

L'esercizio fisico nello scompenso cardiaco

Andrea Perkan, Andrea Di Lenarda, Michele Moretti, Gastone Sabbadini, Gianfranco Sinagra
Dipartimento Medico-Chirurgico di Cardiologia - S.C. Cardiologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" - Trieste

Abstract

Chronic heart failure is a clinical syndrome with disabling symptoms a poor prognosis in terms of mortality and morbidity. Guidelines recommend mainly the treatment with ACE-inhibitors and betablockers for improving the survival, but these therapies have a less favourable effect on exercise capacity. Training programs may help to improve the symptoms in patients with heart failure, on top of drug therapy.

Many factors, including duration of the program, the training intensity, the delivery mode, the compliance of the patient, may influence the results of exercise training in heart failure.

Another important issue concerns the safety of exercise programs, especially in patients with advanced heart failure and a history of ventricular arrhythmias.

Moreover, the effect of exercise on mortality is under investigation.

Actually, exercise training appears to be a useful tool for improving symptoms in patients already treated with the recommended medical treatments.

Starting in a individually prescribed and safely monitored hospital-based program, followed by home-based maintenance program of exercise appears to be the best solution in patients with a initial favourable response to physical training.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica ad elevata mortalità e morbilità, con un crescente impatto in termini di costi sanitari dovuti a trattamenti farmacologici complessi, ospedalizzazioni e disabilità. La ricerca clinica condotta negli ultimi due decenni mediante grandi trial ha fornito al medico nuove armi terapeutiche (ACE-inibitori e betabloccanti), valutati principalmente per ottenere una riduzione della mortalità totale dei pazienti affetti da scompenso cardiaco¹. L'impiego diffuso di questi farmaci nel mondo reale ha senza dubbio migliorato la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco secondario a disfunzione sistolica ventricolare sinistra, ma non sempre a tale ottimizzazione terapeutica consegue una riduzione significativa dei disturbi soggettivi legati alla malattia.

La ridotta tolleranza allo sforzo è uno dei sintomi più frequentemente lamentati dai pazienti con scompenso cardiaco e molto spesso è uno dei fattori che più profondamente incide sfavorevolmente sulla qualità di vita. Purtroppo i farmaci efficaci nel migliorare i parametri di funzione ventricolare sinistra e la sopravvivenza non sempre determinano un miglioramento della capacità d'esercizio.

In tal senso, gli ACE-inibitori ad esempio sono farmaci molto efficaci nella riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni legate allo scompenso cardiaco², ma gli studi pubblicati non sono univoci nell'indicare un significativo incremento della capacità di esercizio legata al loro utilizzo³.

In particolare, lo studio V-HeFT II⁴ aveva indicato come il trattamento con elevate dosi di vasodilatatori puri (idralazina e nitrati) si fosse dimostrato più effica-

ce rispetto a 20 mg/die di enalapril in termini di incremento della tolleranza allo sforzo, pur essendo quest'ultimo vantaggioso per quanto riguardava la mortalità totale. Anche i betabloccanti si sono dimostrati farmaci capaci di incidere favorevolmente sulla storia naturale dei pazienti con scompenso cardiaco di varia eziologia e grado di severità per quanto riguarda la mortalità, morbilità e funzione di pompa ventricolare sinistra⁵⁻⁷, ma i dati riguardanti la loro capacità di migliorare la tolleranza allo sforzo non sono concordi. Nel caso del metoprololo, farmaco betabloccante β_1 -selettivo, se precedenti studi avevano riportato un incremento dello sforzo fisico secondario al trattamento⁸, dati più recenti non indicano vantaggi sulla capacità d'esercizio⁹.

La disparità dei risultati deriva probabilmente dall'eziologia prevalente nelle diverse popolazioni di studio (cardiomiopatia dilatativa idiopatica vs cardiopatia ischemica), dai diversi test impiegati (valutazione cardiopolmonare vs test ergometrico) e dalla dose di metoprololo impiegata⁹.

Lo scarso effetto sulla tolleranza allo sforzo è stato riportato anche per farmaci con proprietà farmacologiche diverse, come il carvedilolo, farmaco betabloccante non selettivo con proprietà di vasodilatazione secondarie ad attività α -bloccante¹⁰⁻¹¹.

È probabile che la riduzione della frequenza cardiaca massima da sforzo e l'attività betabloccante a livello periferico possano influire sulla capacità d'esercizio nei pazienti con scompenso cardiaco in trattamento con tali farmaci.

Pertanto, appare appropriato l'impiego di strategie terapeutiche complementari ai trattamenti farmacologici consolidati per lo scompenso cardiaco, al fine di



migliorare la tolleranza allo sforzo.

Programmi riabilitativi di esercizio fisico controllato in pazienti con scompenso cardiaco possono fungere a tale scopo.

Il training fisico nello scompenso cardiaco

- *il razionale* -

Nello scompenso cardiaco, la riduzione della capacità aerobica è secondaria a fattori centrali e periferici¹².

Nel paziente scompensato i meccanismi cardiaci che consentono al soggetto sano di incrementare notevolmente la portata cardiaca durante lo sforzo sono meno efficienti. Infatti in questo caso si osserva un minor incremento della frequenza cardiaca da sforzo (già elevata a riposo) e della gittata sistolica, fenomeno secondario al mancato incremento del volume telediastolico ventricolare sinistro ed alla mancata riduzione del volume telesistolico.

È verosimile che ciò dipenda dal fatto che il cuore scompensato già a riposo ricorre all'aumento del volume telediastolico come meccanismo di compenso (legge di Frank-Starling) e dall'aumento delle resistenze vascolari periferiche causato dall'aumentato "drive" adrenergico simpatico e dall'attivazione dei meccanismi neuro-ormonali vasocostrittori (sistema renina-angiotensina, vasopressina).

Tali meccanismi centrali peraltro non spiegano in maniera esaustiva la gravità dei sintomi legati allo sforzo nei pazienti con scompenso cardiaco. Ne sono prova alcune considerazioni, frequentemente applicabili a popolazioni eterogenee di soggetti scompensati (Tab. 1).

I meccanismi periferici che partecipano alla riduzione della capacità funzionale si riferiscono ad un ridotto flusso ematico ai muscoli durante lo sforzo (secondario a attivazione neuro-ormonale, disfunzione endoteliale con ridotta sintesi di ossido nitrico, incremento della "stiffness" vascolare da aumentate concentrazioni di ioni sodio), ad un alterato metabolismo muscolare (improntato ad un maggior ricorso alla glicolisi anaerobica indipendente dal flusso ematico) e ad eccessiva attivazione degli ergorecettori muscolari per acidosi metabolica, con conseguente incremento delle resistenze vascolari periferiche e dell'iperventilazione, fenomeni simpatico-mediati¹².

È probabile che al meno in parte tali meccanismi patoge-

netici possano essere antagonizzati da un'attività fisica programmata. Lo studio di Hambrecht et al¹³, condotto su 36 pazienti randomizzati ad un programma di esercizio fisico per 6 mesi confrontati con un gruppo di controllo di 37 pazienti trattati convenzionalmente, ha riportato un miglioramento dei parametri emodinamici e di funzione ventricolare con riduzione dei livelli di epinefrina sia a riposo che da sforzo, indicativi di una modulazione neuroormonale indotta dall'attività fisica programmata. Per quanto riguarda la produzione endoteliale di ossido nitrico, lo studio di Hornig et al¹⁴ ha evidenziato un incremento della vasodilatazione reattiva ad iperemia (endotelio-dipendente) a livello dell'arteria radiale dopo 4 settimane di esercizio quotidiano di "handgrip".

Sembra inoltre che l'esercizio fisico possa ridurre l'attivazione ergorecettoriale¹⁵ e le proprietà diastoliche ventricolari, sebbene su questo punto non vi siano prove sperimentali definitive¹².

Il training fisico nello scompenso cardiaco

- *la metodologia* -

Gli studi condotti su pazienti con scompenso cardiaco e trattati con attività fisica programmata sono ormai numerosi, pubblicati a partire dagli anni '80¹²⁻¹⁶. Essi sono caratterizzati da eterogeneità metodologica, ma alcuni

punti possono essere brevemente sintetizzati.

L'intensità dello sforzo aerobico programmato può essere valutato sulla base della frequenza cardiaca massimale (50-80%) oppure sulla VO₂ di picco valutata durante test cardiopolmonare di base (50-70%); uno sforzo fisico più intenso può essere attuato con un protocollo intermittente (sforzo fisico di breve durata alternato a brevi pause). Sebbene la semplice misura della frequenza cardiaca sia più facilmente applicabile, essa potrebbe non rappresentare una quantificazione adeguata dello sforzo applicato durante

il programma riabilitativo, almeno nei pazienti con disfunzione sinusale, portatori di pacemaker ed in coloro che assumono un trattamento betabloccante¹⁶. Il tipo di sforzo può essere il camminare o il correre possibilmente sul treadmill o cicloergometro per un'attività facilmente programmabile.

Talvolta ad uno sforzo anaerobio vengono anche associa-

Rilevanza clinica dei meccanismi periferici nella ridotta tolleranza all'esercizio fisico nei pazienti affetti da scompenso cardiaco

- Scarsa correlazione tra i parametri di funzione ventricolare sinistra a riposo e la capacità d'esercizio
- Scarsa correlazione tra le variazioni in acuto e croniche dei parametri emodinamici, secondari a interventi terapeutici, e la capacità d'esercizio
- Parziale miglioramento nella tolleranza allo sforzo dopo trapianto cardiaco, spesso dipendente dalla riabilitazione
- Miglioramento della capacità d'esercizio dopo allenamento specifico di muscoli periferici

Tab. 1



ti esercizi tesi a migliorare la resistenza di alcuni gruppi muscolari, al fine di limitare la perdita di volume ed il catabolismo muscolare, tipici dei pazienti con scompenso cardiaco. Dai dati di letteratura appare chiaro che il programma di attività fisica deve prolungarsi nel tempo per evitare una rapida perdita dei vantaggi ottenuti con programmi di più breve durata¹⁶. Sinteticamente si possono individuare 3 fasi successive:

- una fase iniziale di 4-6 settimane con rapido incremento della tolleranza allo sforzo, ottenuta mediante gli effetti favorevoli sui meccanismi periferici;
- una fase successiva di progressione, più prolungata (6-26 settimane), in cui vi è un più lento ed ulteriore incremento della tolleranza allo sforzo;
- infine vi è la fase di mantenimento, in cui la quantità di sforzo settimanale può essere ridotta rispetto alle fasi precedenti, ma in cui è comunque necessaria una sorveglianza da parte dei sanitari al fine di mantenere una buona compliance del paziente.

L'attività fisica può essere condotta in ambiente ospedaliero con una supervisione diretta oppure a domicilio del paziente, debitamente istruito sul programma da mantenere. Probabilmente l'efficacia dei programmi domiciliari è inferiore alla supervisione diretta da parte dei sanitari.

Nello studio EXERT¹⁷, 181 pazienti con frazione d'eiezione <40% e classe NYHA I-III erano randomizzati al trattamento convenzionale o ad un programma di attività fisica, eseguito per 3 mesi a livello ospedaliero e per i successivi 9 mesi a domicilio.

Il VO₂ di picco risultava essere significativamente più elevato nei pazienti allenati rispetto al gruppo di controllo dopo 3 mesi, ma ciò non si confermava nei 9 mesi successivi di attività domiciliare, verosimilmente per una minor compliance al protocollo da parte dei pazienti.

Il training fisico nello scompenso cardiaco

- i benefici ed i rischi -

Nonostante l'eterogeneità dei protocolli impiegati nei diversi studi pubblicati, i benefici acquisiti sono stati sostanzialmente valutati in termini di incremento della tolleranza all'esercizio, miglioramento della qualità della vita e di sopravvivenza.

Per quanto concerne la tolleranza allo sforzo, generalmente i programmi di training fisico determinano un miglioramento di tale parametro¹², sebbene non vi sia concordanza di tutti gli studi¹⁷.

In una metanalisi comprendente 134 pazienti arruolati in diversi studi, affetti da scompenso cardiaco stabile (classe NYHA II-III) e con frazione d'eiezione media del 25%, si è osservato un incremento del 13% della VO₂ di picco e di 17% della durata di esercizio¹⁸. In particolare, non vi erano parametri anagrafici, clinici o emodinamici di base capaci di predire il tipo di risposta

al programma di attività fisica. Analogamente, Belardinelli et al¹⁹ osservarono un incremento della VO₂ di picco dopo 2 e 14 mesi di esercizio, in una popolazione di 99 pazienti con scompenso cardiaco (classe NYHA II-IV) e con frazione d'eiezione ventricolare sinistra ≤40%. È possibile che i protocolli impiegati possano determinare un diverso risultato in termini di capacità di esercizio.

Anche nel caso della valutazione sulla qualità della vita, è difficile arrivare a dati certi, in considerazione dei diversi sistemi impiegati per una valutazione di questo parametro. Lo strumento più utilizzato è il "Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire".

Generalizzando i risultati, si può affermare che i programmi di training fisico migliorano la qualità della vita¹², ma non mancano studi in cui tale miglioramento non è stato osservato¹⁷⁻²⁰.

Nello studio recentemente pubblicato di van den Berg-Emons et al²⁰, va rilevato come ad un incremento statisticamente significativo della resistenza allo sforzo, non corrispondeva un incremento dell'attività fisica quotidiana e della qualità della vita valutata con il Minnesota Questionnaire.

Gli autori sottolineano come tale dissociazione di risultati potrebbe essere causato da un incremento della tolleranza allo sforzo troppo limitato, insufficiente a tradursi in un miglioramento dello stile di vita dei singoli pazienti.

Per quanto riguarda l'impatto del training fisico sulla sopravvivenza, va sottolineato come gli studi pubblicati non abbiano la potenza statistica per valutare tale aspetto, sebbene nello studio di Belardinelli et al si sia osservata una riduzione della mortalità e delle riammissioni ospedaliere per scompenso cardiaco¹⁹.

Va comunque considerato come i parametri funzionali da sforzo, con particolare riferimento al consumo massimo di ossigeno, abbiano una significativa rilevanza prognostica nei pazienti affetti da scompenso cardiaco²¹⁻²². Non appare quindi del tutto remota la possibilità di incidere favorevolmente sulla storia naturale della malattia mediante un miglioramento di tali parametri.

Recentemente stata pubblicata una metanalisi di 9 studi per un totale di 801 pazienti (395 allenati vs 406 controlli) affetti da scompenso cardiaco stabile secondario a disfunzione ventricolare sinistra²³.

Durante un follow up di 2 anni, si è osservata una riduzione della mortalità totale e dell'end point combinato mortalità + ospedalizzazioni nel gruppo sottoposto a training fisico (88 decessi vs 105; P=0,015).

Va peraltro sottolineato che non sempre i pazienti erano in terapia ottimale per lo scompenso cardiaco per gli standard attuali (il 12,2-14,5% dei pazienti erano in trattamento betabloccante).

In considerazioni dei limiti metodologici dello studio, i dati favorevoli sulla sopravvivenza vanno accolti con prudenza, in attesa di studi ad hoc.

Purtroppo, sia nell'esperienza europea che nella metanalisi non sono stati individuati fattori predittivi di miglioramento o di migliore prognosi durante il programma ria-



abilitativo¹⁸⁻²¹. In considerazione dell'elevato costo sanitario in termini di strutture e personale coinvolto, sarebbe molto importante l'individuazione dei sottogruppi di pazienti che maggiormente potrebbero trarre beneficio da un programma di training fisico.

Sebbene l'esercizio fisico possa essere un fattore scatenante l'infarto miocardico e correli con un rischio aumentato di morte improvvisa nei pazienti con malattia cardiovascolare, i programmi testati negli studi pubblicati si sono dimostrati sicuri, essendo basso il numero di eventi avversi legati all'attività fisica¹².

Va sottolineato peraltro che i criteri di arruolamento escludono i sottogruppi di pazienti a più elevato rischio, quali coloro con ischemia inducibile, anamnesi positiva per disturbi del ritmo, pesanti comorbidità²⁴. In tal senso resta insostituibile un'attenta valutazione del rischio sul singolo paziente.

Aspetti pratici

Volendo tradurre in pratica clinica i dati derivanti dai numerosi (e talora discordanti) studi pubblicati, è necessario riflettere su alcuni aspetti, sottolineati da due recenti review sull'argomento¹²⁻¹⁶.

Escludendo i pazienti con malattia valvolare rilevante dal punto di vista emodinamico ed i pazienti con angina severa, sostanzialmente tutti i pazienti con scompenso cardiaco secondario a deficit contrattile del ventricolo sinistro possono beneficiare di un programma di training fisico di lunga durata, se clinicamente stabili ed in terapia ottimizzata da almeno un mese¹⁶ (Fig. 1).

A tale proposito va rilevata l'assenza di esperienze cliniche in pazienti con scompenso cardiaco su base diastolica¹². Inoltre è più probabile una favorevole risposta in termini di incremento della tolleranza allo sforzo e di riduzione della concentrazione plasmatica di epinefrina nei pazienti non affetti da cardiopatia ischemica rispetto ai pazienti con coronaropatia nota¹⁶.

In questi ultimi è da valutare l'opportunità di un'eventuale rivascolarizzazione prima di intraprendere il pro-

gramma riabilitativo. In assenza di un protocollo standardizzato, il training fisico andrà programmato sulla base delle "facilities" disponibili localmente, considerando opportuno l'impiego basale di un test cardiopolmonare per la valutazione della VO_2 di picco, in base alla quale programmare l'intensità dello sforzo (70-80%). Il programma dovrebbe prevedere un'attività intraospedaliera con stretto controllo sanitario, eventualmente seguita a lungo termine da un programma domiciliare, purché debitamente sorvegliato con visite e contatti frequenti per un doveroso controllo clinico e rinforzo della compliance del paziente, punto essenziale per l'efficacia della

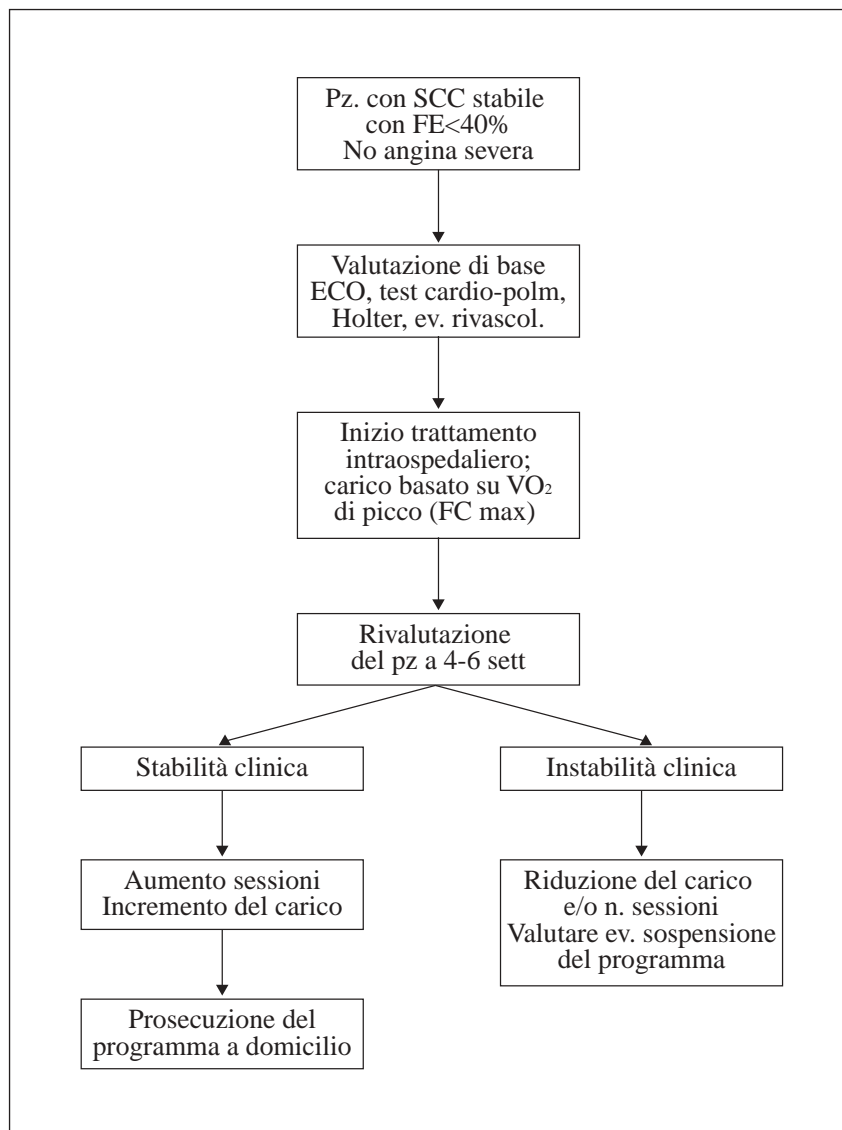


Fig. 1

strategia terapeutica.

L'opportunità di consentire l'esercizio a domicilio va valutato caso per caso, con particolare riferimento ai pazienti più complessi (classe NYHA avanzata, comorbidità, malattia coronarica non corretta) e a coloro con anamnesi positiva per disturbi del ritmo.

Al fine di ottenere una efficace distribuzione delle risorse, un programma di training dovrebbe prevedere una



valutazione intermedia di efficacia della strategia adottata, per una eventuale modulazione personalizzata del programma stesso.

Sebbene non sia chiaro per quanto tempo protrarre il training riabilitativo, questo va pianificato per lungo tempo, inducendo nel paziente la necessità di modificare in tal senso il proprio stile di vita.

In conclusione, non appare azzardato affermare che l'analisi dei dati attualmente disponibili in letteratura lasci più problemi aperti di quanti ne riesca a risolvere (Tab. 2).

Pur in considerazioni di tali aspetti ed in attesa di dati definitivi derivanti da studi su larga scala già programmati (HF-ACTION trial in Nord-America), un programma di training fisico può essere un'interessante strategia complementare alle terapie farmacologiche consolidate per un più adeguato controllo dei sintomi nei pazienti con scompenso cardiaco.

Bibliografia essenziale

- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6.
- Narang R, Swedberg K, Cleland JGF. What is the ideal study design for evaluation of treatment for heart failure? Insight from trials assessing the effect of ACE inhibitors on exercise capacity. *Eur Heart J* 1996;17:120-34.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J med* 1991;325:303-10.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
- CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study CIBIS II: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR-XL in chronic heart failure: metoprolol CR-XL randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-6.
- Gullestad L, Manhenke C, Aarsland T, et al. Effect of metoprolol CR-XL on exercise tolerance in chronic heart failure - a sub-

study to the MERIT-HF trial. *Eur Heart Fail* 2001;3:463-8.

- Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. Differential effects of β -blockers in patients with heart failure. *Circulation* 2000;102:546-551.
- Di Lenarda A, Sabbadini G, Salvatore L, et al. Long-term effects of carvedilol in idiopathic dilated cardiomyopathy with persistent left ventricular dysfunction despite chronic metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1926-34.
- Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure. A statement from American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation and prevention. *Circulation* 2003;107:1210-1225.
- Hambrecht R, Gielen S, Linke, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. *JAMA* 2000;283:3095-101.
- Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial functioning in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996;93:210-14.
- Piepoli M, Clark AL, Volterrani M. Contribution of muscle afferent to hemodynamic, autonomic, and ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation* 1996;93:940-52.
- Smart N, Zhi YF, Marwick T. A practical guide to exercise training for heart failure patients. *J Card Fail* 2003;9:49-58.
- McKelvie RS, Teo KK, Roberts R, et al. Effects of exercise training in patients with heart failure. The Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002;144:23-30.
- European Heart Failure Training Group. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Procol and patients factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. *Eur Heart J* 1998;19:466-75.
- Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-82.
- Van den Berg-Emons R, Balk A, Bussmann H, Stam HH. Does aerobic training lead a more active lifestyle and improved quality of life in patients with chronic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2004;6:95-100.
- Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-786.
- Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766-775.
- ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Online First bmj.com*.
- Meyer K. Exercise training in chronic heart failure: is really safe? *Eur Heart J* 1999;20:851-53.

Problemi aperti riguardanti il trattamento con programmi riabilitativi dei pazienti con scompenso cardiaco

- Criteri non uniformi di selezione dei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra da avviare a programmi riabilitativi
- Mancanza di dati relativi a pazienti con diversi modelli fisiopatologici di scompenso cardiaco (SC diastolico, cpt. valvolare)
- Diversità nei protocolli operativi impiegati negli studi pubblicati
- Risultati non sempre concordi nei diversi studi in termini di qualità della vita, tolleranza allo sforzo e sopravvivenza
- Assenza di fattori (clinici, di funzione ventricolare, ecc.) predittivi di miglioramento durante programma riabilitativo
- Numero limitato di pazienti arruolati in studi randomizzati

Tab. 2