

ESERCIZIO FISICO E SCOMPENSO CARDIACO. I RISULTATI INCORAGGIANTI DELLO STUDIO HF-ACTION

E. Gronda, A. Municinò, B. Andreuzzi, L. Genovese

**Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare,
IRCCS Multimedica, Sesto S. Giovanni - Mi.**

L'insufficienza cardiaca è l'unica patologia cardiovascolare in continua espansione epidemiologica come conseguenza prevalente dell'invecchiamento¹ delle società occidentali. Nonostante i progressi terapeutici essa rimane una malattia progressiva inabilitante, il che ne fa la seconda causa di ospedalizzazione nelle comunità avanzate² e la prima causa di decesso tra le malattie cardiovascolari³.

Il sintomo di gran lunga più frequente e precoce nei pazienti che soffrono di questa sindrome è la comparsa dell'intolleranza allo sforzo fisico: in genere questa limitazione compare gradualmente, spesso in modo subdolo, per la tendenza del paziente all'autolimitazione, il che ne ritarda la diagnosi.

La diffusione della malattia e la sua caratteristica fortemente inabilitante rendono sempre più necessario comprendere le correlazioni presenti tra il profilo clinico e strumentale del paziente e la fisiopatologia della malattia cardiaca e vascolare che lo riguarda.

La conoscenza di queste correlazioni è l'unica strada che ci può permettere d'identificare le caratteristiche del singolo paziente e di decidere l'approccio più corretto al trattamento del quadro sottostante.

Le opzioni di cura nel trattamento dell'insufficienza cardiaca si sono incrementate in modo molto significativo negli ultimi 20 anni, ma le terapie farmacologiche efficaci sono rimaste ferme a pochi farmaci e nessuno di questi è di nuova generazione. D'altro canto la morbilità e la mortalità globale rimangono elevate in modo inaccettabile.

Lo studio HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training)⁴ ha consentito di fare il punto sull'essenziale correlazione che esiste tra insufficienza cardiaca, esercizio fisico e limitazione funzionale. Questo è stato possibile dopo che 16 studi controllati, randomizzati, monocentrici avevano indicato che l'esercizio fisico migliora indicatori fi-

siologici quali il consumo di ossigeno (VO_2 di picco) e la funzione autonoma del cuore, riduce la concentrazione plasmatica di noradrenalina ed il livello delle endoteline, incrementa il percorso nel test dei 6 minuti di cammino, aumenta la qualità di vita e riduce gli eventi avversi. Purtroppo nessuno di questi studi era dimensionato in modo appropriato per studiare le correlazioni tra caratteristiche demografiche, eziologia, fisiopatologia ed i dati bioumorali, clinico-strumentali presenti di base nei pazienti indagati.

Lo studio HF-ACTION⁴ è uno studio multicentrico randomizzato controllato che ha arruolato pazienti ambulatoriali con insufficienza cardiaca e ridotta frazione d'iezione in condizioni cliniche di stabilità presso 82 centri negli USA, in Canada ed in Francia. I pazienti erano trattati con terapia convenzionale usuale secondo le indicazioni della "good clinical practice" e sottoposti ad un protocollo che consisteva in 36 sessioni di attività fisica controllata, seguite da sessioni domiciliari o dalla sola terapia usuale. Tutti i pazienti hanno avuto una valutazione ecocardiografica un mese prima della randomizzazione e sono stati sottoposti ad un test cardiopolmonare. Lo studio ha incluso alcuni sottostudi ancillari riguardanti la valutazione di biomarkers dello scompenso come i peptidi natriuretici, la genomica e l'imaging con la medicina nucleare.

L'end point principale è stato di tipo composito, comprendendo la mortalità globale o l'ospedalizzazione per ogni causa. L'end point secondario era basato sulla mortalità globale e cardiovascolare o l'ospedalizzazione per scompenso.

I pazienti arruolati sono stati 2.331, di cui il 28% era di sesso femminile; la mediana dell'età è stata di 59 anni ed il 37% dei pazienti presentava una classe funzionale NYHA III-IV.

Tra le caratteristiche rilevanti vi è stata la qualità delle cure farmacologiche per lo scompenso cardiaco presenti nella popolazione dello studio, per cui va considerato che il 95% dei pazienti assumeva ACE-inibitore o un sartano associato alla terapia beta-bloccante che il 48% assumeva anche l'antialdosteronico, mentre il 40% era portatore di defibrillatore ed il 18% di pace-maker per risincronizzazione cardiaca. Il 51% dei pazienti era portatore d'insufficienza cardiaca di origine ischemica e la mediana del valore della frazione d'iezione (FE%) è stata del 25%.

Nei pazienti arruolati e seguiti per una mediana di 30 mesi, i ricercatori dell'HF-ACTION hanno riscontrato che l'esercizio fisico determinava una riduzione non significativa dell'end point primario: mortalità globale od ospedalizzazione per qualsiasi causa come negli end point secondari. Questo risultato è stato conseguito nonostante l'aderenza al programma di esercizio, da mantenere a distanza di tempo, si riducesse da una mediana di 95 minuti alla settimana nei primi 4-6 mesi ad una mediana di 74 minuti a 10-12 mesi. Nella popolazione in esame la ricorrenza di eventi per morte od ospedalizzazione è stata del 29%, mentre la mortalità globale annuale è stata del 6-7%.

L'aderenza al programma di esercizio fisico nel braccio trattato e possibili variazioni nell'attività fisica quotidiana a lungo termine nel gruppo di controllo possono avere attenuato le differenze tra i due bracci dello studio, naturalmente vi è da considerare l'ipotesi che le decisioni soggettive nel comportamento dei pazienti possano aver interferito sull'esito dello studio. Si può osservare, infatti, che solamente nelle sessioni di gruppo si è potuta dimostrare una soddisfacente aderenza al programma, grazie al supporto reciproco che i

partecipanti si sono prestati per superare le difficoltà, in particolare condividendo le reciproche esperienze e motivazioni⁵.

È significativo osservare che solo dopo l'aggiustamento, predefinito dal disegno dello studio, delle variabili prognostiche per gli end point primari nel braccio trattato è stata riscontrata una riduzione modesta, ma significativa, degli eventi avversi in tutti gli end point previsti. I dati, inoltre, hanno evidenziato un modesto, ma significativo miglioramento della qualità di vita, valutata con il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

L'analisi comparativa con le variazioni della VO_2 di picco e del test dei 6 minuti di cammino con le variazioni del KCCQ, confrontate anche con la scala analogica dell'EuroQol, hanno permesso di stabilire che una variazione di 5 punti del KCCQ o di 3 punti della scala analogica EuroQol costituisce un cambiamento significativo ($p=0.0005$).

Fra le analisi predefinite in sottogruppi, di particolare interesse risulta quella condotta sul sesso femminile: serve per caratterizzare le possibili differenze tra i generi nell'interpretazione del test cardiopolmonare e per studiare l'interazione delle covariate in rapporto al sesso⁶. In questa analisi le donne sono risultate un po' più giovani e con frazione d'eiezione più elevata e più frequentemente portatrici di eziologia non ischemica: aspetti comuni a tutte le casistiche che raccolgono pazienti con insufficienza cardiaca sistolica.

Nello studio sono stati analizzati, oltre al rapporto tra ventilazione e produzione di CO_2 (VE/VCO_2) e la VO_2 alla soglia di ventilazione (VT), il test dei 6 minuti di cammino e la VO_2 di picco: il dato più significativo ha riguardato proprio la VO_2 di picco ed il test dei 6 minuti di cammino, che nelle donne sono risultati, sul piano statistico, significativamente più bassi rispetto agli uomini, seppure a parità di frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (uomini 24.50%, 20.00, 29.98 vs donne 25.31%, 20.35, 30.95, $p=0.12$) (Fig. 1). Questo dato deve portare a rivedere il significato prognostico di questi indicatori nel sesso femminile.

Un altro aspetto, analizzato grazie ai dati disponibili nel data base dello studio HF-ACTION, ha riguardato il confronto tra Classe funzionale NYHA, espressione dei sintomi denunciati dal paziente, e limitazione della capacità funzionale misurata con la determinazione della VO_2 di picco⁷. Questo tipo di analisi non era stata in precedenza eseguita in pazienti trattati con β -bloccanti, anti aldosteronici e terapia di risincronizzazione ventricolare.

I pazienti in classe NYHA II hanno presentato una VO_2 di picco significativamente più alta rispetto ai pazienti in classe NYHA III e IV (16.1 ± 4.6 vs 13.0 ± 4.2 ml/kg per minuto), una pendenza dell'incremento VE/VCO_2 più bassa (32.8 ± 7.7 vs 36.8 ± 10.4), quale indice di migliore efficienza della ventilazione e perfusione del polmone, con una durata dell'esercizio superiore (11.0 ± 3.9 vs 8.0 ± 3.4 minuti) (Fig. 2). La classe NYHA appare quindi significativamente correlata al consumo di ossigeno misurabile nei pazienti, mentre la contemporanea presenza di diverse terapie specifiche per l'insufficienza cardiaca non appare influenzare significativamente il consumo di ossigeno nei pazienti studiati.

Questo risultato mette chiaramente in discussione l'obiettivo di stimare l'efficacia della terapia nell'insufficienza cardiaca tramite la valutazione dell'effetto sulla capacità funzionale.

Un altro ambito esplorato, grazie ai dati raccolti nello studio, è stato il rapporto tra limitazione funzionale ed invecchiamento, aspetto determinante in

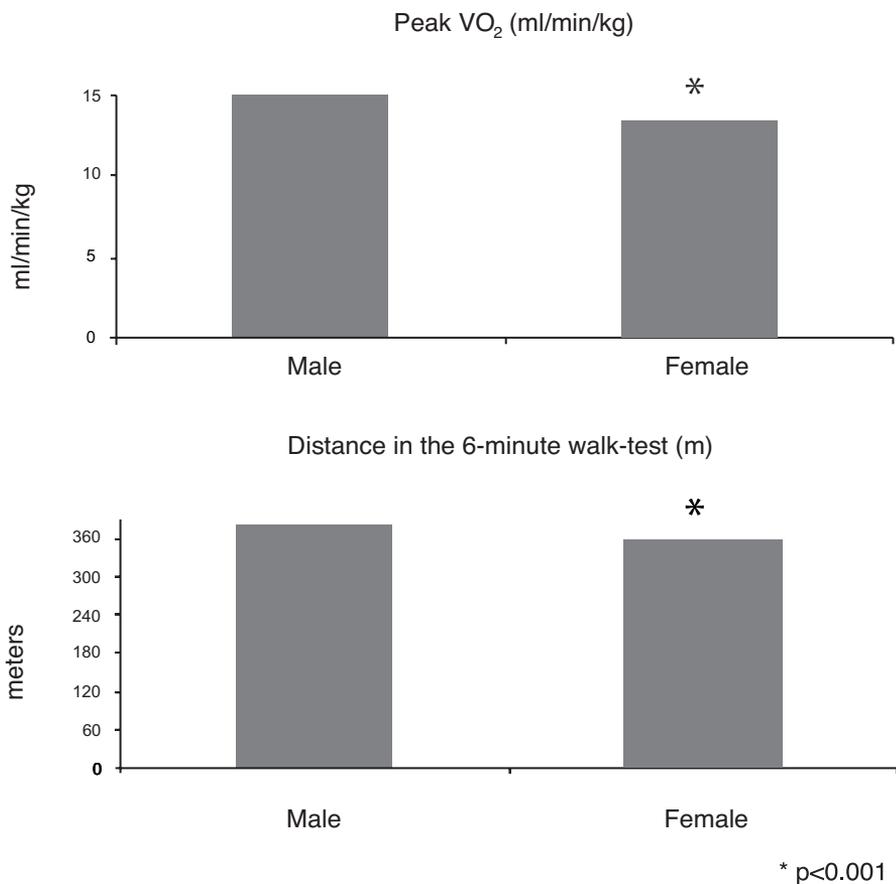


Fig. 1. I parametri di capacità funzionale: il test dei 6 minuti di cammino (6MWT) e la VO₂ di picco (Peak VO₂) nel sesso femminile sono risultati statisticamente significativamente più bassi anche a parità di valore della frazione d'eiezione.

una patologia che prevale con l'incremento generale dell'età secolare ed in cui tre quarti dei pazienti presentano un'età maggiore di 65 anni. È noto che il declino funzionale si collega ad una prognosi peggiore, ma sino ad oggi si ignorava quali meccanismi erano sottostanti al declino funzionale dell'anziano con insufficienza cardiaca. I risultati indicano che tra i 2331 pazienti studiati, la VO₂ di picco ha presentato una significativa correlazione inversa con l'età (-0.14 ml kg⁻¹ min⁻¹ per anno N40 anni; P <.0001). Anche la pendenza VE/VCO₂ (parziale R² 0.037, totale R² 0.199; P < .001) è risultata significativamente correlata all'età, seppure con potere predittivo più debole. Nell'analisi statistica multivariata, invece, l'età si è confermata come la variabile predittiva del valore di VO₂ di picco, più significativa. Anche l'inadeguato incremento della frequenza cardiaca da lavoro si è dimostrato significativamente correlato all'età: sebbene la frequenza cardiaca massima e l'età siano risultate

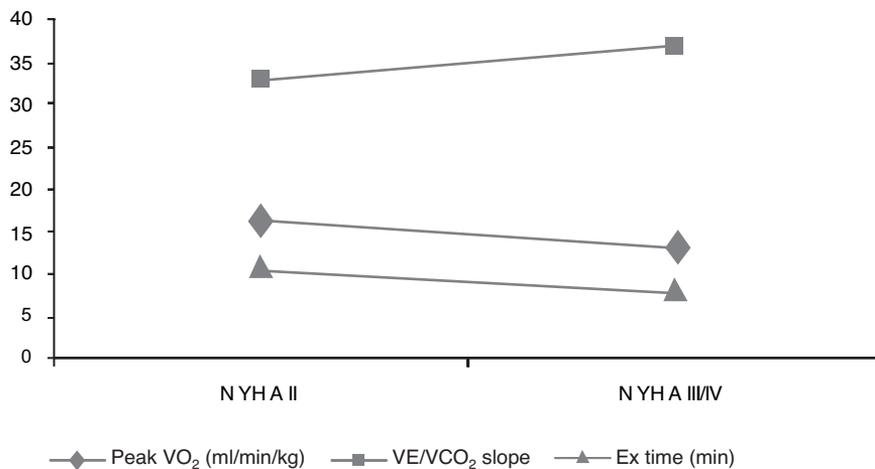


Fig. 2. La figura rappresenta la correlazione dei dati inerenti la capacità funzionale espressi con VO₂ di picco, rapporto tra ventilazione e produzione di CO₂ (VE/VCO₂) ed il test dei 6 minuti di cammino (6MWT) in rapporto alla classe funzionale NYHA.

strettamente correlate, entrambe si sono dimostrate variabili predittive indipendenti della VO₂ di picco. Con sorpresa, invece, le co-patologie che aumentano con l'incremento dell'età, non hanno influenzato la VO₂ di picco. La presenza di comorbilità, sebbene legata all'invecchiamento non pare condizionare la VO₂ di picco, mentre l'invecchiamento amplifica le limitazioni legate all'insufficienza cardiaca, ne consegue che le variazioni fisiopatologiche indotte dallo scompenso dovranno essere gli obiettivi primari delle future terapie.

L'analisi condotta nello studio ancillare sull'NTproBNP per identificare i pazienti con più bassa VO₂ di picco ha messo in evidenza che i parametri di disfunzione diastolica nei pazienti con bassa frazione d'iezione sono gli indicatori indipendenti della VO₂ di picco, mentre la disfunzione sistolica non appare significativamente implicata nella limitazione funzionale⁸ (Fig. 3).

A conferma di questo dato, il rapporto E/A nella fase di riempimento ventricolare è risultato la più importante variabile indipendente predittiva della pendenza della curva VE/VCO₂, dando ragione della varianza del 10% del dato (Fig. 3). Gli autori hanno testato l'ipotesi che nei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica le misure ecocardiografiche potessero predire l'esito degli indicatori espressi con lo stress ergometrico, includendo il rapporto con la VO₂ di picco, il test dei 6 minuti di cammino nonché l'efficienza della ventilazione definita dalla pendenza del rapporto VE/VCO₂.

Sia il rapporto E/A della valvola mitrale che la velocità di rilasciamento del tessuto miocardico (rapporto E/E) si sono dimostrate fortemente correlate a tutte e tre le variabili dello sforzo, maggiormente della frazione d'iezione (Fig. 3).

Nell'analisi multivariata, che aveva come variabile di riferimento la VO₂ di picco, il modello che includeva il rapporto E/A e 9 variabili demografiche comprendenti l'età, il sesso, la razza, l'indice di massa corporea, la classe fun-

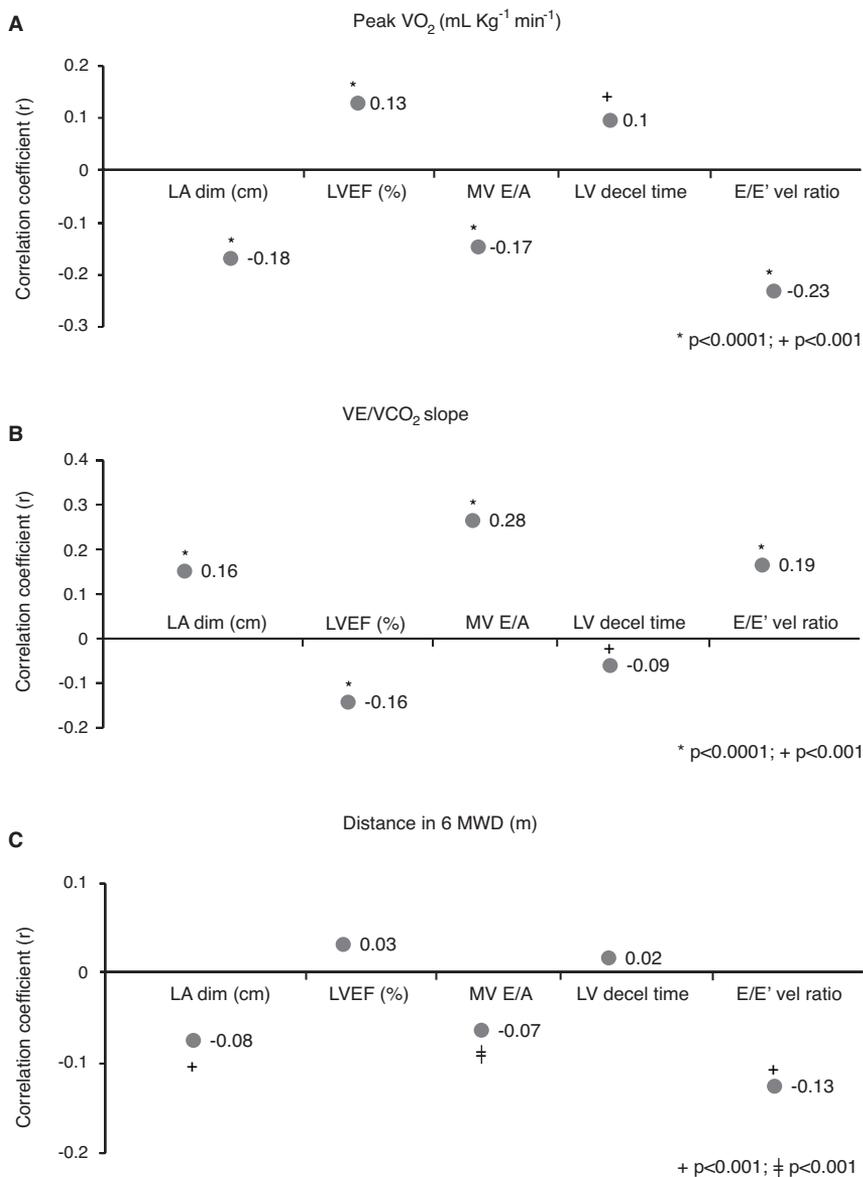


Fig. 3. Sono indicati i coefficienti di correlazione tra i parametri di capacità funzionale:
 A: VO_2 di picco (Peak VO_2);
 B: rapporto tra ventilazione e produzione di CO_2 (VE/VCO_2);
 C: il test dei 6 minuti di cammino (6MWT) con le seguenti variabili ecocardiografiche:
 LA dimension (cm) = dimensioni dell'atrio sinistro.
 LVEF (%) = frazione di eiezione del ventricolo sinistro.
 MV E/A = rapporto dell'onda E/A della valvola mitrale.
 LV decel time = tempo di decelerazione della parete ventricolare sinistra in diastole.
 E/E' vel ratio = rapporto di velocità dell'onda E sull'onda E' della parete ventricolare sinistra in diastole.

zionale NYHA, ha dato conto della variazione del 40% della VO_2 di picco e mentre il rapporto E/A esprimeva da solo il 6% della variazione, l'inclusione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro comportava meno dell'1% della variazione della VO_2 di picco. A conferma di questo dato, nel modello multivariato il rapporto E/A della fase di riempimento ventricolare è risultato la più importante variabile indipendente predittiva della pendenza della curva VE/VCO_2 , dando ragione della varianza del 10% del dato riferito alla pendenza della relazione VE/VCO_2 ; il rapporto E/A si è dimostrato la variabile ecocardiografica indipendente dotata di potere predittivo più forte. La relazione delle variabili ecocardiografiche con il test del cammino si è rivelata statisticamente meno forte.

Conclusioni

L'attività fisica aerobica regolare e moderatamente intensa, esercitata per 30' nella giornata si è rivelata un trattamento sicuro nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Lo studio non ha dimostrato un chiaro beneficio di questa attività sugli end point predefiniti, eccetto che sulla qualità di vita: molti aspetti ricollegabili al comportamento dei pazienti, come l'aderenza alle cure e le possibili variazioni nelle stesse possono avere influenzato questo risultato, infatti dati non ancora pubblicati suggeriscono che diversi gradi di impegno fisico quotidiano possano determinare, a parità di condizioni di partenza, un diverso impatto sugli eventi avversi⁹.

Il vasto ed accurato data base dello studio ha permesso per la prima volta un'accurata analisi di molte variabili in precedenza studiate su campioni di piccole dimensioni e spesso poco omogenei, consentendo di chiarire aspetti inediti della relazione tra variabili espresse dalla capacità funzionale e quelle espresse dal quadro clinico cardiologico e strumentale. Molte altre importanti delucidazioni saranno disponibili nei prossimi anni, derivando proprio dall'analisi dei dati di questa estesa popolazione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al.* Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons 1994-2003. *Arch Intern Med* 2008; 168(4):418-424
- 2) *Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al.* Heart disease and stroke statistics 2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:e1-e161
- 3) *Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al.* American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplanta-

- tion: endorsed by the Heart Rythm Society. *Circulation* 2005; 112(12):e154- e235
- 4) *O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al.* Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:1439-50
 - 5) *Duncan K, Pozehl B, Norman JF, Hertzog M.* A self-directed adherence management program for patients' with heart failure completing combined aerobic and resistance exercise training *Applied Nursing Research* xx (2009). Available www.elsevier.com/locate/apnr
 - 6) *Piña IL, Kokkinos P, Kao A et al.* Baseline differences in the HF-ACTION trial by sex. *Am Heart J* 2009; 158:S24-S30
 - 7) *Russell SD, Saval MA, Robbins JL et al.* New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J* 2009; 158:S6-S15
 - 8) *Gardin J M, Leifer ES, Fleg JL et al.* Relationship of Doppler-Echocardiographic left ventricular diastolic function to exercise performance in systolic heart failure: The HF-ACTION study. *Am Heart J* 2009; 158:S45-S52
 - 9) *Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al.* Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:1451-9