- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.71.146 Mon, 06 May 2024, 11:16:55

Rassegne

Interazione tra training fisico e terapia farmacologica nella prevenzione del rimodellamento ventricolare nel paziente con disfunzione ventricolare sinistra

Stefano Urbinati, Francesco Pergolini, Gabriello Marchetti, Giuseppe Pinelli

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Bellaria, Bologna

Key words:
Carvedilol; Exercise training; Heart failure; Left ventricular dysfunction; Ventricular remodeling.

Exercise training is a recommended treatment for chronic heart failure. So far, randomized clinical trials showed that exercise training can improve peak oxygen consumption and reduce neurohormonal and adrenergic activation, nevertheless, the effect on left ventricular remodeling is still controversial.

The present study reviewed the randomized clinical trials that investigated the effects of exercise training on left ventricular remodeling. After a first study that showed a worsening of left ventricular function, the following studies showed a neutral effect, and finally, the ELVD-CHF study showed both a reduction in left ventricular dilation and an improvement of ejection fraction. These different results could be explained by the pharmacological treatment before exercise training: in the first study patients did not assume ACE-inhibitors, in the following studies most patients assumed ACE-inhibitors and, finally, in ELVD-CHF, patients assumed ACE-inhibitors and about one fifth of them were on beta-blockers too.

In conclusion, exercise training may improve peak oxygen consumption and reduce neurohormonal and adrenergic activation in patients with chronic heart failure. Further studies are necessary to assess if exercise training, associated with ACE-inhibitors and beta-blockers, can reverse or prevent left ventricular remodeling.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (12): 1545-1552)

Ricevuto il 9 maggio 2000; accettato il 25 maggio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Urbinati

Unità Operativa di Cardiologia Ospedale Bellaria Via Altura, 3 40139 Bologna E-mail: stefano.urbinati @ausl.bologna.it

Introduzione

Il training fisico è stato proposto ed utilizzato nel trattamento non farmacologico dello scompenso cardiaco da circa 15 anni, malgrado solo recentemente sia stato riconosciuto come un vero e proprio strumento terapeutico[1] e sia entrato a far parte delle raccomandazioni delle principali Società Cardiologiche internazionali[2,3]. I numerosi studi controllati pubblicati finora in letteratura, malgrado presentino differenze riguardo alla selezione dei pazienti e alle modalità con cui veniva effettuato (frequenza, durata, intensità e lunghezza del ciclo), hanno tuttavia dimostrato in maniera univoca che il training è in grado di migliorare la capacità funzionale calcolata con il test da sforzo cardiorespiratorio[4-6]. In pratica questo risultato significa che il training fisico controllato è in grado di migliorare l'efficienza del sistema del trasporto dell'ossigeno, espresso dal consumo di ossigeno calcolato all'apice dello sforzo (VO_2 max), che è condizionato, come in un sistema di ruote dentate, dalla funzione ventilatoria, dalla funzione cardiocircolatoria e dalla capacità di estrazione dell'ossigeno da parte dei muscoli scheletrici[7].

Una serie di studi ha successivamente cercato di scomporre il dato relativo alla capacità funzionale nelle sue componenti. È stato così dimostrato che il training fisico è in grado di migliorare significativamente la funzione ventilatoria. In particolare tale miglioramento è stato calcolato in base all'indice ventilazione/produzione di anidride carbonica da sforzo (VE/VCO_2), che esprime l'incompetenza della ventilazione ad adeguarsi alle aumentate esigenze in ossigeno che si verificano durante lo sforzo e che rappresenta un predittore indipendente di mortalità nello scompenso cardiaco[8,9].

Il training fisico è inoltre in grado di contrastare in maniera significativa quella serie di modificazioni funzionali e strutturali che si verificano nei muscoli scheletrici e respiratori, che, configurando il quadro

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.71.146 Mon, 06 May 2024, 11:16:55

della "miopatia dello scompensato", hanno un ruolo centrale nella genesi dei sintomi dello scompenso cardiaco – dispnea ed astenia – e che contribuiscono in maniera determinante alla riduzione della capacità funzionale[10].

Infine il training fisico si è dimostrato in grado di interferire in maniera significativa con l'attivazione neurormonale che è caratteristica della sindrome dello scompenso cardiaco. Una serie di studi ha dimostrato che il training fisico è in grado di determinare un *resetting* del sistema nervoso autonomo[11], di interferire con il sistema renina-angiotensina-aldosterone e di determinare una riduzione significativa dell'aldosteronemia, del peptide natriuretico atriale e dell'arginina-vasopressina[12].

I benefici del training fisico sono quindi soprattutto riferibili agli effetti su ventilazione, estrazione periferica di ossigeno e attivazione neurormonale.

Più controverso è invece il ruolo del training fisico sulla funzione cardiaca e sul fenomeno del rimodellamento ventricolare. Lo scopo della presente rassegna è quello di riconsiderare i rapporti tra training fisico, farmaci e rimodellamento ventricolare alla luce delle acquisizioni più recenti.

Farmaci e rimodellamento ventricolare

Il termine "rimodellamento ventricolare" è stato usato per definire quella serie di modificazioni di volume e di forma cui va incontro il ventricolo sinistro dopo un danno miocardico e che non sono secondarie ad un aumento della lunghezza dei sarcomeri precarico-dipendente[13]. In pratica la fase del rimodellamento ventricolare rappresenta una condizione di transizione tra l'evento indice e l'instaurarsi di una serie di circoli viziosi che conducono alla sindrome dello scompenso cardiaco[14].

I meccanismi fisiopatologici alla base del rimodellamento sono stati ampiamente studiati negli ultimi 15 anni[15-20]. Si tratta di un fenomeno complesso in cui svolgono un ruolo centrale i fattori che promuovono l'ipertrofia cellulare (*cell growth factors*), la deposizione di matrice extracellulare (mediata da angiotensina II, endotelina, aldosterone, TGF-beta), i fenomeni di apoptosi, e fattori regolatori come fattore natriuretico atriale, bradichinine e ossido nitrico[21,22]. Il processo si automantiene attraverso stimoli di ordine meccanico (l'aumento dello stress parietale che determina la progressiva dilatazione ventricolare), ma è modulato soprattutto da influenze neurormonali, in particolare dal sistema renina-angiotensina-aldosterone e dall'iperattivazione adrenergica oltre che da specifiche alterazioni del programma genetico[23], che a loro volta possono essere favorevolmente influenzate dall'intervento terapeutico[24].

Anche se alcuni autori inizialmente hanno attribuito al rimodellamento ventricolare un significato compensatorio, successivamente è stato ampiamente dimostrato il suo ruolo sfavorevole[25] fino all'acquisizione che si tratti di uno dei maggiori predittori di mortalità dopo un infarto miocardico[17]. I tempi in cui si instaura non sono facilmente prevedibili e a volte possono essere anche molto brevi.

Alla fine degli anni '80 Pfeffer e Braunwald[26] per primi evidenziarono che nel postinfarto il rimodellamento ventricolare poteva essere contrastato farmacologicamente e questi studi posero le basi per l'utilizzo degli ACE-inibitori in questo contesto clinico. Più recentemente l'estensione del concetto di "rimodellamento ventricolare" alla disfunzione ventricolare sinistra di qualsiasi eziologia ha condotto ad una rianalisi delle diverse terapie per lo scompenso cardiaco in chiave anti-rimodellamento. Lo stato dell'arte sul rimodellamento ventricolare, il suo ruolo prognostico e la possibilità di una sua prevenzione o regressione sono stati oggetto di una Consensus Conference i cui risultati sono stati recentemente pubblicati sul *Journal of the American College of Cardiology*[20].

Anche se finora i dati disponibili sulla possibilità di interferire efficacemente con il rimodellamento ventricolare sono praticamente limitati ad ACE-inibitori e betabloccanti, vi sono presupposti interessanti anche per altre classi di farmaci come i sartanici[27] e gli antialdosteronici[28].

Vasodilatatori "diretti". Così come un approccio fisiopatologico di tipo "meccanico" (riduzione del postcarico = miglioramento della funzione sistolica) non è in grado di far prevedere l'evoluzione verso il rimodellamento ventricolare, allo stesso modo i trattamenti in grado di interagire solo in maniera "emodinamica", senza interferire con l'attivazione neurormonale, non si sono dimostrati adeguati nella sua prevenzione. A tale proposito lo studio V-HeFT I[29], che ha confrontato prazosina, un alfabloccante vasodilatatore arterioso diretto, e l'associazione idralazina-isosorbide dinitrato, dopo un follow-up di 4 anni ha dimostrato che nei pazienti che avevano assunto l'associazione idralazina-isosorbide dinitrato la frazione di eiezione (FE) rimaneva invariata, mentre nei pazienti trattati con prazosina, dopo un iniziale miglioramento, la FE andava incontro ad una riduzione. Lo stesso risultato è stato osservato da McDonald et al.[30] che hanno utilizzato l'alfabloccante terazosina.

A differenza degli alfabloccanti, i nitrati si sono dimostrati capaci di interferire con il processo di rimodellamento sia in studi sperimentali[31], che in studi clinici[32], seppure limitati al breve termine. Per quanto riguarda i calcioantagonisti diidropiridinici i dati sono scarsi e in genere sfavorevoli, ad eccezione di quelli disponibili per la felodipina nello studio V-HeFT III[33].

ACE-inibitori. Una serie di studi eseguiti all'inizio degli anni '90 ha documentato la capacità degli ACE-inibitori di interferire con il rimodellamento ventricolare se somministrati precocemente dopo un infarto miocar-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.71.146 Mon, 06 May 2024, 11:16:55

dico[34-36]. Successivamente è stato dimostrato che gli ACE-inibitori interferiscono con la progressiva dilatazione ventricolare anche nel paziente con disfunzione ventricolare sinistra di altra eziologia o in fase avanzata[37]. Greenberg et al.[38], in un'analisi retrospettiva su 301 pazienti arruolati negli studi SOLVD, hanno osservato che, durante un follow-up di 12 mesi, mentre i pazienti trattati con placebo presentavano un progressivo aumento dei volumi telediastolico e telesistolico e un incremento della massa ventricolare sinistra, quelli trattati con enalapril mantenevano invariati volumi e spessori.

Il meccanismo attraverso il quale gli ACE-inibitori interferiscono con il rimodellamento ventricolare non è del tutto noto, in particolare non è chiaro quanto del loro effetto possa essere attribuito all'attivazione delle chinine[18].

Betabloccanti. La situazione è più complessa quando ci si riferisce ai betabloccanti[39,40].

I primi studi sperimentali in cui l'efficacia del betabloccante era stata testata a breve termine hanno dato risultati deludenti[41]. Negli studi successivi, dopo un follow-up a medio-lungo termine, i betabloccanti hanno dimostrato di poter prevenire il progressivo deterioramento della funzione sistolica e determinare una regressione del rimodellamento ventricolare anche in casi in cui il processo era già ad uno stadio avanzato[42,43]. Il risultato è ancora più importante se si considera che nei principali trial il betabloccante veniva aggiunto alla terapia standard comprendente l'ACE-inibitore.

La terapia betabloccante migliora in maniera significativa la FE sia nei pazienti con scompenso cardiaco che nel postinfarto. Il risultato è stato ottenuto con metoprololo[44], con bisoprololo, limitatamente alla frazione di accorciamento[45], ma la documentazione più ampia è disponibile per il carvedilolo[46-54]. Lo studio australiano-neozelandese[51] ha infatti evidenziato che il carvedilolo riduce significativamente i volumi telediastolico e telesistolico migliorando la FE. Questo miglioramento è già osservabile a 6 mesi e viene mantenuto a 12 mesi[52]. Recentemente Lowes et al.[53] hanno confermato l'effetto favorevole del carvedilolo sulla geometria ventricolare e sull'insufficienza mitralica. Infine i ricercatori dello studio CHAPS[54] hanno dimostrato che il carvedilolo riduce i volumi ventricolari e migliora la prognosi anche nei pazienti con recente infarto miocardico trombolisato e disfunzione ventricolare sinistra.

Training e rimodellamento ventricolare: importanza del pretrattamento farmacologico

Come è stato già ricordato l'effetto del training fisico sulla funzione ventricolare sinistra è considerato limitato.

Una serie di studi eseguiti con valutazione invasiva delle principali variabili emodinamiche ha evidenziato che il training è in grado di aumentare la portata cardiaca, ridurre le resistenze polmonari e periferiche e la pressione capillare polmonare[11,55-57].

Se si considera la capacità funzionale, espressa dal VO_2 max calcolata dal test da sforzo cardiorespiratorio, il risultato è sempre positivo indipendentemente dalle modalità utilizzate per effettuare il training fisico (Tab. I)[11,55-68]. Il ruolo del training è invece più controverso se si prendono in considerazione volumi e funzione sistolica del ventricolo sinistro valutati con metodiche non invasive di medicina nucleare o ecocardiografia.

Nella tabella II[11,55,57,62,67-73] sono stati messi a confronto gli studi controllati sul training fisico, eseguiti

Tabella I. Studi clinici sull'effetto del training fisico sulla capacità funzionale nello scompenso cardiaco cronico.

Autore	N. pazienti sottoposti a training (pazienti arruolati)	FE media (%)	Durata training (settimane)	Intensità training	ΔVO_2 (%)
Lee et al.[58], 1979	18*	≤ 40	6-8	70% FC	↑ 17
Conn et al.[59], 1982	10*	20	5-8	80% FC	↑ 21
Sullivan et al.[11], 1988	12*	24	16-24	75% VO_2	↑ 23
Coats et al.[60], 1990	11*	19	8	80% FC	↑ 23
Jettè et al.[55], 1991	7 (15)	25	4	80% FC	↑ 21
Kayanakis et al.[61], 1994	24 (48)	32	3	70% FC	↑ 16
Belardinelli et al.[62], 1995	18 (27)	32	8	40% VO_2	↑ 17
Hambrecht et al.[56], 1995	11 (22)	26	24	70% VO_2	↑ 33
Keteyian et al.[63], 1996	15 (29)	22	24	80% FC	↑ 16
Kavanagh et al.[64], 1996	15*	22	52	60% VO_2	↑ 16
Kiilavuori et al.[65], 1996	12 (27)	25	24	60% VO_2	↑ 12
Meyer et al.[66], 1996	18*	21	3	50% FC	↑ 20
Demopoulos et al.[67], 1997	16*	21	12	50% VO_2	↑ 30
Dubach et al.[57], 1997	12 (25)	32	8	80% VO_2	↑ 30
ELVD-CHF[68], 1997	45 (90)	25	24	50% VO_2	↑ 23

FC = frequenza cardiaca; VO_2 = consumo di ossigeno. * studi senza gruppo di controllo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.71.146 Mon, 06 May 2024, 11:16:55

Tabella II. Studi clinici sull'effetto del training fisico sul rimodellamento ventricolare nello scompenso cardiaco cronico.

Autore	N. pazienti arruolati	FE media (%)	Eziologia	Durata training (mesi)	Terapia		Effetto su			
					ACE-inibitori (%)	BB (%)	Dilatazione VS		FE	
							Trn	Crl	Trn	Crl
Jugdutt et al.[70], 1988	19	>18 as	Post-IMA	3	0	69	↑	=	↓	=
Sullivan et al.[11], 1988	12	24	SCC	4	19	0	=	ND	=	ND
Jettè et al.[55], 1991	15	25	Post-IMA	1	11	68	=	=	↑	↑
EAMI[71], 1993	31	35	Post-IMA	6	10	78	↑	↑↑	↑	=
Belardinelli et al.[62], 1995	27	32	SCC	2	66	0	↓	=	=	=
Dubach et al.[57], 1997	25	32	Post-IMA	2	100	0	=	=	=	=
Gentilucci et al.[72], 1997	8	–	SCC	3	100	0	=	=	–	–
Demopoulos et al.[67], 1997	16	21	SCC	3	100	0	=	ND	–	ND
ELVD[69], 1997	77	34	Post-IMA	6	77	49	=	↑	↑	=
ELVD-CHF[68], 1997	90	25	SCC	6	91	22	↓	=	↑	=
Weigl et al.[73], 1998	24	26	SCC	6	–	–	↓	=	=	=

as = asinergia; BB = betabloccante; Crl = controlli; FE = frazione di eiezione; IMA = infarto miocardico acuto; ND = non disponibile; SCC = scompenso cardiaco cronico; Trn = training; VS = ventricolare sinistra.

negli ultimi 10 anni, in cui è disponibile il dato relativo alle modificazioni dei volumi ventricolari e/o alla FE. Questa analisi suggerisce alcune interessanti considerazioni soprattutto se si considera la tipologia dei pazienti studiati e il trattamento farmacologico seguito dai pazienti prima di iniziare il ciclo di training fisico.

Jugdutt et al.[70] nel 1988 sollevarono il problema riguardo alla sicurezza del training fisico in pazienti con un recente infarto miocardico e disfunzione ventricolare sinistra severa. In questo studio, che ha preso in esame solo 19 pazienti, si è osservato che nel sottogruppo di pazienti che presentavano un'asinergia riguardante più del 18% della massa ventricolare, dopo un periodo di training di 3 mesi, si verificava un peggioramento significativo sia dei diametri ventricolari che della FE.

Negli anni successivi tuttavia una serie di studi ha raggiunto conclusioni diverse dimostrando che il training fisico è sicuro anche nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra determinando un miglioramento della capacità funzionale e un effetto complessivamente neutro su volumi ventricolari e FE.

Nello studio EAMI[71] pubblicato nel 1993, che ha arruolato pazienti maschi con recente infarto miocardico randomizzati a training fisico vs controllo per una durata di 6 mesi, si è osservato che i pazienti con FE ≤ 40% sottoposti a training fisico andavano incontro ad un lieve incremento della dilatazione ventricolare sinistra, che era comunque meno accentuata rispetto ai controlli, mentre la FE migliorava significativamente nel gruppo training e rimaneva stabile nei controlli. Nei pazienti con FE > 40% i parametri ecocardiografici risultarono sovrapponibili tra i pazienti trattati rispetto ai controlli.

Belardinelli et al.[62] hanno studiato 27 pazienti con scompenso cardiaco (FE media 32%) randomizzati a training vs controllo. Dopo 2 mesi è stata osservata una lieve riduzione dei diametri ventricolari nei pazienti sottoposti a training, mentre la FE rimaneva invariata in entrambi i gruppi. In uno studio analogo gli stessi autori hanno osservato che, anche nei pazienti più compromessi e con prognosi peggiore identificati dal pattern "restrittivo" del flusso transmitralico rilevato all'ecocardiografia, i diametri e la FE si comportavano in maniera analoga rispetto al gruppo di pazienti meno compromessi[74].

Dubach et al.[57] hanno studiato 25 pazienti con recente infarto miocardico e FE media 32%, randomizzati a training vs placebo per 2 settimane. In linea con gli studi precedenti anche questo studio ha confermato la sicurezza del training anche nei pazienti con FE più bassa. Tutti i pazienti studiati erano pretrattati con ACE-inibitori. I risultati ottenuti dopo 2 settimane si sono confermati anche dopo 1 anno di follow-up[75].

Tali risultati sono stati successivamente confermati anche da altri studi[67,72,76] nei quali il training non ha modificato i volumi ventricolari. Infine nello studio di Weigl et al.[73], in pazienti con FE media 26%, è stata osservata una riduzione dei volumi ventricolari.

Complessivamente la caratteristica comune a questi studi è stata quella di arruolare solo un numero limitato di pazienti con importante riduzione della FE e di presentare nella maggior parte dei casi un pretrattamento con ACE-inibitori. A tale proposito è importante sottolineare che nello studio di Jugdutt et al.[70] nessun paziente era stato pretrattato con ACE-inibitori.

Un ulteriore contributo alla discussione proviene dalla serie degli studi ELVD[68,69]. Un primo studio pubblicato nel 1997[69] riguardava una serie di 77 pazienti con recente infarto miocardico e FE media 34% randomizzati a training fisico vs controllo per 6 mesi. In questo studio, a differenza del precedente EAMI[71], il train-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.71.146 Mon, 06 May 2024, 11:16:55

ing non comportava un peggioramento della dilatazione ventricolare sinistra, che si verificava nei controlli, e, confermando i dati dello studio precedente, evidenziava un aumento della FE che non era presente nei controlli.

Nel successivo studio ELVD-CHF[68], relativo a 90 pazienti con scompenso cardiaco cronico e FE media 25%, si è osservata una riduzione della dilatazione ventricolare sinistra in presenza di un incremento della FE. Un'analisi dei dati ha escluso che il miglioramento della FE potesse essere secondario all'aumento della distensione diastolica conseguente ad una lieve riduzione della frequenza cardiaca; infatti i volumi telediastolici sono sovrapponibili a quelli osservati nei controlli. La riduzione delle alterazioni segmentarie della contrattilità e del volume telesistolico evidenzia invece che in questi casi il training determina degli effetti favorevoli sulla funzione sistolica e sul rimodellamento ventricolare. In questo studio il 91% dei pazienti era stato pretrattato con ACE-inibitori e un ulteriore 22% anche con betabloccanti.

Dagli studi effettuati emerge che il training fisico è un trattamento utile nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (indipendentemente dall'eziologia) ed è sicuro anche nei pazienti con funzione sistolica più compromessa. I meccanismi attraverso i quali si può esplicare questa azione possono essere differenti. Il training fisico interferisce con l'attivazione adrenergica e neurormonale, mentre due studi recenti hanno suggerito la possibilità che il training fisico possa contrastare il rimodellamento ventricolare anche attraverso un miglioramento della microcircolazione o con un effetto favorevole sulla funzione endoteliale. Belardinelli et al.[77] hanno effettuato uno studio randomizzato a training fisico a lungo termine (14 mesi) vs placebo in 99 pazienti con scompenso cardiaco di prevalente origine ischemica. Nei pazienti sottoposti a training fisico è stato osservato un miglioramento dell'indice di perfusione miocardica (*thallium activity score*) alla scintigrafia miocardica perfusionale. Analoghi risultati sono stati riportati recentemente da uno studio giapponese[78].

Risultati per certi versi simili, anche se ottenuti con metodologia differente sono quelli di Hambrecht et al.[79] che hanno studiato 19 pazienti con disfunzione endoteliale coronarica, espressa da anomala risposta vasocostrittrice all'acetilcolina, randomizzandoli a training vs placebo. I pazienti sottoposti a training per 4 settimane presentavano un significativo miglioramento della funzione endoteliale e della riserva coronarica.

Nel complesso, l'efficacia del training fisico sul rimodellamento ventricolare sembra essere condizionata dal pretrattamento farmacologico che precede il periodo di training. Infatti l'analisi degli studi evidenzia un trend che va dal risultato negativo di Jugdutt et al.[70], in cui nessuno dei pazienti era stato pretrattato farmacologicamente, ad una serie di studi con effetto "neutro" o debolmente positivo, in cui i pazienti erano pretrattati con ACE-inibitori in alta percentuale, fino allo studio ELVD-CHF, che ha dimostrato un effetto favorevole del training fisico sul rimodellamento ventricolare in una popolazione di pazienti pretrattati con ACE-inibitori a cui, in buona percentuale, si associava anche il trattamento con betabloccanti (22%). In questi casi l'effetto del training va a sommarsi a quello combinato di ACE-inibitori e betabloccanti, come evidenziato recentemente anche da Exner et al.[80] che, analizzando retrospettivamente i risultati degli studi SOLVD, hanno confermato l'effetto sinergico ed additivo dell'associazione ACE-inibitori-betabloccanti nello scompenso cardiaco.

L'ipotesi che emerge da questi studi è che un effetto sinergico sul rimodellamento ventricolare è ipotizzabile non solo per l'associazione ACE-inibitori e betabloccanti, ma anche per quella tra ACE-inibitori, betabloccanti e training fisico che agiscono sugli stessi meccanismi fisiopatologici neuroendocrini. In particolare è possibile suggerire che, perché il training fisico possa interferire sul rimodellamento ventricolare, il paziente debba trovarsi in una condizione neurormonale favorevole, come quella che si realizza dopo un adeguato periodo di pretrattamento con ACE-inibitori e betabloccanti. Al fine di testare questa ipotesi, recentemente il Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa (GICR) ha messo a punto lo studio CATHeFT (CArvedilol and physical Training in Heart Failure Trial), attualmente in corso, che si pone l'obiettivo di valutare se in pazienti con scompenso cardiaco cronico stabilizzato e FE ≤ 40% il training fisico possa aggiungere un ulteriore effetto sul rimodellamento ventricolare in pazienti trattati con ACE-inibitori e carvedilolo.

Conclusioni

Il training fisico è oggi un trattamento raccomandato nei pazienti con scompenso cardiaco. Il suo effetto è soprattutto riconducibile ad un miglioramento della ventilazione, dell'estrazione periferica dell'ossigeno e ad un'efficace interferenza con l'iperattivazione neurormonale.

L'analisi degli studi effettuati suggerisce tuttavia che il training fisico possa avere un effetto favorevole anche sul rimodellamento ventricolare perlomeno quando è preceduto da un adeguato trattamento farmacologico. Infatti i risultati sono stati significativamente migliori nei pazienti che assumevano ACE-inibitori e probabilmente un vantaggio ulteriore è ipotizzabile nel caso di un pretrattamento con betabloccanti.

Ulteriori studi sono necessari per stabilire definitivamente il contributo del training fisico nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile[81], soprattutto riguardo agli effetti sul rimodellamento ventricolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.71.146 Mon, 06 May 2024, 11:16:55

Riassunto

Il training fisico rappresenta uno dei trattamenti raccomandati nello scompenso cardiaco cronico stabile. Numerosi studi clinici controllati hanno dimostrato che il training fisico è in grado di migliorare la capacità funzionale ed interferire con l'attivazione adrenergica e neurormonale, mentre più controverso è il suo ruolo sul rimodellamento ventricolare. Tra i trattamenti farmacologici utilizzati nello scompenso cardiaco solo ACE-inibitori e betabloccanti si sono dimostrati in grado di contrastare il rimodellamento ventricolare.

Da un'analisi degli studi clinici controllati sugli effetti del training fisico sul rimodellamento ventricolare si osserva che in un primo studio il training fisico aveva avuto un effetto sfavorevole, in una serie di studi pubblicati successivamente un effetto neutro, mentre nel recente ELVD-CHF si è osservata una riduzione della dilatazione ventricolare sinistra e un miglioramento della frazione di eiezione. Una possibile chiave interpretativa può risiedere nel diverso pretrattamento dei pazienti sottoposti a training fisico: infatti nel primo studio nessun paziente era pretrattato con ACE-inibitori, negli studi successivi una percentuale elevata di pazienti riceveva ACE-inibitori, infine, nell'ELVD-CHF i pazienti erano trattati con ACE-inibitori e in circa un quinto dei casi assumevano anche un betabloccante.

In conclusione, il training fisico rappresenta un trattamento per lo scompenso cardiaco in grado di migliorare la capacità funzionale e contrastare l'attivazione adrenergica e neurormonale. Sono necessari ulteriori studi per confermare la presenza di un effetto additivo tra training fisico, ACE-inibitori e betabloccanti con possibili implicazioni sulla reversibilità e la prevenzione del rimodellamento ventricolare.

Parole chiave: Carvedilolo; Training fisico; Scompenso cardiaco; Disfunzione ventricolare sinistra; Rimodellamento ventricolare.

Bibliografia

1. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. Circulation 1999; 99: 963-72.
2. ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1376-98.
3. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 736-53.
4. European Heart Failure Training Group. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. Eur Heart J 1998; 19: 466-75.
5. McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, Humen D, Montague T, Yusuf S. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 789-96.
6. Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomised multicentre European trial. Eur Heart J 1998; 19: 830-41.
7. Cohen Solal A, Logeart D, Guiti C, Dahan M, Gourgon R. Cardiac and peripheral responses to exercise in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 1999; 20: 931-45.
8. Chua TP, Ponokowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1585-90.
9. Francis DP, Shamin W, Ceri Davies L, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO_2 slope and peak VO_2. Eur Heart J 2000; 21: 154-61.
10. Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. Eur Heart J 1999; 20: 1191-200.
11. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. Circulation 1988; 78: 506-15.
12. Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS, Kluess HA, Pepine CJ. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1170-5.
13. Cohn JN. Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response. Clin Cardiol 1995; 18 (Suppl IV): IV4-IV12.
14. Francis GS. Changing the remodeling process in heart failure: basic mechanism and laboratory results. Curr Opin Cardiol 1998; 13: 156-61.
15. Anversa P, Li P, Zhang X, Olivetti G, Capasso JM. Ischemic myocardial injury and ventricular remodeling. Cardiovasc Res 1993; 27: 145-57.
16. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanism and early predictors. Circulation 1993; 87: 755-63.
17. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation 1987; 76: 44-51.
18. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. Circulation 1995, 91: 2504-7.
19. Kurrelmeyer K, Kalra D, Bozkurt B, et al. Cardiac remodeling as a consequence and cause of progressive heart failure. Clin Cardiol 1998; 21 (Suppl 1): 14-9.
20. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 569-82.
21. Eriksson SV, Eneroth P, Kjekshus J, Offstad J, Svedberg K. Neuroendocrine activation in relation to left ventricular function in chronic severe congestive heart failure: a subgroup analysis from the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). Clin Cardiol 1994; 17: 603-6.
22. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl F): 45-51.
23. Chien KR, Zhu H, Knowlton KU, et al. Transcriptional reg-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.71.146 Mon, 06 May 2024, 11:16:55

ulation during cardiac growth and development. Annu Rev Physiol 1993; 55: 77-95.
24. Orenstein TL, Parker TG, Butany JW, et al. Favorable left ventricular remodeling following large myocardial infarction by exercise training. Effect on ventricular morphology and gene expression. J Clin Invest 1995; 86: 858-66.
25. Sabbah HN, Goldstein S. Ventricular remodeling: consequence and therapy. Eur Heart J 1993; 14 (Suppl C): 24-9.
26. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation 1990; 81: 1161-72.
27. Schieffer B, Wirger A, Meybrunn M, et al. Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. Circulation 1994; 89: 2273-82.
28. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991; 83: 1849-65.
29. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986; 314: 1547-52.
30. McDonald KM, Garr M, Carlyle PF, et al. Relative effects of alfa 1-adrenoceptor blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. Circulation 1994; 90: 3034-46.
31. McDonald KM, Francis GS, Matthews J, Hunter DW, Cohn JN. Long-term oral nitrate therapy prevents chronic ventricular remodeling in the dog. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 514-22.
32. Judgutt BI, Warnica JM. Intravenous nitroglycerine therapy to limit myocardial infarction size, expansion, and complications. Circulation 1988; 78: 906-19.
33. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation 1997; 96: 856-63.
34. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyè LA, et al, on behalf of the SAVE Investigators. The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
35. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8.
36. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 332: 80-5.
37. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. Circulation 1992; 86: 431-8.
38. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Effect of long term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with LV dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. Circulation 1995; 91: 2573-81.
39. Packer M. Do beta-blockers prolong survival in chronic heart failure? A review of experimental and clinical evidence. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl B): B40-B46.
40. Sharpe N, Doughty RN. Left ventricular remodeling and improved long-term outcomes in chronic heart failure. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl B): B36-B39.
41. Oh BH, Ono S, Gilpin E, Ross J Jr. Altered left ventricular remodeling with beta-adrenergic blockade and exercise after coronary reperfusion in rats. Circulation 1993; 87: 608-16.
42. Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, et al. Effects of long-term monotherapy with enalapril, metoprolol, and digoxin on the progression of left ventricular dysfunction and dilation in dogs with reduced ejection fraction. Circulation 1994; 89: 2852-9.
43. McDonald KM, Rector T, Carlyle PF, Francis GS, Cohn JN. Angiotensin-converting inhibition and beta-adrenoceptor blockade regress established ventricular remodeling in a canine model of discrete myocardial damage. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1762-8.
44. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-7.
45. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II), a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
46. 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.
47. Metra M, Nardi M, Giubbini R, Dei Cas L. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1678-87.
48. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double blind randomized study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1225-31.
49. Colucci WS. Molecular and cellular mechanism of myocardial failure. Am J Cardiol 1997; 80: 15L-25L.
50. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation 1996; 94: 2807-16.
51. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Study Group. Randomised placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Lancet 1997; 349: 375-80.
52. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Study Group. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1060-6.
53. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. Am J Cardiol 1999; 83: 1201-5.
54. Senior R, Basu S, Kinsey C, Schaeffer S, Lahiri A. Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 137: 646-52.
55. Jettè M, Heller R, Landry F, Blumchen G. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. Circulation 1991; 84: 1561-7.
56. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1239-49.
57. Dubach P, Myers J, Dziekan G, et al. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. Appli-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.71.146 Mon, 06 May 2024, 11:16:55

cation with magnetic resonance imaging. Circulation 1997; 95: 2060-7.
58. Lee AP, Ice R, Blessey R, Sanmarco ME. Long-term effects of physical training on coronary patients with impaired left ventricular function. Circulation 1979; 60: 1519-26.
59. Conn EH, Williams RS, Wallace AG. Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. Am J Cardiol 1982; 49: 296-300.
60. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. Lancet 1990; 335: 63-6.
61. Kayanakis JG, Page E, Aros F, Borau F. Rehabilitation of patients with chronic cardiac insufficiency. Immediate and midterm effects. Presse Med 1994; 23: 121-6.
62. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 975-82.
63. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124: 1051-7.
64. Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, Mertens DJ, Sawyer P, Shepard RJ. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training. Heart 1996; 76: 42-9.
65. Kiilavuori K, Sovijarvi A, Naveri H, Ikonen T, Leinonen H. Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. Chest 1996; 110: 985-91.
66. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Physical responses to different modes of interval: exercise in patients with chronic heart failure - application to exercise training. Eur Heart J 1996; 17: 1040-7.
67. Demopoulos L, Bijou R, Fergus I, Jones M, Strom J, LeJemtel TH. Exercise training in patients with severe congestive heart failure enhances peak aerobic capacity while minimizing increase in ventricular wall stress. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 597-603.
68. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, et al. Long term exercise training in patients with chronic heart failure: results of the ELVD-CHF (Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure) trial. (abstr) Circulation 1997, 96: 711A.
69. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. Circulation 1997; 96: 1790-7.
70. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT, et al. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 362-72.
71. Giannuzzi P, Tavazzi L, Temporelli PL, et al. Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: results of the Exercise in Anterior Myocardial Infarction (EAMI) trial. EAMI Study Group. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1821-9.
72. Gentilucci M, Yeh M, Shirani J, et al. Exercise training at conventional workload can negatively impact on the left ventricle in heart failure. (abstr) J Am Coll Cardiol 1997; 29: 425A.
73. Weigl C, Fiehn E, Adams V, et al. Endurance training improves functional work capacity in patients with chronic heart failure without deterioration of left ventricular function. (abstr) Eur Heart J 1998; 19: 58A.
74. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Berman N, Ginzton L, Purcaro A. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. Circulation 1995; 91: 2775-84.
75. Myers J, Goebbels U, Dzeikan G, et al. Exercise training and myocardial remodeling in patients with reduced ventricular function. One-year follow-up with magnetic resonance imaging. Am Heart J 2000; 139. 252-61.
76. Cannistra LB, Davidoff R, Picard MH, Balady GJ. Moderate-high intensity exercise training after myocardial infarction: effect on left ventricular remodeling. J Cardiopulm Rehabil 1999; 19: 373-80.
77. 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.
78. Linxue L, Nohara R, Makita S, et al. Effect of long-term exercise training on regional myocardial perfusion changes in patients with coronary artery disease. Jpn Circ J 1999; 63: 73-8.
79. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342: 454-60.
80. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ. Beta adrenergic blocking agents use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 916-23.
81. Dickstein K. Exercise training in heart failure: time to go beyond surrogate endpoints. European Journal of Heart Failure 2000; 2: 5-6.