

Metodologia della prova da sforzo nel paziente con scompenso. Test massimale e test sottomassimale

Pompilio Faggiano, Anna Gualeni

Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Orsola-Fatebenefratelli, Brescia

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 313-319)

Ricevuto il 30 novembre
1999; accettato il 30
gennaio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Pompilio Faggiano

Via S. Antonio, 6
25133 Brescia

La riduzione della capacità funzionale è una delle principali manifestazioni cliniche dei pazienti con scompenso cardiaco cronico. Sebbene la valutazione dei sintomi lamentati dal paziente, ed in particolare del livello di attività fisica che determina la comparsa di dispnea o astenia, venga generalmente utilizzata per quantificare l'entità di tale riduzione e venga espressa con la ben nota classificazione della New York Heart Association (NYHA), l'inevitabile soggettività nella descrizione del disturbo da parte del paziente esaminato e l'altrettanto soggettiva interpretazione da parte del medico limitano l'accuratezza di questo approccio per una valutazione oggettiva della capacità funzionale. Infatti, mentre risulta in genere relativamente facile identificare i pazienti nelle classi funzionali NYHA *estreme*, I (pazienti completamente asintomatici) e IV (pazienti sintomatici a riposo), diventa spesso difficile distinguere correttamente le classi *intermedie* (II e III), che includono la maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco cronico con variabile riduzione della tolleranza allo sforzo fisico, ed in cui anche le decisioni terapeutiche e le implicazioni prognostiche sono più controverse.

Per queste ragioni, il test da sforzo si è ampiamente diffuso in questi anni nell'iter diagnostico e valutativo del paziente con scompenso cardiaco cronico. In particolare, in letteratura sono stati proposti ed utilizzati numerosi metodi e protocolli di valutazione della capacità funzionale che prevedono l'esecuzione di un'attività fisica; ognuno di questi approcci presenta vantaggi e limiti, solo pochi, tuttavia, vengono attualmente adottati nella pratica clinica.

Definizioni e differenze

Innanzitutto, una prima chiara distinzione va fatta tra test di tipo *massimale* e di tipo *sottomassimale*. Il primo, per essere definito tale, richiede che il paziente consegua durante l'esercizio fisico la massima variazione possibile sia degli adattamenti cardio-circolatori (in particolare intesi come incremento della portata cardiaca) sia di quelli metabolici (cioè dell'estrazione di ossigeno da parte dei tessuti, generalmente indicata come differenza artero-venosa di ossigeno). Questi due parametri, la portata cardiaca e la differenza artero-venosa di ossigeno all'acme di uno sforzo effettuato con carichi di lavoro progressivamente crescenti ed interrotto per la comparsa di sintomi quali fatica muscolare o dispnea (e non per altre limitazioni, quali ad esempio ischemia miocardica o dolori alle articolazioni coinvolte nello sforzo stesso), sono i determinanti del cosiddetto massimo consumo di ossigeno (VO_2 max). Il VO_2 max, definito come il valore di VO_2 che raggiunge un *plateau* e rimane stabile nonostante un ulteriore incremento del carico di lavoro durante un esercizio fisico di tipo incrementale (Fig. 1), è un parametro ben noto in fisiologia in quanto è un indice obiettivo e riproducibile della capacità funzionale del singolo individuo¹. Tuttavia, i pazienti affetti da cardiopatia, e soprattutto quelli sintomatici per scompenso cardiaco, riescono raramente ad effettuare uno sforzo massimale e a sostenerlo per più di pochi secondi, rendendo difficoltosa o impossibile la misura della massima capacità funzionale. Inoltre, un esercizio massimale è poco gradito a questi pazienti, generalmente poco avvezzi a sforzi fisici intensi

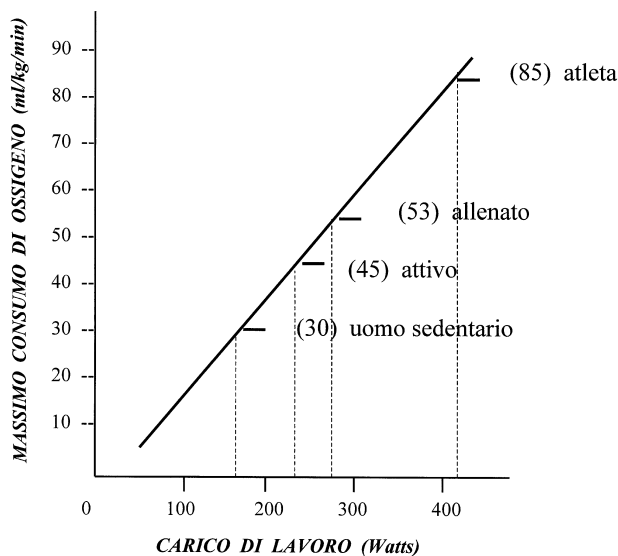


Figura 1. Valori di massimo consumo di ossigeno in soggetti adulti normali. È evidente la relazione lineare tra consumo di ossigeno e carico di lavoro durante sforzo incrementale. Il consumo di ossigeno raggiunge un plateau nonostante un ulteriore aumento del carico di lavoro; questo plateau rappresenta la base per la determinazione obiettiva della massima capacità funzionale. Da Lowell¹, modificata.

e condizionati dalla paura di complicanze gravi, sebbene la letteratura sia abbastanza rassicurante in questo senso². Infine, lo sforzo massimale ha mostrato una scarsa relazione con le attività fisiche svolte quotidianamente da questi pazienti, che sono generalmente di breve durata, di modesta intensità e ripetute dopo brevi intervalli di tempo³. Queste considerazioni (ed altre di ordine metodologico che verranno discusse successivamente) hanno stimolato negli ultimi anni l'introduzione di test da sforzo differenti, il cui obiettivo non sia di misurare la massima capacità fisica, ma di valutare la risposta individuale ad un esercizio di intensità inferiore, e pertanto definito *sottomassimale*. Nel corso di queste prove si utilizza generalmente o un carico di lavoro predeterminato e costante nel tempo^{4,5}, oppure una durata di tempo fissa in cui svolgere una specifica attività fisica^{6,7}. Sebbene per alcuni di questi test venga riportata in letteratura una scarsa riproducibilità, essi vengono attualmente proposti ed utilizzati ampiamente per la valutazione dell'efficacia della terapia (farmacologica e non) e per la stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco cronico.

Test massimale

Treadmill o cicloergometro. Il test da sforzo massimale può essere effettuato su treadmill o su cicloergometro. Rispetto al tappeto rotante il cicloergometro (più diffuso in Europa e soprattutto in Italia) consente di effettuare lo sforzo sia in posizione seduta che in posizione supina, quest'ultima particolarmente utilizzata quando si vogliono impiegare durante l'esercizio fisico

tecniche di medicina nucleare per valutare le variazioni dei volumi ventricolari durante esercizio; la posizione seduta su cyclette consente, grazie ad una minore mobilità del tronco, una maggiore stabilità della traccia elettrocardiografica ed una misura più accurata della pressione sistemica con metodo sfigmomanometrico e, soprattutto, consente di effettuare agevolmente un monitoraggio invasivo con catetere di Swan-Ganz per valutare il comportamento emodinamico durante esercizio, laddove ritenuto opportuno. Lo studio della risposta emodinamica allo sforzo, infatti, può fornire informazioni sia sul piano fisiopatologico, utili alla comprensione dei meccanismi responsabili dei sintomi, sia sul piano clinico, in quanto consentono di valutare la riserva cardiovascolare e contribuiscono alla stratificazione prognostica del singolo paziente.

D'altra parte, il test da sforzo su treadmill (molto diffuso in Nord America) risulta generalmente in un livello significativamente più elevato di VO_2 max (approssimativamente 10-15%), verosimilmente come conseguenza del contemporaneo coinvolgimento di un numero maggiore di gruppi muscolari, rispetto al test su cicloergometro⁸. Alla luce di questi dati il test al treadmill è considerato il più idoneo per la valutazione della capacità funzionale; inoltre sulla base di una recente revisione della letteratura esso sembra offrire dei vantaggi, rispetto al cicloergometro, anche per valutare la risposta alla terapia nei pazienti con scompenso cardiaco⁹. È tuttavia da sottolineare che numerosi studi hanno documentato che il significato prognostico di un determinato livello di compromissione della capacità funzionale (generalmente espressa come VO_2 picco) è simile, indipendentemente dal metodo utilizzato, treadmill o cicloergometro¹⁰.

Modalità di incremento del carico di lavoro. Per misurare la capacità funzionale con un test massimale sono disponibili vari protocolli che si distinguono tra loro essenzialmente per le differenti modalità di incremento dell'intensità dell'esercizio fisico, ossia del carico di lavoro (Fig. 2). È stato dimostrato in soggetti sani che il VO_2 max (misurato o predetto dal lavoro massimo effettuato) è più elevato quando si utilizzino incrementi intermedi del carico, in modo da evitare test ergometrici di durata troppo prolungata (come può avvenire con piccoli incrementi) o troppo breve, come può invece avvenire con grossi incrementi di carico ad intervalli di tempo ravvicinati¹¹. Inoltre, i pazienti con scompenso cardiaco sottoposti a test da sforzo in cui si utilizzi un lento incremento del carico (*slow test*) di solito terminano l'esercizio fisico per sensazione di affaticamento muscolare, in particolare a livello degli arti inferiori (oltre che perché annoiati da un esame troppo lungo), mentre in caso di rapido incremento del carico (*fast test*) si fermano per la comparsa di dispnea, anche se la risposta emodinamica allo sforzo è simile tra i due test¹². Sulla base di questi dati la durata ottimale di un test per la valutazione della capacità funzionale è considerata di circa 10-12 min¹¹⁻¹³;

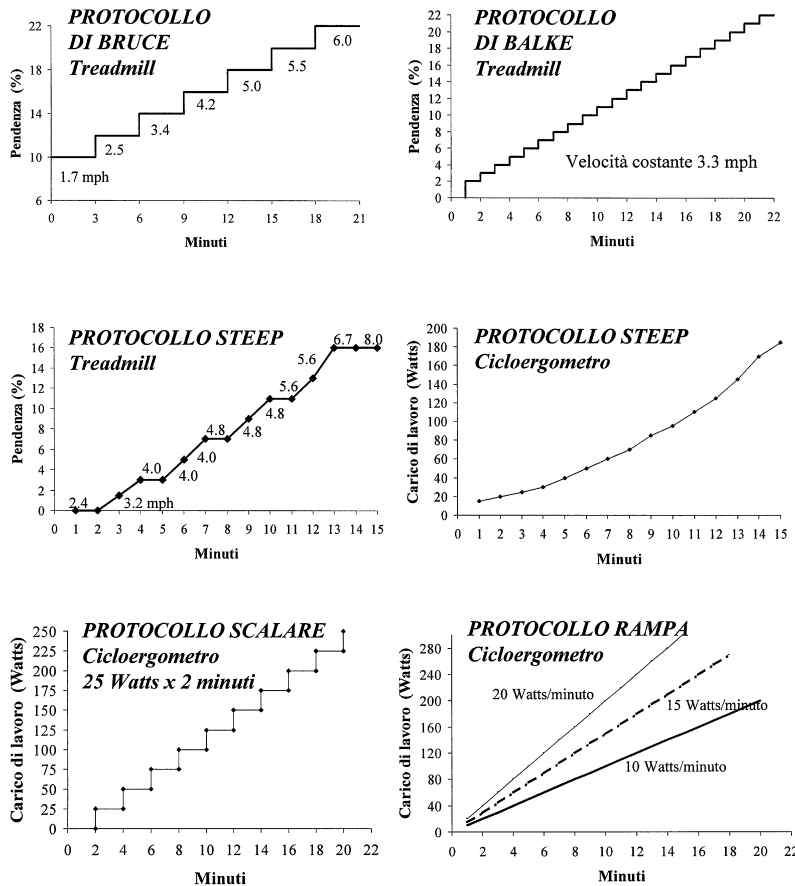


Figura 2. Rappresentazione grafica di differenti modalità di incremento del carico di lavoro su treadmill o cicloergometro, utilizzate in pazienti con scompenso cardiaco. Vedi testo per i dettagli.

perché ciò sia possibile si raccomanda generalmente di individualizzare l'incremento progressivo del carico sulla base di alcune caratteristiche, generali e cliniche, del soggetto in esame¹⁴. Recentemente è stato proposto un metodo caratterizzato da incrementi esponenziali piuttosto che lineari del carico di lavoro (*STEEP*); in questo modo sarebbe possibile valutare la tolleranza allo sforzo di soggetti con gradi molto differenti di capacità funzionale (dall'atleta allenato allo scompenso grave), utilizzando un unico protocollo, applicabile sia al treadmill che alla cyclette, in base al quale la durata massima del test è di 15 min^{15,16}. Un metodo attualmente molto diffuso, in particolare nei pazienti con scompenso cardiaco, è quello della *rampa*, caratterizzato da un costante e continuo incremento del carico di lavoro applicato alla strumentazione utilizzata per il test¹³. Con il metodo della rampa si evitano le repentine variazioni di reclutamento delle unità motorie neuromuscolari e le conseguenti repentine alterazioni metaboliche proprie dei test di tipo incrementale. Inoltre la relazione tra incremento del carico e VO_2 utilizzando il metodo della rampa è lineare, con alto grado di correlazione¹⁷, per cui la predizione del VO_2 max dal lavoro massimo effettuato è più accurata rispetto a quella ottenuta con altri metodi e dovrebbe pertanto essere preferita quando il monitoraggio dei gas respiratori non è disponibile¹³.

Test sottomassimale

A carico costante. Inizialmente utilizzati in fisiologia per lo studio degli adattamenti cardiovascolari e respiratori all'esercizio fisico nel soggetto sano, vari protocolli basati su carichi di lavoro costanti sono stati anche proposti per la valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco; tra i tanti proposti ricordiamo il test dei 4 o dei 6 min a 50 W su cyclette, il test di 6 min al carico corrispondente al 60% del VO_2 picco, 10 min a 25 W, 10 min su treadmill con pendenza 5% e velocità 2.7 km/ora, ecc. L'applicazione di un carico di lavoro inferiore a quello massimo raggiungibile dal singolo individuo e stabile per un certo periodo di tempo, infatti, sembra in grado di riprodurre in modo abbastanza fedele le attività abituali dei pazienti, quali la deambulazione o l'uso della bicicletta. Uno dei parametri che nel caso del test sottomassimale a carico costante viene generalmente valutato è la durata di esercizio tollerata dal paziente. Per utilizzare questa misura nella stratificazione funzionale del paziente o nella valutazione dell'efficacia della terapia diventa critica la scelta corretta del carico di lavoro da utilizzare: con un carico di lavoro troppo basso, ben al di sotto della soglia anaerobica, lo sforzo può essere tollerato anche per lunghi periodi di tempo. D'altra parte un carico di lavoro troppo ele-

vato può comportare uno sforzo di entità non inferiore ad un esercizio di tipo massimale. Pertanto, quando si voglia utilizzare il test a carico costante per identificare eventuali variazioni della capacità funzionale si dovrebbe utilizzare un carico di lavoro appena al di sopra della soglia anaerobica. Un paziente con scompenso cardiaco generalmente tollera uno sforzo di questo tipo per pochi minuti; un eventuale incremento della capacità funzionale indotto da una specifica terapia dovrebbe far sì che lo stesso carico si ponga al di sotto della soglia anaerobica e quindi possa essere sostenuto per un periodo di tempo più lungo. Utilizzando il test a carico costante è stato recentemente dimostrato che la terapia con betabloccanti è in grado di migliorare la tolleranza allo sforzo, intesa come durata di un test sottomassimale, mentre lascia immutati i parametri massimali, quali il VO_2 picco¹⁸. Questo approccio richiede in ogni caso l'esecuzione di un test di tipo massimale per l'identificazione della soglia anaerobica ed alcuni test in condizioni di base per identificare il carico di lavoro ottimale da utilizzare nel singolo paziente. Questi aspetti rendono difficilmente proponibile il test a carico costante in studi multicentrici di efficacia di nuovi approcci terapeutici e spiegano almeno in parte alcuni risultati insoddisfacenti riportati¹⁹.

Il test sottomassimale a carico costante può fornire, anche nei pazienti con scompenso cardiaco cronico come già nel normale e nell'atleta, informazioni sulla fisiopatologia dell'esercizio, con conseguenti implicazioni di rilevanza clinica. Innanzitutto, se effettuato con contemporaneo monitoraggio dei gas respiratori, consente di misurare la soglia anaerobica²⁰ e di studiare la cinetica dell'ossigeno sia all'inizio (deficit di O_2) che al termine e dopo lo sforzo (debito di O_2)^{21,22}. In particolare, è stato dimostrato un rallentamento della cinetica dell'ossigeno nella fase di recupero, che è correlato con la capacità funzionale; è stato ipotizzato che un paziente con scompenso cardiaco possa trascorrere una parte maggiore del suo tempo, rispetto al soggetto normale, a recuperare da sforzi anche di breve durata e modesta intensità, così da iniziare lo sforzo successivo da una condizione non completamente *basale*²². Ciò potrebbe contribuire alla sintomatologia persistente di questi pazienti, in particolare alla sensazione di astenia. Inoltre il monitoraggio emodinamico con catetere di Swan-Ganz ha permesso di documentare che nei pazienti con scompenso cardiaco di grado severo un esercizio fisico a carico di lavoro moderato (a livello della soglia anaerobica, corrispondente a circa il 60% del massimo carico di lavoro) è in grado di indurre dopo pochi minuti un rilevante aumento delle pressioni nel circolo polmonare, fino a raggiungere valori simili a quelli osservati durante test massimale⁵. In studi sia sull'animale da esperimento che nell'uomo, tali elevati livelli pressori, se persistenti, sono risultati in grado di determinare alterazioni strutturali dei vasi polmonari e della barriera alveolo-capillare (e quindi della funzione polmonare), o di accentuare anomalie preesistenti²³. Dal momento

che lo sforzo sottomassimale a carico costante è una delle modalità di allenamento più largamente utilizzate nei programmi di training fisico per i pazienti con scompenso cardiaco, la conoscenza del profilo emodinamico durante sforzo può essere utile in alcuni casi nella selezione del carico di lavoro da impiegare²⁴.

Test al treadmill per 12 o 9 min (*self-powered*). Questo test consiste nel misurare la *massima* distanza percorsa nel periodo di tempo prefissato (generalmente 9 min) su un treadmill regolato con una pendenza fissa di 7° ed in cui la velocità di scorrimento del tappeto rotante è determinata dal paziente stesso (*self-powered* appunto) che sceglie e modifica la sua andatura durante l'esame in base alla valutazione soggettiva del suo stato; al paziente è concesso di fermarsi in qualunque momento lo ritenga necessario e ripartire appena lo ritenga possibile²⁵⁻²⁷. Questo test ha permesso di distinguere pazienti con scompenso cardiaco con differenti gradi di limitazione funzionale; in uno studio è stato anche riportato un aumento della distanza percorsa dopo ottimizzazione della terapia farmacologica, indicativo di un miglioramento clinico non identificabile con le variazioni riportate dei sintomi e del peso corporeo²⁸. La distanza percorsa in 9 min, inoltre, ha mostrato un buon livello di riproducibilità (coefficiente di variazione circa 4%) ed una relazione statisticamente significativa con la capacità funzionale espressa come VO_2 picco con un elevato valore di correlazione^{26,27}. È stato tuttavia dimostrato che il VO_2 rilevato al termine del test è sostanzialmente sovrapponibile ($95 \pm 5\%$) al VO_2 misurato al picco dello sforzo massimale²⁷. Questo test deve pertanto essere considerato più un indice della capacità funzionale massimale che di quella sottomassimale²⁷.

Test del cammino per 6 min. Il test del cammino è stato proposto circa 15 anni fa nella valutazione funzionale dei pazienti con malattie croniche invalidanti come le broncopneumopatie e lo scompenso cardiaco²⁹⁻³¹. Per la sua semplicità e rapidità di esecuzione, il bassissimo costo e l'ottima tollerabilità da parte dei pazienti esso è largamente diffuso, soprattutto in Nord America, ed è stato recentemente utilizzato anche in trial multicentrici sia per la stratificazione prognostica che per la valutazione dell'efficacia di nuovi agenti terapeutici^{32,33}. Il test consiste nel misurare la *massima* distanza che il paziente è in grado di percorrere camminando (è proibito correre) nell'intervallo di tempo di 6 min. È stato riportato un progressivo aumento della distanza percorsa dal singolo paziente ripetendo più volte il test del cammino a breve distanza di tempo (l'aumento è particolarmente evidente e statisticamente significativo tra la prima e la seconda prova) e a seconda che il paziente venga o meno incoraggiato nel corso della prova³⁴. Ne deriva una ridotta riproducibilità che potrebbe limitare l'utilizzo di questo test nella valutazione seriata della capacità funzionale e degli effetti della terapia³⁵. Viene pertanto da più parti raccomandato di effettuare il test del cammino

secondo un protocollo standardizzato: il paziente dovrebbe deambulare il più velocemente possibile lungo un corridoio libero da ostacoli, lungo almeno 20 m, indossando un abbigliamento comodo, ed è autorizzato a fermarsi tutte le volte che lo ritenga necessario (il numero di interruzioni viene misurato). Il supervisore del test, generalmente un medico o un fisioterapista, dovrebbe indicare il tempo ogni 2 min ed incoraggiare, sempre allo stesso modo (esempio: “continui così”, “non rallenti”), il paziente ogni 30 s (peraltro alcuni autori preferiscono effettuare il test senza incoraggiamento); al termine dell’esame il paziente dovrebbe essere interrogato riguardo alla comparsa di eventuali sintomi. Non sono stati riportati eventi indesiderati per cui non è ritenuto necessario un monitoraggio elettrocardiografico nel corso del test; la rilevazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca prima ed al termine dell’esame può fornire indicazioni indirette dell’impegno emodinamico del test nel singolo paziente. Per quanto riguarda l’interpretazione dei risultati, in considerazione dell’aumento della distanza percorsa in test ripetuti, citato in precedenza, viene generalmente consigliato di effettuare almeno un test preliminare di familiarizzazione con la procedura, utilizzando quindi nella valutazione clinica i risultati dei test successivi. Sulla base dei dati di riproducibilità riportati in letteratura, alcuni autori suggeriscono di considerare come indicativa di una reale variazione, indotta dalla terapia o dalla progressione della malattia, un aumento o una diminuzione della distanza percorsa di almeno il 10% tra due test consecutivi³⁵. Inoltre, negli studi di valutazione dell’efficacia della terapia viene suggerito, per ridurre il problema della variabilità, di utilizzare la media della distanza percorsa in due esami effettuati lo stesso giorno, sia prima che al termine della terapia stessa³⁶.

In pazienti con scompenso cardiaco cronico di varia gravità la distanza percorsa durante il test del cammino per 6 min ha mostrato una relazione statisticamente significativa con la massima capacità funzionale, espressa come VO_2 picco di un test da sforzo limitato dai sintomi, con valori di r variabili tra 0.63 e 0.88³⁷⁻³⁹; il test del cammino può pertanto essere utilizzato per predire, con buona approssimazione, il VO_2 picco. Recentemente è stato possibile misurare, utilizzando dei sistemi portatili di monitoraggio dei gas respiratori, il VO_2 durante test del cammino. Ne è risultata l’interessante informazione che il VO_2 al termine del test del cammino è generalmente solo di poco inferiore (10-15%) al VO_2 picco di un test da sforzo massimale e addirittura in alcuni pazienti può essere uguale o lievemente superiore^{37,39,40}; inoltre, la maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco durante test del cammino mostra un quoziente respiratorio > 1 , cioè lavora al di sopra della soglia anaerobica³⁹. Sulla base di questi dati è anche stata messa in dubbio l’adeguatezza del test del cammino come misura della capacità sottomassimale, mentre esso sembra rappresentare piuttosto un test di tipo massimale⁴⁰. Il test del cammino sembra comunque

meglio accettato da parte dei pazienti con scompenso cardiaco, rispetto ad uno sforzo limitato dai sintomi (cioè il classico test massimale), e può essere proposto anche a quelli che non sono in grado, oppure non desiderano, effettuare un test massimale su treadmill o al cicloergometro.

La distanza percorsa durante test del cammino, oltre a presentare una moderata correlazione con la classe funzionale NYHA (sebbene una sovrapposizione di risultati sembra essere presente per i pazienti in II e III classe) e con le misure di qualità di vita^{30-32,41,42}, è risultata anche un indicatore prognostico indipendente^{32,38,43}. Dai dati del SOLVD è infatti emersa una relazione inversa tra distanza percorsa e mortalità e morbilità³²: in un periodo di follow-up medio di circa 8 mesi, i pazienti in grado di camminare durante il test meno di 300 m, presentavano, rispetto a quelli che riuscivano a camminare più di 450 m, un rischio circa 4 volte maggiore di morte e 14 volte maggiore di ospedalizzazione per scompenso. La capacità predittiva del test del cammino rimaneva anche dopo aver considerato numerose altre variabili cliniche in un modello di regressione logistica *stepwise*³². In un altro studio effettuato su pazienti con scompenso cardiaco avanzato una distanza percorsa durante test del cammino < 300 m è risultata predittiva a breve termine (6 mesi) degli end-point combinati, mortalità ed ospedalizzazione per deterioramento clinico necessitante terapia con inotropi in infusione o assistenza meccanica³⁸; comunque il potere predittivo del test del cammino è risultato inferiore a quello del VO_2 picco sia in questo studio³⁸ che in un altro pubblicato recentemente⁴³.

Infine studi recenti hanno documentato la capacità del test del cammino di dimostrare gli eventuali effetti indotti sulla capacità funzionale da vari approcci terapeutici (Fig. 3), quali il training fisico⁴⁴, l’ottimizzazione della terapia medica convenzionale (con vasodilatatori e diuretici) alle dosi massime tollerate⁴⁵ e la terapia con betabloccante⁴⁶.

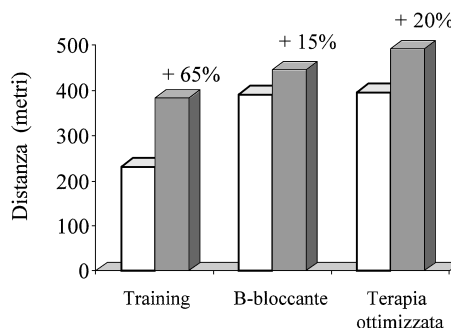


Figura 3. Effetti di alcuni interventi terapeutici sulla distanza percorsa durante test del cammino per 6 min in pazienti con scompenso cardiaco. Le colonne chiare indicano la distanza percorsa in condizioni di base e le colonne scure la distanza percorsa dopo alcune settimane di trattamento. Rispettivamente, a sinistra vengono presentati gli effetti del training fisico (da Meyer et al.⁴⁴), al centro gli effetti del betabloccante carvedilolo (da Krum et al.⁴⁶) e a destra gli effetti della terapia ottimizzata con vasodilatatori e diuretici (da Gualeni et al.⁴⁵). Tutte le variazioni rispetto al basale sono statisticamente significative. Vedi testo per i dettagli.

Bibliografia

1. Lowell LB. Central circulatory adjustments to dynamic exercise. In: Lowell LB, ed. Human cardiovascular control. New York, NY: Oxford University Press, 1993: 162-203.
2. Tristani FE, Hughes CV, Archibald DG, et al. Safety of graded symptom-limited exercise testing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1987; 76 (Suppl VI): 54-8.
3. Oka RK, Stotts NA, Dae MW, Haskell WL, Gortner SR. Daily physical activity levels in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71: 921-5.
4. Belardinelli R, Zhang YY, Wassermann K, Purcaro A, Agostoni PG. A four-minute submaximal constant work rate exercise test to assess cardiovascular functional class in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1210-4.
5. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Giordano A. Hemodynamic profile of submaximal constant workload exercise in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 437-42.
6. Bittner V. Six-minute walk test in patients with cardiac dysfunction. *Cardiologia* 1997; 42: 897-902.
7. Morales FJ, Martinez A, Mendez M, et al. A shuttle walk test for assessment of functional capacity in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 291-8.
8. Page E, Cohen-Solal A, Jondeau G, et al. Comparison of treadmill and bicycle exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 1994; 106: 1002-6.
9. Narang R, Swedberg K, Cleland JGF. What is the ideal study design for evaluation of treatment for heart failure? Insights from trials assessing the effect of ACE inhibitors on exercise capacity. *Eur Heart J* 1996; 17: 120-34.
10. Balady GJ, Pina IL. Exercise and heart failure. New York, NY: Futura Publishing, 1997.
11. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1558-64.
12. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, Poole-Wilson PA. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986; 55: 439-45.
13. Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1334-42.
14. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
15. Northridge DB, Grant S, Ford I, et al. Novel exercise protocol suitable for use on a treadmill or a bicycle ergometer. *Br Heart J* 1990; 64: 313-6.
16. Riley M, Northridge DB, Henderson E, Stanford CF, Nicholls DP, Dargie HJ. The use of an exponential protocol for bicycle and treadmill exercise testing in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1992; 13: 1363-7.
17. Whipp BJ, Davis JA, Torres F, Wasserman K. A test to determine parameters of aerobic function during exercise. *J Appl Physiol* 1981; 50: 217-21.
18. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of acute and chronic carvedilol administration on the resting and exercise hemodynamics, clinical conditions and exercise capacity of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-87.
19. Ziesche S, Cobb FR, Cohn JN, Johnson G, Tristani F, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Hydralazine and isosorbide dinitrate combination improves exercise tolerance in heart failure. Results from V-HeFT I and V-HeFT II. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VI56-VI64.
20. Koike A, Yajima T, Kano H, Kayama Y, Marumo F, Hiroe M. Relation between oxygen uptake and carbon dioxide output during constant work rate exercise in patients with mild congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 77: 602-5.
21. Koike A, Yajima T, Adachi H, et al. Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 91: 1719-24.
22. Picozzi NM, Clark AL, Lindsay KA, McCann GP, Hillis WS. Responses to constant work exercise in patients with chronic heart failure. *Heart* 1999; 82: 482-5.
23. West JB, Mathieu-Costello O. Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation* 1995; 92: 622-8.
24. Demopoulos L, Bijou L, Fergus I. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 595-602.
25. Parameshwar J, Dambrink J, Sparrow J, et al. A new exercise test for heart failure: use of a self-powered treadmill. *Br Heart J* 1989; 61: 421-5.
26. Sparrow J, Parameshwar J, Poole-Wilson PA. Assessment of functional capacity in chronic heart failure: time-limited exercise on a self-powered treadmill. *Br Heart J* 1994; 71: 391-4.
27. Yamani MH, Wells L, Massie B. Relation of the nine-minute self-powered treadmill test to maximal exercise capacity and muscle function in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 788-92.
28. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J, et al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996; 2: 133-9.
29. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman L, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chron Dis* 1985; 6: 517-24.
30. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson P, et al. The six-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919-23.
31. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ* 1986; 292: 653-5.
32. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al, for the SOLVD Investigators. Prediction of mortality and mortality with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702-7.
33. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein J, et al, for the PRECISE Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial. *Circulation* 1996; 94: 2793-9.
34. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39: 818-22.
35. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, et al. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1497-500.
36. Yusuf S, Tsuyuki R. Using exercise endpoints in heart failure trials: design considerations. *Eur Heart J* 1996; 17: 4-6.
37. Riley M, McParland J, Stanford CF, Nicholls DP. Oxygen consumption during corridor walking test in chronic cardiac failure. *Eur Heart J* 1992; 13: 789-93.
38. Cahalin L, Mathier M, Semigran M, Dec W, DiSalvo T. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110: 325-32.
39. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Lavatelli A, Giordano A. Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking

- test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. *Am Heart J* 1997; 134: 203-6.
40. Foray A, Williams D, Reemtsma K, Oz M, Mancini D. Assessment of submaximal exercise capacity in patients with left ventricular assist devices. *Circulation* 1996; 94 (Suppl II): 222-6.
 41. Dracup K, Walden JA, Stevenson LW, Brecht ML. Quality of life in patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (Part 1): 273-9.
 42. Gorkin L, Norvell NK, Rosen R, et al, for the SOLVD Investigators. Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the Studies of Left Ventricular Dysfunction Trial Quality of Life substudy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1069-73.
 43. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walking test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J* 1998; 136: 449-57.
 44. Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, et al. Effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1997; 133: 447-53.
 45. Gualeni A, D'Aloia A, Gentilini A, Pagani M, Giordano A, Faggiano P. Effects of maximally tolerated oral therapy on the six-minute walking tests in patients with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1370-2.
 46. Krum H, Sackner-Bernstein J, Goldsmith R, Kukun M, Schwartz B, Penn J. Double-blind, placebo controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-506.