

Insufficienza cardiaca: la terapia deve privilegiare la prognosi o la qualità di vita? L'opinione ... a favore della prognosi

Marco Metra, Savina Nodari, Livio Dei Cas
Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Brescia

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 6): 47S-50S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Metra

*Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi
Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia
E-mail:
metramarco@libero.it*

L'insufficienza cardiaca non è solo causa di un'elevata mortalità ma anche di un'importante compromissione della qualità di vita. Rispetto a tutte le più importanti malattie croniche (ipertensione, diabete, artrosi, broncopneumopatie, angina), è quella associata alla maggiore compromissione della qualità di vita¹. Riducendo la risposta cardiovascolare all'esercizio fisico, l'insufficienza cardiaca causa una limitazione, più o meno severa, della capacità di svolgere le comuni attività quotidiane². Nelle fasi più avanzate si ha poi il sovrapporsi di altri meccanismi, quali l'ipotrofia ed il decondizionamento della muscolatura scheletrica, l'esagerata risposta ventilatoria allo sforzo, le alterazioni dei riflessi barocettivi e chemiocettivi, la cachessia, la compromissione delle funzioni renale ed epatica, che contribuiscono a peggiorare ulteriormente la qualità di vita. Infine, e, per molti aspetti, soprattutto, gli improvvisi e relativamente imprevedibili peggioramenti, con conseguente ospedalizzazione e pericolo di vita per il paziente sono un'ulteriore causa di compromissione.

Quando è importante (o più importante) la qualità di vita?

L'insufficienza cardiaca si presenta con uno spettro particolarmente ampio di gravità, sia per quanto riguarda la prognosi che per la qualità di vita. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, o con sintomi soltanto durante attività fisica intensa (classe funzionale NYHA I-II), la qualità di vita non è particolarmente compromessa ed è, quindi, soprattutto importante la

prognosi. La terapia sarà, quindi, finalizzata a rallentare o, possibilmente, arrestare la progressione della disfunzione ventricolare sinistra ed a prevenire la morte improvvisa. Viceversa, nei pazienti in classe funzionale più avanzata (classe NYHA III e, soprattutto, IV) è presente una grave limitazione funzionale con insorgenza di sintomi a riposo o per minimi sforzi ed impossibilità di svolgere le più comuni attività quotidiane. In questa fase il decorso clinico è, inoltre, gravato da sempre più frequenti ed imprevedibili peggioramenti, tali da causare la frequente ospedalizzazione del paziente. La qualità di vita diventa, quindi, sempre più importante, fino ad esserlo, in alcuni casi, addirittura più della prognosi.

Questo aspetto, dimostrante quanto gravemente possa essere compromessa la qualità di vita dei pazienti con insufficienza cardiaca, è stato preso in esame in almeno due studi. In un primo studio, è stata valutata la volontà dei pazienti di rischiare una morte indotta da una nuova terapia rispetto alla possibilità di ottenere, con la stessa, un miglioramento della qualità di vita³. La qualità di vita è stata valutata utilizzando il punteggio del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (LWHF) che, in precedenti studi controllati, aveva dimostrato un miglioramento medio di circa 5 punti con terapie in grado di migliorare la qualità di vita⁴⁻⁶. Sono stati intervistati 101 pazienti con insufficienza cardiaca (punteggio mediano del LWHF 54, range interquartile 34-74). Il risultato più rilevante è stato che il 40% dei pazienti ha accettato un rischio di aumentare la propria mortalità 5% per ottenere un miglioramento del punteggio del LWHF di 5 punti, simile a quello osservato nella mag-

gior parte degli studi controllati³. Questi pazienti, disposti ad accettare un aumentato rischio di mortalità pur di migliorare la propria qualità di vita, erano, come logico attendersi, quelli con maggior compromissione iniziale degli indici di qualità di vita. Infine, un miglioramento di 5 punti del punteggio del LWHF è risultato sufficiente per rendere accettabile una nuova terapia da parte del 72% dei pazienti, purché questa non fosse associata ad effetti collaterali importanti o non avesse un costo elevato³. Questi dati hanno, per la prima volta, indicato che molti pazienti con insufficienza cardiaca sono disposti ad accettare un certo grado di peggioramento della prognosi pur di ottenere un miglioramento della qualità di vita, anteponendo, quindi, quest'ultima alla durata della propria sopravvivenza.

Nell'ambito dello Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments (SUPPORT) sono stati valutati 936 pazienti ricoverati per aggravamento acuto di un'insufficienza cardiaca cronica⁷: 215 di questi 936 pazienti (23%) manifestarono la loro preferenza di non essere rianimati in caso di arresto cardiaco. I fattori correlati con la volontà di non essere rianimati comprendevano la percezione di una prognosi più severa e, in minor misura, la maggiore compromissione funzionale, l'età avanzata ed il maggior benessere economico⁷. Questi risultati dimostrano che quasi un quarto dei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata presentano una compromissione della loro qualità di vita tale da non dare più importanza alla loro futura durata di vita e prognosi, al punto da desiderare di non essere rianimati.

I risultati della terapia

Prognosi versus qualità di vita. Gli scopi fondamentali della terapia dell'insufficienza cardiaca sono due: il miglioramento della prognosi ed il miglioramento della qualità di vita. Non sempre, tuttavia, questi due obiettivi coincidono e, in alcuni casi, possono addirittura contrapporsi. I farmaci attualmente considerati indispensabili per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (ACE-inibitori, betabloccanti e, nei pazienti in classe NYHA III-IV, antialdosteronici) sono quelli che si sono dimostrati in grado di migliorare significativamente la prognosi^{8,9}. Anche il defibrillatore automatico¹⁰ ed il cuore artificiale¹¹, come terapia definitiva, sono stati approvati grazie alla dimostrazione di un miglioramento della prognosi. Solo i diuretici e, nei pazienti maggiormente sintomatici, la digossina, restano indicati al fine di controllare i segni di ritenzione idrosalina e migliorare i sintomi^{8,9}.

Si può, quindi, osservare che gli studi controllati eseguiti negli ultimi decenni hanno nettamente privilegiato la prognosi, come obiettivo principale della terapia, anziché la qualità di vita. Alla base di questo vi è, innanzitutto, la mortalità ancora elevata di questa sindrome così che la sua riduzione resta ancora l'obiettivo

maggiormente atteso della terapia. L'exitus è, tuttavia, solo l'evento finale della lunga storia del paziente con insufficienza cardiaca. L'aver considerato solo la mortalità o, nel migliore dei casi, l'incidenza di morte ed ospedalizzazioni come indice dell'efficacia della terapia porta a tralasciare il "come" il paziente sopravvive, vale a dire gli effetti della terapia sui suoi sintomi e la qualità di vita¹².

La scarsa rilevanza avuta, fino ad ora, da parte della qualità di vita come obiettivo della terapia dell'insufficienza cardiaca, ha anche altre cause. La qualità di vita è determinata da numerosi fattori, sia propriamente fisici, correlati alla tolleranza allo sforzo e alle sue numerose determinanti, che psicologici. Potrà, quindi, essere difficile per un farmaco, attivo solo su alcuni meccanismi, influire su un parametro così globale come la qualità di vita. Soprattutto, proprio a causa della molteplicità dei suoi fattori determinanti, sarà difficile poter quantificare, in modo semplice, riproducibile ed accurato, la qualità di vita. Ad esempio, la tolleranza allo sforzo è tradizionalmente considerata come un valido surrogato dei sintomi e della qualità di vita. Tuttavia, esiste una correlazione molto bassa, se non assente, tra la qualità di vita, l'attività svolta quotidianamente da parte del paziente e la sua tolleranza allo sforzo^{2,13,14}. I metodi attualmente più utilizzati per valutare la qualità di vita sono basati sulla somministrazione di questionari in cui sono prese in considerazione le varie componenti, sia fisiche che psicologiche, della qualità di vita^{4,5,15,16}. Anche in questo caso vi sono, tuttavia, problemi di riproducibilità da nazione a nazione (ad esempio, il costo della terapia è più importante in alcuni stati rispetto ad altri), di accuratezza e di sensibilità nel rilevare gli effetti della terapia¹⁶.

Tutti questi problemi emergono quando si prendono in considerazione gli effetti sulla qualità di vita dei farmaci attualmente indicati nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. La terapia con ACE-inibitori è stata associata ad un miglioramento della tolleranza allo sforzo e dei sintomi. I risultati degli studi controllati non sono stati, tuttavia, univoci con, in alcuni casi, assenza di miglioramenti significativi, rispetto al placebo^{17,18}. La terapia betabloccante è quella che ha permesso di ottenere i maggiori miglioramenti della funzione ventricolare sinistra e della prognosi. I suoi effetti sulla massima capacità funzionale sono stati, tuttavia, lievi o del tutto assenti. Sono stati proprio gli studi controllati con betabloccanti a mostrare i limiti del test da sforzo come metodica per valutare gli effetti sui sintomi e sulla capacità funzionale. A causa del loro effetto cronotropo negativo, i betabloccanti possono, infatti, impedire un significativo miglioramento di tutti i parametri correlati alla massima capacità funzionale, quali la durata dell'esercizio, il consumo di ossigeno di picco e alla soglia anaerobia. Il test da sforzo submassimale, i questionari della qualità di vita ed i sintomi hanno spesso mostrato, tuttavia, un miglioramento significativo¹⁸⁻²⁰. Oltre alla mortalità, la terapia betabloccante è stata anche associata

ad una riduzione delle ospedalizzazioni ed anche questo è certamente indice di un miglioramento della qualità di vita. Nel caso dello spironolattone, infine, la sua somministrazione cronica è indicata per la riduzione della mortalità, rispetto al placebo, osservata nel Randomized ALdactone Evaluation Study (RALES)^{8,9}. Mancano dati sugli effetti di questa terapia su sintomi e qualità di vita. Questi aspetti sono, comunque, in corso di valutazione, oltre agli effetti sulla prognosi e sui costi del trattamento, nell'ambito dello Eplerenone's neuroHormonal Efficacy and SURvival Study (EPHESUS) condotto con il nuovo antialdosteronico eplerenone¹⁶.

Il defibrillatore automatico sta trovando una sempre più ampia indicazione grazie al suo effetto protettivo nei confronti della morte improvvisa¹⁰. Si tratta, tuttavia, della procedura in cui è forse più marcata la dissociazione tra miglioramento della prognosi ed effetti sulla qualità di vita. I pochi studi in cui sono stati esaminati gli effetti del defibrillatore automatico sulla qualità di vita hanno, infatti, dato risultati sfavorevoli a causa della difficile tolleranza, da parte del paziente, delle tachiaritmie e degli shock erogati dal defibrillatore²¹.

Infine, il cuore artificiale è stato recentemente approvato, negli Stati Uniti, come terapia definitiva per i pazienti con insufficienza cardiaca avanzata (classe NYHA IV) in cui non sia possibile il trapianto cardiaco. Questo in base ai risultati di un trial dimostrante una significativa riduzione della mortalità nei pazienti sottoposti ad impianto di cuore artificiale rispetto a quelli trattati con terapia tradizionale¹¹. In questo studio, l'impianto del cuore artificiale era associato anche ad un miglioramento di alcuni, ma non di tutti, gli indicatori di qualità di vita. Va, tuttavia, notata l'elevata incidenza di complicanze, soprattutto settiche ed emboliche, e la relativamente elevata incidenza di malfunzionamenti, associata a questo modello di cuore artificiale¹¹. Anche se questo studio fa presupporre ulteriori miglioramenti con l'introduzione di nuovi modelli di cuore artificiale, i suoi risultati non sembrano permettere di trarre conclusioni definitive riguardo agli effetti del cuore artificiale sulla qualità di vita.

Il miglioramento della qualità di vita come obiettivo futuro. Quali sembrano essere, dunque, le procedure maggiormente in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica?

Differentemente da quanto osservato per la prognosi, i farmaci inotropi positivi hanno spesso dato risultati favorevoli sulla qualità di vita. Il rapporto tra parametri emodinamici e qualità di vita sembra essere molto più stretto di quello tra emodinamica e sopravvivenza. Questo è stato, innanzitutto, osservato nella terapia dell'insufficienza cardiaca acuta dove il miglioramento emodinamico è risultato strettamente correlato con quello dei sintomi^{22,23}. Più problematici sono i risultati ottenuti nel trattamento cronico dei pazienti. Flosequinan²⁴, pimobendano^{5,25} e vesnarinone⁶, hanno tutti determinato un significativo miglioramento dei sintomi, qualità di

vita e capacità funzionale, rispetto al placebo. Purtroppo, questo miglioramento dei sintomi è risultato anche associato ad un incremento della mortalità. Va, tuttavia, notato che, almeno nel caso del vesnarinone, quest'ultimo risultato è sempre stato pressoché totalmente dovuto ad un incremento dell'incidenza di morte improvvisa, e non di morte per insufficienza cardiaca ingravescente⁶. L'attuale impiego dei defibrillatori automatici e della terapia betabloccante e la somministrazione di inotropi a basse dosi lasciano, quindi, ancora aperta la possibilità di ottenere un miglioramento della qualità di vita in assenza di un aumento della mortalità.

La correlazione tra qualità di vita e miglioramento emodinamico è anche dimostrata dagli effetti favorevoli recentemente ottenuti con la resincronizzazione ventricolare in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra e QRS allargato. Nel più recente e più ampio studio controllato fino ad ora condotto, la resincronizzazione ventricolare è risultata associata ad un incremento della distanza percorsa al test del cammino in 6 min (+39 vs +10 m nel gruppo di controllo, $p = 0.005$), con un miglioramento della qualità di vita, valutata con il LWHF (-18 vs -9 nel gruppo di controllo, $p = 0.001$) e con un miglioramento significativo anche della classe NYHA e della tolleranza allo sforzo massimale²⁶.

È noto come tolleranza allo sforzo e qualità di vita siano correlate con le caratteristiche della muscolatura scheletrica in misura ancora maggiore che con la funzione cardiaca ed i parametri emodinamici. Questo è dimostrato anche dagli effetti favorevoli della riabilitazione fisica. Essa resta, probabilmente, la metodica non invasiva attualmente più efficace per migliorare la capacità funzionale e la qualità di vita dei pazienti. Tutti gli studi hanno dimostrato un miglioramento della massima capacità funzionale, dei sintomi e, nella maggior parte dei casi, della qualità di vita nei pazienti sottoposti a cicli riabilitativi^{27,28}. È interessante notare come questa metodica sia ormai ampiamente accettata, per i suoi effetti sui sintomi, in assenza, con un'unica eccezione²⁸, di studi sufficientemente ampi da dimostrare gli effetti sulla prognosi.

La qualità della vita è, infine, dipendente, tanto nel paziente con insufficienza cardiaca come in qualsiasi soggetto, da una complessa interrelazione dove alla risposta cardiovascolare allo sforzo ed alle caratteristiche della muscolatura scheletrica, si aggiungono fattori psichici. Questi restano certamente tra i più importanti determinanti della qualità di vita anche nei pazienti con insufficienza cardiaca^{29,30}. Un intervento completo, finalizzato a migliorare il benessere del paziente, non dovrebbe, quindi, poter prescindere da un miglioramento anche di questi aspetti psichici della malattia^{30,31}. Gli studi futuri permetteranno poi di chiarire se questo obiettivo sia già raggiunto con le attuali terapie e, soprattutto, la riabilitazione fisica o se, almeno in determinati casi, richieda anche un intervento specifico per questi aspetti della malattia.

Bibliografia

1. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989; 262: 907-13.
2. Metra M, Nodari S, Raccagni D, Garbellini M, Boldi E, Dei Cas L. Maximal and submaximal exercise testing in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (Suppl 1): S36-S45.
3. Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, et al. Use of the Living With Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *J Card Fail* 1995; 1: 201-6.
4. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1106-7.
5. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992; 124: 1017-25.
6. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-6.
7. Krumholz HM, Phillips RS, Hamel MB, et al. Resuscitation preferences among patients with severe congestive heart failure: results from the SUPPORT project. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Circulation* 1998; 98: 648-55.
8. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
9. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
11. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
12. Anand IS, Florea VG, Fisher L. Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1414-21.
13. Houghton AR, Harrison M, Cowley AJ, Hampton JR. Assessing exercise capacity, quality of life and haemodynamics in heart failure: do the tests tell us the same thing? *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 289-95.
14. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002; 87: 235-41.
15. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1245-55.
16. Spertus JA, Tooley J, Jones P, et al. Expanding the outcomes in clinical trials of heart failure: the quality of life and economic components of EPHESUS (Eplerenone's neuroHormonal Efficacy and SURvival Study). *Am Heart J* 2002; 143: 636-42.
17. Narang R, Swedberg K, Cleland JG. 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.
18. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Madureri A, Bontempi L, Dei Cas L. Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl B): B25-B35.
19. Metra M, Nodari S, Raccagni D, Garbellini M, Milan E, Dei Cas L. Relation between hemodynamic and functional capacity changes after chronic carvedilol therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. (abstr) *Circulation* 1995; 92: I-393.
20. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102: 546-51.
21. Schron EB, Exner DV, Yao Q, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002; 105: 589-94.
22. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 246-53.
23. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102: 2222-7.
24. Massie BM, Berk MR, Brozena SC, et al. Can further benefit be achieved by adding flosequinan to patients with congestive heart failure who remain symptomatic on diuretic, digoxin, and an angiotensin converting enzyme inhibitor? Results of the flosequinan-ACE inhibitor trial (FACET). *Circulation* 1993; 88: 492-501.
25. Kubo SH, Gollub S, Bourge R, et al. Beneficial effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure. Results of a multicenter trial. The Pimobendan Multicenter Research Group. *Circulation* 1992; 85: 942-9.
26. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
27. Coats AJ. Optimizing exercise training for subgroups of patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl O): O29-O34.
28. 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.
29. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, Krumholz HM. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 199-205.
30. MacMahon KM, Lip GY. Psychological factors in heart failure: a review of the literature. *Arch Intern Med* 2002; 162: 509-16.
31. Kostis JB, Rosen RC, Cosgrove NM, Shindler DM, Wilson AC. Nonpharmacologic therapy improves functional and emotional status in congestive heart failure. *Chest* 1994; 106: 996-1001.