà tecniche. Nel 2004, Deshmukh et al.³² in un'esperienza condotta su 54 pazienti in fibrillazione atriale permanente (sottoposti ad ablazione del nodo AV) e funzione ventricolare sinistra depressa, dimostrarono che la stimolazione Hissiana determinava una significativa riduzione dei diametri telesistolici e telediastolici, un miglioramento della frazione di eiezione (dal 23 al 33%) e della classe NYHA (da 3.5 a 2.2), dopo un follow-up medio di 42 mesi. Padeletti et al.³³ hanno inoltre dimostrato un miglioramento in acuto della contrattilità (rilevata tramite sensore accelerometrico endocavitario) e della performance emodinamica rispetto al pacing ventricolare destro apicale. Recentemente sono stati comunicati i risultati preliminari di uno studio multicentrico italiano³⁴ (in cui è stato utilizzato uno specifico sistema composto da un catetere guida *steerable* ed un elettrodo a fissazione attiva) sulla sicurezza ed affidabilità del pacing del fascio di His. In tale lavoro è stato ottenuto un pacing Hissiano o pa-

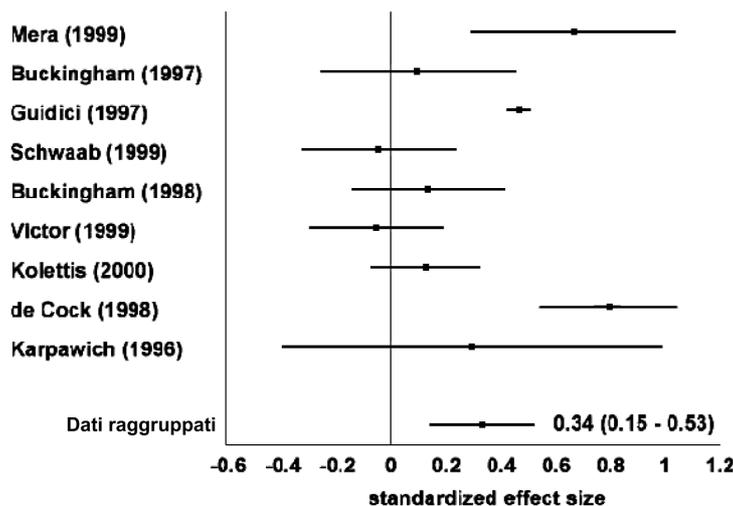


Figura 5. Effetto della stimolazione in tratto di efflusso secondo i risultati della metanalisi di de Cock et al.³¹.

ra-Hissiano in 31 su 37 pazienti. È interessante notare che la durata del QRS stimolato non differiva significativamente, per morfologia e durata, da quello nativo. Sono inoltre disponibili i dati di un'altra recente esperienza italiana su tale metodica applicata a pazienti con fibrillazione atriale permanente ed indicazione ad ablazione del nodo AV per l'insoddisfacente controllo farmacologico della risposta ventricolare con QRS spontanei stretti. La valutazione emodinamica e funzionale eseguita dopo 6 mesi di follow-up mostrava, durante stimolazione para-Hissiana, una migliore classe funzionale NYHA e tolleranza allo sforzo ed una riduzione del grado di insufficienza mitralica e tricuspide³⁵.

A tutti questi aspetti positivi si contrappongono però delle indubbe difficoltà tecniche, come sottolineato da Barold et al.³⁶ in un recente editoriale.

Stimolazione ventricolare destra bifocale

Un'altra possibile alternativa consiste nella stimolazione contemporanea dell'apice e del tratto di efflusso ventricolare destro. Su tale metodica esiste un solo lavoro³⁷ in cui sono stati inclusi un discreto numero di pazienti (n = 39) con cardiomiopatia dilatativa ed indicazione convenzionale al pacing per blocco AV permanente. I risultati hanno mostrato un significativo miglioramento della frazione di eiezione ventricolare sinistra, della gittata cardiaca, della funzione diastolica, una riduzione della durata del QRS ed un miglioramento degli score di qualità di vita.

In conclusione, se da un lato esistono solide evidenze scientifiche a supporto dell'uso del pacing in siti alternativi, non disponiamo però ancora di un grande trial che supporti tali dati, tutti desunti da piccoli studi. Quindi, come affermano Gammage e Marsh³⁸, è venuto il momento di cominciare a lasciare il tradizionale si-

to di stimolazione apicale, ma abbiamo assolutamente bisogno di evidenze scientifiche forti a supporto di questa decisione.

Algoritmi di minimizzazione del pacing ventricolare

L'evidenza degli effetti avversi del pacing ventricolare destro apicale e le difficoltà connesse alla stimolazione in siti alternativi hanno spinto le aziende produttrici di pacemaker a sviluppare una serie di algoritmi in grado di ridurre significativamente la percentuale di stimolazione ventricolare. Prima dell'avvento di questi specifici algoritmi si cercava di ridurre la percentuale di pacing ventricolare programmando un intervallo AV prolungato. Tale approccio però pone delle limitazioni nella gestione della frequenza massima di trascinarsi atriale. Il primo di questi algoritmi è stato l'isteresi sull'intervallo AV, che prolunga periodicamente tale intervallo fino ad un valore massimo programmato, privilegiando così al massimo l'attività ventricolare spontanea. Nel momento in cui si verificano eventi ventricolari stimolati (a causa dell'insorgere di una turba della conduzione più avanzata) il dispositivo inizia a stimolare con un intervallo AV ottimizzato stabilito in precedenza (Fig. 6).

Le ottime prestazioni di questi algoritmi hanno consentito la significativa riduzione delle percentuali di stimolazione ventricolare. Tuttavia, come auspicato da Barold³⁹ in un suo editoriale del 2003, è continuata la ricerca di sistemi in grado di ottenere un funzionamento in simulazione monocamerale atriale in presenza di conduzione AV spontanea ed un passaggio automatico in DDD se questa viene perduta. Proprio da tale filosofia prendono spunto i cosiddetti *algoritmi di minimizzazione del pacing ventricolare*.

Tali sistemi hanno il vantaggio di non porre alcuna limitazione nella programmazione della frequenza

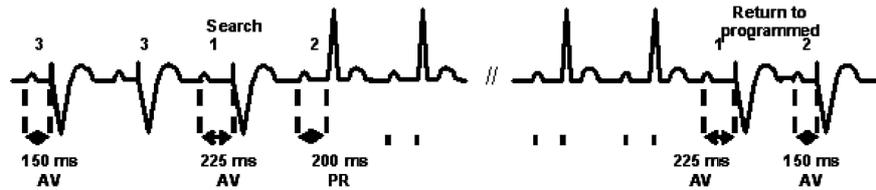


Figura 6. Schema di funzionamento di un algoritmo atrioventricolare (AV) "search hysteresis".

massima di trascinamento. L'unico teorico svantaggio consiste nel fatto che, potendo tollerare tempi di conduzione AV anche estremamente prolungati, si potrebbero verificare contrazioni atriali a valvole chiuse durante stimolazione in AAIR, in quanto l'onda P potrebbe venirsi a trovare sull'onda T del complesso precedente.

L'utilizzo di tali algoritmi può pertanto costituire una buona strategia di gestione del problema della stimolazione ventricolare convenzionale.

Conclusioni

L'analisi precedentemente fatta degli effetti avversi del pacing ventricolare destro apicale rende ragione di un apparente paradosso: finora nessuno studio clinico è stato in grado di dimostrare la superiorità in termini di sopravvivenza del pacing bicamerale nei confronti di quello monocamerale ventricolare. Per questo motivo si è ritenuto il pacing atriale monocamerale la migliore modalità di stimolazione per i pazienti senza disturbi della conduzione. In presenza di tali disturbi e di una funzione ventricolare compromessa, invece, il problema è particolarmente scottante in quanto se da un lato il pacing ventricolare è assolutamente necessario dall'altro questo rischia di peggiorare significativamente la performance ventricolare. Sono quindi proprio questi i pazienti in cui è necessario cercare un'alternativa al pacing "convenzionale".

La recente implementazione di specifici algoritmi di minimizzazione del pacing ventricolare ha permesso l'utilizzo dei dispositivi bicamerale (con conseguente aumento della sicurezza dei pazienti) senza rinunciare ai benefici del pacing atriale.

Una possibile soluzione potrebbe essere costituita dalla stimolazione in siti alternativi, sul cui utilizzo non esistono però ancora solide evidenze scientifiche e la cui applicazione presenta non trascurabili difficoltà tecniche.

Un'altra alternativa potrebbe essere costituita dalla diffusione della stimolazione sinistra, dando per scontata la risoluzione di tutti i problemi tecnici (incannulazione del seno coronarico) e di affidabilità (soglia di stimolazione a lungo termine) connessi con tale metodica.

Facendo un bilancio delle possibili soluzioni, è probabile che siano sempre più utilizzati gli algoritmi di minimizzazione del pacing lasciando in mani partico-

larmente esperte la stimolazione in siti alternativi ivi compresa la stimolazione sinistra.

Riassunto

Sin dal 1958, epoca della sua introduzione nella pratica clinica, il pacing ventricolare destro apicale si è dimostrato uno strumento facilmente applicabile ed affidabile. Nel corso del tempo ci si è però resi conto che questa posizione dell'elettrodo non è in grado di determinare una contrazione ventricolare fisiologica. A ciò conseguono una serie di effetti avversi: alterata geometria di contrazione ventricolare, insufficienza mitralica, alterazioni della perfusione e dei canali ionici miocardici. Come risultato di tutto ciò si determina un peggioramento della funzione ventricolare sinistra.

Per ovviare a questi problemi sono state proposte diverse strategie (pacing in siti alternativi, algoritmi di minimizzazione del pacing ventricolare) che tuttora sono oggetto di indagine.

Scopo di questa revisione è analizzare gli effetti del pacing ventricolare destro apicale e le sue possibili alternative.

Parole chiave: Cardiostimolazione; Fisiopatologia; Insufficienza mitralica; Stimolazione DDD; Stimolazione VVI.

Bibliografia

1. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 614-23.
2. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1385-91.
3. Lamas GA, Kerry LL, Sweeney MO, et al, for the Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854-62.
4. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al, for the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-23.

5. Sweeney MO, Anne S, Hellkamp AS, et al. Effect of pacing mode and cumulative percent time ventricular paced on heart failure in patients with sick sinus syndrome and baseline QRS duration ≤ 120 milliseconds in MOST. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 561.
6. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al, for the Mode Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-7.
7. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
8. Boerth RC, Covell JW. Mechanical performance and efficiency of the left ventricle during ventricular stimulation. *Am J Physiol* 1971; 221: 1686-91.
9. Gilmore JP, Sarnoff SJ, Mitchell JH, Linden RJ. Synchronicity of ventricular contraction: observations comparing hemodynamic effects of atrial and ventricular pacing. *Br Heart J* 1963; 25: 299-307.
10. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1735-42.
11. Delhaas T, Arts T, Prinzen FW, Reneman RS. Regional fibre stress-fibre strain area as an estimate of regional blood flow and oxygen demand in the canine heart. *J Physiol* 1994; 477 (Part 3): 481-96.
12. Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 1985; 57: 706-17.
13. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998; 98: 588-95.
14. Vernooy K, Verbeek XA, Peschar M, Prinzen FW. Relations between abnormal ventricular impulse conduction and heart failure. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 557-62.
15. Hanna SR, Chung ES, Aurigemma GP, Meyer TE. Worsening of mitral regurgitation secondary to ventricular pacing. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 273-5.
16. Haas JM, Strait GB. Pacemaker-induced cardiovascular failure. Hemodynamic and angiographic observations. *Am J Cardiol* 1974; 33: 295-9.
17. Mark JB, Chetham PM. Ventricular pacing can induce hemodynamically significant mitral valve regurgitation. *Anesthesiology* 1991; 74: 375-7.
18. Sassone B, De Simone N, Parlangei R, Tortorici G, Biancoli S, Di Pasquale G. Pacemaker-induced mitral regurgitation: prominent role of abnormal ventricular activation sequence versus altered atrioventricular synchrony. *Ital Heart J* 2001; 2: 441-8.
19. Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DL, Chang CH. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine heart: an electrophysiologic, hemodynamic and histopathologic evaluation. *Am Heart J* 1990; 119: 1077-83.
20. Adomian GE, Beazell J. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am Heart J* 1986; 112: 79-83.
21. Tse HF, Lau C. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 744-9.
22. Nielsen JC, Botcher M, Nielsen TT, Pedersen AK, Andersen HR. Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber atrial or dual chamber pacing. Effect of pacing mode and rate. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1453-61.
23. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1451-8.
24. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1883-8.
25. Neri G, Zanco P, Bertaglia E, Zerbo F, Zanon F, Buchberger F. Myocardial perfusion and metabolic changes induced by conventional right and biventricular pacing in dilated cardiomyopathy evaluated by positron emission tomography. *Ital Heart J* 2002; 3: 637-42.
26. Lieberman R, Grenz D, Mond HG, Gammage MD. Selective site pacing: defining and reaching the selected site. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27 (Part 2): 883-6.
27. Victor F, Leclercq C, Mabo P, et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients. A prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 311-6.
28. Stambler BS, Ellenbogen KA, Zhang X, et al, for the ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1180-6.
29. Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C, et al. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1077-84.
30. Kolettis EM, Kyriakides ZS, Tsiapras D, Popov T, Paraskevaides IA, Kremastinos DT. Improved left ventricular relaxation during short-term right ventricular outflow tract compared to apical pacing. *Chest* 2000; 117: 60-4.
31. de Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing. A quantitative review. *Europace* 2003; 5: 275-8.
32. Deshmukh P, Romanyshyn M. Direct His-bundle pacing: present and future. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27 (Part 2): 862-70.
33. Padeletti L, Colella A, Porciani MC, et al. Permanent His-bundle pacing in man: a comparison with right ventricular apical pacing. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 23: 679.
34. Zanon F, Pignalberi C, Colella A, et al. Safe and easy approach to direct His bundle pacing: a multicenter Italian experience. (abstr) *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione* 2004; 4: 92.
35. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Vassanelli C. La stimolazione parahissiana permanente: fattibilità, affidabilità e benefici emodinamici. *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione* 2004; 3: 141-51.
36. Barold SS, Herweg B, Sweeney MO. Minimizing right ventricular pacing. *Am J Cardiol* 2005; 95: 966-9.
37. Pachon JC, Pachon EI, Albornoz RN, et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1369-76.
38. Gammage MD, Marsh M. Randomized trials for selective site pacing: do we know where we are going? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27 (Part 2): 878-82.
39. Barold SS. Adverse effects of ventricular desynchronization induced by long-term right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 624-6.