

La prova da sforzo per valutare l'efficacia della terapia non farmacologica

Oreste Febo, Franco Cobelli

Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Centro Medico, Montescano (PV)

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 400-406)

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

Per la corrispondenza:

Dr. Oreste Febo

Divisione di Cardiologia
Fondazione Salvatore
Maugeri, IRCCS
Centro Medico
27040 Montescano (PV)

Effetti della cardioversione

Una riduzione della capacità lavorativa è stata rilevata in numerosi lavori a seguito della comparsa di fibrillazione atriale¹⁻⁸ confrontando il consumo di ossigeno di picco (VO_2 picco) misurato prima della cardioversione con quello osservato dopo tale intervento. Solo tre di questi lavori hanno preso però in considerazione pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo⁹⁻¹¹.

Una subanalisi dei dati del V-HeFT I e II⁹ non ha dimostrato differenze di VO_2 picco fra i pazienti in ritmo sinusale e quelli in fibrillazione atriale pur essendo le frequenze cardiache all'apice dello sforzo notevolmente più elevate nei pazienti fibrillanti. Durante il follow-up solo nei pazienti in fibrillazione atriale reclutati nel V-HeFT II si è riscontrata una significativa caduta del VO_2 picco rispetto ai pazienti in ritmo sinusale a 2.5 e 3 anni dal reclutamento.

Al contrario un lavoro di Pardaens et al.¹⁰, eseguito su 111 pazienti maschi in attesa di trapianto cardiaco con caratteristiche cliniche basali indifferenti dal punto di vista statistico, ha evidenziato un VO_2 picco ridotto del 20% nei soggetti in fibrillazione atriale (n = 18) rispetto ai pazienti in ritmo sinusale (n = 93).

Infine Pozzoli et al.¹¹ hanno rilevato che tra i pazienti in attesa di trapianto cardiaco, in 18 all'instaurarsi di una fibrillazione atriale cronica si aveva una riduzione del VO_2 picco del 31% (da 16 ± 5 a 11 ± 5 ml/kg/min, $p < 0.002$) tra l'ultimo test eseguito in ritmo sinusale (al massimo 3 mesi prima dell'insorgenza dell'aritmia) ed il primo test eseguibile successivamente all'evento aritmico, una volta stabilizzata la situazione clinica.

Complessivamente quindi i risultati delle esperienze maturate su pazienti con disfunzione ventricolare modesta o assente^{2,4-8} associate a quelle di Pardaens et al.¹⁰ e Pozzoli et al.¹¹, inducono a ipotizzare che il ripristino del ritmo sinusale mediante cardioversione sia in grado di indurre un incremento del VO_2 picco valutabile attorno al 20-30%. Certamente comunque tale risultato è tratto dall'analisi di piccoli campioni e non possono essere del tutto ignorate le conclusioni di tipo opposto ottenute dallo studio di Carson et al.⁹ su popolazioni numericamente ben più consistenti (1121 pazienti in ritmo sinusale e 200 pazienti in fibrillazione atriale). Solo il lavoro di Pozzoli et al.¹¹, peraltro, esegue un confronto per dati appaiati sul VO_2 picco rilevato poco tempo prima dell'insorgenza dell'aritmia e poco tempo dopo la sua comparsa e ciò sembrerebbe costituire un "modello" ideale per rilevare con sicurezza variazioni della capacità lavorativa indotte dall'insorgenza dell'aritmia.

Effetti dell'ultrafiltrazione

Sebbene l'ultrafiltrazione nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico sia raccomandata solo nei casi di refrattarietà alla terapia farmacologica e soprattutto nei pazienti in attesa di trapianto cardiaco¹², tale metodica è stata utilizzata da Agostoni et al.¹³ anche nei pazienti con scompenso cardiaco moderato. In tale esperienza, una sola seduta di ultrafiltrazione si è dimostrata utile nell'incrementare significativamente la capacità lavorativa sia massimale che submassimale e la funzione polmonare nel gruppo di pazienti trattati con ultrafiltrazione. L'incremento di VO_2

picco e della soglia anaerobica persiste per 6 mesi nel corso del follow-up. Sempre gli stessi autori, in esperienze successive, segnalano che la persistenza degli effetti positivi dell'ultrafiltrazione sulla capacità lavorativa è inversamente correlata alla severità dello scompenso¹⁴.

Effetti della stimolazione elettrica

Nella cardiomiopatia dilatativa problemi emodinamici possono facilmente derivare dall'anomala diffusione della stimolazione atrioventricolare e intraventricolare¹⁵. Una conduzione atrioventricolare rallentata (in presenza di un QRS > 140 ms, per blocco di branca sinistra, durata del rigurgito mitralico > 450 ms e durata della diastole < 200 ms) può contribuire ad aumentare la durata di un rigurgito funzionale mitralico o tricuspide, accorciando il tempo di riempimento e riducendo conseguentemente la gittata sistolica. A ciò, fin dagli inizi degli anni '90, si è cercato di ovviare attraverso l'impiego di un pacing bicamerale atrioventricolare destro (DDD) riducendo l'intervallo atrioventricolare. I risultati sono stati contrastanti e solo Brecker et al.^{16,17} riportano in due successivi studi un miglioramento della capacità lavorativa a lungo termine dei pazienti così trattati (incremento del VO₂ picco di quasi il 25%).

Più recentemente l'attenzione si è concentrata sul fatto che anche la desincronizzazione ventricolare, più evidente nei pazienti con QRS molto largo (> 150 ms), potesse avere un effetto negativo sull'emodinamica cardiaca e si è cercato di ovviare al problema con la stimolazione biventricolare (a destra nel sito di più precoce attivazione, apice o efflusso, e a sinistra in quello di più tardiva attivazione, parete laterale, raggiungibile attraverso il seno coronarico). In riferimento a tale metodica vi sono numerose positive segnalazioni in ambito emodinamico ed ecocardiografico; in ambito ergometrico una segnalazione di Bakker et al.¹⁸ riferisce un incremento significativo del VO₂ picco (43%) e della soglia anaerobica (45%) a 3 mesi dall'impianto dello stimolatore.

Effetti del supporto ventricolare portatile

Nell'esperienza di Mancini et al.¹⁹, oltre al netto miglioramento dei parametri emodinamici a riposo e da sforzo, i soggetti portatori di assistenza ventricolare sinistra portatile hanno mostrato un VO₂ picco ed alla soglia anaerobica significativamente più alto rispetto a pazienti con scompenso cardiaco severo ed in terapia convenzionale e simile a quello di pazienti con scompenso cardiaco lieve. Anche la capacità lavorativa submassimale risulta comparabile a quella di pazienti con scompenso cardiaco lieve ma significativamente migliore se comparata a quella di pazienti in trattamento con dobutamina²⁰.

Effetti della chirurgia ventricolare di rimodellamento

Il rimodellamento ventricolare è un elemento fondamentale nel determinismo dello scompenso cardiaco ed è strettamente correlato con la prognosi. È stato dimostrato che numerosi trattamenti farmacologici (ACE-inibitori, β-bloccanti) possono essere utilizzati nel tentativo di rallentare il progressivo rimodellamento ventricolare. A questo scopo recentemente sono state valutate anche alcune procedure chirurgiche ed in particolare la cardiomioplastica dinamica²¹ e la ventriculoplastica secondo Batista^{22,23}.

I primi interventi di cardiomioplastica risalgono alla fine degli anni '80 ed i lavori comparsi in letteratura in questi ultimi 10 anni sono tutti su casistiche complessivamente piccole, senza controlli randomizzati e con risultati, in termini clinici ed emodinamici, spesso contrastanti.

Dal punto di vista ergometrico solo pochi lavori hanno preso in considerazione i risultati di un test da sforzo. Solo Carpentier et al.²⁴, in uno studio su 52 pazienti con frazione di eiezione $16 \pm 3\%$, hanno riscontrato ad un follow-up di 21 mesi (range 2 mesi-7 anni) un incremento significativo del VO₂ picco del 45.3% (da 12.8 ± 3.5 a 18.6 ± 4 ml/kg/min).

Un successivo lavoro dello stesso gruppo²⁵, comprendente 82 pazienti con un follow-up medio di 4.2 anni (range 6 mesi-10 anni), non ha mostrato più alcuna differenza del VO₂ picco rispetto al basale.

I dati deducibili da questi due lavori sono comunque difficilmente interpretabili a causa della grande distanza temporale fra i controlli ergometrici eseguiti e a causa della naturale progressione della malattia e di sicure modificazioni terapeutiche intervenute in tempi così lunghi.

Anche un analogo studio americano²⁶ su 68 pazienti con frazione di eiezione 21.9 ± 0.8 non è stato in grado di mostrare un miglioramento del VO₂ picco a 6 mesi dall'intervento (15 ± 1 vs 16 ± 1 ml/kg/min).

Un'altra metodologia chirurgica, apparentemente semplice, per contrastare la dilatazione ventricolare è la ventriculoplastica secondo Batista^{22,23}. Essa consiste grossolanamente in un'abbondante resezione della parete laterale del ventricolo sinistro per ridurre lo stress di parete, secondo un'applicazione diretta della legge di Laplace. L'intervento è stato ripreso anche negli Stati Uniti da McCarthy et al.²⁷ associato ad una riparazione della valvola mitralica (plastica dei lembi anteriore e posteriore o annuloplastica posteriore). Nei pur numerosi lavori comparsi in letteratura negli ultimi anni su tale argomento non esistono specifici riferimenti a variazioni della capacità lavorativa indotte dall'intervento e confermate dall'esecuzione di test ergometrici. Ciò può anche derivare dal fatto che la procedura chirurgica è stata per lo più applicata in pazienti in condizioni cliniche assai gravi (III avanzata-IV classe funzionale NYHA) nei quali

era forse difficile l'esecuzione di un test cardiopolmonare.

Prendendo in considerazione anche gli interventi di ventriculoplastica meno eroici per la quantità di miocardio asportata (aneurismectomia, plicatura del ventricolo sinistro, ecc.), i moltissimi lavori presenti in letteratura in tale ambito si soffermano principalmente sugli aspetti di tecnica chirurgica (differenti da autore ad autore), sui dati emodinamici e sulla sola sopravvivenza; l'associazione di altri interventi cardiocirurgici (bypass aortocoronarico) rende poi ulteriormente difforni i lavori non permettendo, anche in tali casi, di trarre inferenze sul loro effetto dal punto di vista ergometrico.

In conclusione quindi non esistono al momento dati che ci permettano di esprimere un giudizio di efficacia della terapia chirurgica ventricolare di rimodellamento in base ai risultati di una prova da sforzo, se non nell'interpretazione individuale di ogni singolo caso.

Effetti del training fisico

I pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico presentano una riduzione della loro capacità funzionale ed una scarsa qualità di vita a causa dell'astenia e della dispnea. Certamente la ridotta funzione ventricolare è stata considerata la prima motivazione del deficit funzionale. In realtà le correlazioni tra i due parametri si sono invece in pratica sempre mostrate molto povere o inconsistenti²⁸⁻³² ed è andata sempre più affermandosi l'ipotesi che la compromissione della capacità funzionale nei pazienti affetti da scompenso cardiaco potesse essere in prevalenza attribuibile ad alterazioni periferiche³³, a livello cioè del muscolo

scheletrico. Tali anomalie sono fondamentalmente di quattro tipi:

- a) atrofia del muscolo scheletrico³⁴⁻³⁷,
- b) anomalie del flusso ematico al muscolo scheletrico³⁸⁻⁴¹,
- c) anomalie del metabolismo muscolo-scheletrico⁴²⁻⁴⁶,
- d) anomalie istologiche e biochimiche del muscolo scheletrico^{34,47-49}.

Soprattutto il rilievo che le modificazioni biochimiche ed istologiche osservate nel muscolo scheletrico nello scompenso cardiaco sono simili a quelle osservate nel decondizionamento⁵⁰⁻⁵² hanno indotto a ritenere che un adeguato training fisico potesse indurre un miglioramento della capacità funzionale in questi pazienti.

I risultati dei principali studi randomizzati con gruppo di controllo sono riassunti nella tabella I⁵³⁻⁶¹.

Tutti i pazienti reclutati in questi studi avevano una frazione di eiezione mediamente < 30% ad eccezione dello studio di Kostis et al.⁵⁵ nel quale la frazione di eiezione era del 35 ± 6% nel gruppo training e del 37 ± 9% nel gruppo controllo.

A questi studi potrebbe essere aggiunto anche il lavoro di Coats et al.⁶² nel quale in 17 pazienti scompensati un training di 8 settimane è stato randomizzato con metodologia crossover contro 8 settimane di ridotta attività fisica. Il training fisico si è mostrato in grado di aumentare la capacità funzionale in minuti del 18.2% (p < 0.001).

I dati di questi studi mostrano complessivamente la possibilità di incrementare la capacità lavorativa di pazienti affetti da scompenso cardiaco mediante training fisico. Il loro limite è però costituito dallo scarso numero di pazienti presi in considerazione in ciascuno di

Tabella I. Principali risultati del training fisico nei pazienti con scompenso cardiaco cronico.

	Gruppo di studio	N. pazienti	Durata training (settimane)	CL basale (VO ₂ picco, ml/kg/min)	CL finale (VO ₂ picco, ml/kg/min)	Δ%	CL basale (min)	CL finale (min)	Δ%
Jettè et al. ⁵³	T	7	4	12.4 ± 4.4	15.9 ± 4.5	+28.2			
	C	8		14.7 ± 5.4	13.9 ± 4.3	-5.4			
Koch et al. ⁵⁴	T	12	12	18.3 ± 5			8	10.7	+33.8
	C	13		19.5 ± 8			11.3	10.2	-8
Kostis et al. ⁵⁵	T	7	12				8.3	11.4	+37.4
	C	6					7	8.6	+22.9
Hambrecht et al. ⁵⁶	T	12	24	17.5 ± 5.1	23.3 ± 4.2	+33.1	8.9	11.7	+31.5
	C	10		17.9 ± 5.6	17.9 ± 5.6	0	9.7 ± 4.4	9.4 ± 4.7	-3.1
Kiilavuori et al. ⁵⁷	T	8	12	20.7 ± 5.9	23.9 ± 8.5	+15.4			
	C	12		18.9 ± 5.5	19.1 ± 5.5	+1			
Keteyian et al. ⁵⁸	T	15	24	16 ± 3.7	18.5 ± 4.4	+15	10.6 ± 2.8	13.4 ± 3	+26.4
	C	14		14.7 ± 4.2	15.2 ± 4.8	+3.4	10.3 ± 3.9	10.9 ± 4.3	+5.8
Belardinelli et al. ⁵⁹	T	29	8	15.6 ± 1.2	17.9 ± 1.3	+14.7			
	C	14		15.4 ± 1.6	14.5 ± 1.6	-5.8			
Wielenga et al. ⁶⁰	T	35	12	15.2 ± 0.5	16.5 ± 0.5	+10	10.1	12.3	+24
	C	32		15.2 ± 0.6	15.8 ± 0.7	+5	9.6	9.7	+1
Belardinelli et al. ⁶¹	T	48	14	15.7 ± 3	19.9 ± 1	+27			
	C	46		15.2 ± 2	16.2 ± 2	+6.5			

C = gruppo controllo; CL = capacità lavorativa; T = gruppo training; VO₂ = consumo di ossigeno.

essi. Per ovviare a questa critica ci viene in aiuto un recente studio dell'European Heart Failure Training Group⁶³ eseguito su 134 pazienti con frazione di eiezione media di 25 ± 8.9 per un periodo variabile da 6 a 16 settimane. Tale studio non ha un gruppo di controllo, ma certamente la numerosità del campione esaminato ne sottolinea l'importanza. In termini di capacità lavorativa si è osservato un aumento del VO_2 picco del 12% ($p < 0.05$) e della durata dell'esercizio in minuti del 15.3% ($p < 0.005$).

È da segnalare inoltre che gli studi di Wielenga et al.⁶⁰ e di Belardinelli et al.⁶¹ associavano una valutazione della qualità della vita che migliorava significativamente con l'aumentare della capacità lavorativa nel gruppo di pazienti sottoposti a training. Inoltre Belardinelli et al.⁶¹ hanno eseguito un test di controllo anche a 2 mesi dallo studio basale ed hanno osservato a tale tempo un incremento significativo del VO_2 picco (18.6 ± 1 vs 15.7 ± 3 ml/kg/min, $p < 0.001$); il successivo incremento a 14 mesi (19.9 ± 1 vs 18.6 ± 1 ml/kg/min, $p = NS$) non risultava significativo mostrando così che è possibile ottenere un buon incremento della capacità lavorativa in tempi relativamente brevi, ma è poi necessario proseguire il training per mantenere (o migliorare ancora modicamente) il risultato raggiunto.

Dal punto di vista fisiopatologico da questi lavori si può dedurre che l'incremento del VO_2 picco è fondamentalmente legato ad un incremento della differenza artero-venosa e solo in piccola parte ad un aumento della gittata sistolica^{56,62}. Anche una parziale attenuazione dell'incompetenza cronotropa, caratteristica di questi pazienti, può essere realizzata mediante un adeguato programma di training^{56,58}. In alcuni studi è stato poi riscontrato un aumento della ventilazione minuto^{58,65}, del rapporto ventilazione minuto/anidride carbonica espirata⁶⁰, della soglia anaerobica ventilatoria^{57,66} e lattacidemica^{64,67}, indici, questi ultimi, in assenza di documentate modificazioni emodinamiche, di un miglioramento del metabolismo muscolare indotto dal training. Ciò è dimostrato anche da un miglioramento delle anomalie mitocondriali^{56,67} e del metabolismo muscolare dopo training con procedure di risonanza magnetica^{46,68}. Infine è stato osservato un decremento dei livelli di adrenalina plasmatica a riposo^{62,67} ed un miglioramento dell'assetto neurovegetativo⁵⁷ nei pazienti allenati.

In conclusione, si può affermare che in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico con frazione di eiezione $< 40\%$, un training individualizzato di almeno 4 settimane (range 4-24 settimane) è in grado di permettere un aumento della capacità lavorativa del 10-33% in termini di VO_2 picco e del 15-34% in termini di minuti di lavoro.

Effetti del trapianto cardiaco

Un importante end-point del trapianto cardiaco è, al di là di migliorare la sopravvivenza di pazienti af-

fetti da scompenso cardiaco cronico, di aumentarne la capacità funzionale. In realtà questo obiettivo non si realizza immediatamente dopo il trapianto. Infatti la gittata sistolica e la frazione di eiezione rimangono più basse che in individui normali e a riposo ciò deve essere compensato da frequenze cardiache stabilmente più elevate. Il comportamento fisiopatologico del cuore trapiantato è infatti ascrivibile al modello del cuore denervato, caratterizzato dall'assenza del ruolo moderatore del sistema nervoso autonomo orto e parasimpatico. I recettori β -adrenergici del miocardio rimangono integri, ma sono soggetti solo all'influenza delle catecolamine circolanti. Poiché la porzione della struttura atriale del ricevente di solito conservata nell'intervento classico di trapianto cardiaco, rimane di fatto isolata dalla sutura rispetto all'atrio del donatore, il ritmo del cuore nativo non potrà trasferirsi al cuore nuovo ed il ritmo cardiaco dominante sarà quindi quello imposto dal nodo seno-atriale sito nell'atrio del cuore del donatore e quindi denervato. Sarà perciò tipica una frequenza cardiaca, in condizioni basali, più elevata che nel soggetto normale a causa dell'abolizione delle influenze inibitorie vagali. Durante l'esercizio fisico la liberazione delle catecolamine in circolo interviene a garantire l'aumento della frequenza necessario alle aumentate richieste metaboliche. Inoltre le variazioni di frequenza possono essere anche in parte giustificate da modificazioni meccaniche dovute allo stiramento delle strutture seno-atriali. Le catecolamine circolanti sono anche responsabili di un aumento della contrattilità attraverso il meccanismo di Frank-Starling in seguito all'aumento del ritorno venoso. Il più lento e ritardato incremento della frequenza cardiaca, e quindi della portata cardiaca, durante sforzo è certamente una causa della ridotta capacità funzionale nei soggetti sottoposti a trapianto^{69,70}.

Inoltre, così come nello scompenso cardiaco, anche nel post-trapianto, per lo meno per alcuni mesi, anche differenti fattori periferici tendono ancora a limitare l'efficienza fisica. Studi biotici sulla muscolatura scheletrica hanno dimostrato in questi pazienti il permanere di anormali inclusioni lipidiche intracellulari, di accumuli di glicogeno, un'accentuata pinocitosi, e un marcato assottigliamento della membrana basale dei capillari a 6 settimane dall'intervento⁷¹. Un'elevata lattacidemia arteriosa è ancora presente a 15 mesi dall'intervento⁷². Una ridotta vasodilatazione periferica, tipica dello scompenso cardiaco, permane per almeno 4 mesi dopo il trapianto cardiaco e il miglioramento della funzione di pompa può influenzare in senso positivo tale situazione solo indirettamente e lentamente⁷³. Inoltre, anche il cuore trapiantato spesso presenta un deficit della funzione diastolica a causa di un'alterata compliance o del rilassamento ventricolare che può influenzare negativamente il quadro emodinamico⁷⁴. Il persistere di questo quadro restrittivo può essere attribuito ad una ridotta funzione ventricolare destra derivante dall'improvvisa esposizione del cuore

donato a regimi pressori polmonari cronicamente più elevati.

A questo proposito Stevenson et al.⁷⁵ hanno dimostrato che un gruppo di 22 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco senza un successivo periodo di training fisico ed un gruppo di 20 pazienti posti in terapia medica ottimizzata, perché non idonei o non disposti ad accettare l'intervento, con caratteristiche cliniche al reclutamento simili, mostravano dopo 15 ± 6 mesi valori di VO_2 picco non statisticamente differenti (17 ± 4 vs 19 ± 4 ml/kg/min, $p = NS$) pur con frazioni di eiezione profondamente differenti (62 ± 7 vs $22 \pm 9\%$, $p < 0.05$).

Il training fisico dunque appare come il miglior mezzo per indurre un incremento sensibile della capacità lavorativa in pazienti trapiantati^{69,70,76-81} mediante tre meccanismi: 1) l'aumento della concentrazione delle catecolamine ematiche al picco dello sforzo portano ad un progressivo aumento della frequenza cardiaca che condiziona nel tempo un aumento del VO_2 picco⁷⁸; 2) induzione di un'ipertrofia dei muscoli scheletrici delle gambe, che contribuisce ad aumentare la capacità di *endurance* muscolare ed il picco di frequenza cardiaca durante esercizio⁶⁹; 3) il fenomeno della precoce accelerazione del ritmo cardiaco dopo assunzione di una posizione ortostatica e rapida decelerazione all'interruzione dell'esercizio legato in questi pazienti a meccanismi cardiologici locali diversi dall'increzione catecolaminica⁷⁹.

Cobelli⁸⁰ ha preso in considerazione 59 pazienti seguiti in fase pre-trapiantologica, rivisti subito dopo il trapianto per un ciclo di riabilitazione controllata e rivalutati mediante test cardiopolmonare in media 44.6 ± 15.6 giorni (mediana 41 giorni) dopo il trapianto cardiaco. Un pur così breve periodo di ricondizionamento fisico appariva già in grado di evidenziare un importante aumento del VO_2 picco (17 ± 3.8 vs 12.5 ± 3.5 ml/kg/min, $p < 0.001$) rispetto all'ultimo test eseguito prima del trapianto. I pazienti hanno poi proseguito la riabilitazione domiciliariamente e dai risultati dei test cardiopolmonari eseguiti nel follow-up si rileva che anche nel trapianto cardiaco la continuazione del training, anche in forma autogestita, sia in grado di dare un ulteriore incremento della capacità lavorativa (VO_2 picco 19.7 ± 4.3 ml/kg/min a 12 mesi e 19.3 ± 4.4 ml/kg/min a 21 mesi dopo trapianto) e di permettere il mantenimento nel tempo del risultato ottenuto.

In conclusione, il trapianto cardiaco di per sé non sembra essere in grado di incrementare precocemente la capacità lavorativa se non associato ad un programma di training fisico. Se questo viene invece attuato, già dopo circa 45 giorni dall'intervento, si può avere un incremento del VO_2 picco di circa il 35% rispetto al pre-trapianto. Un progressivo adattamento funzionale dell'apparato cardiocircolatorio e il training fisico sono in grado di aumentare di un ulteriore 20% la capacità funzionale di detti pazienti a circa 6 mesi dall'intervento con successiva stabilizzazione del risultato raggiunto.

Bibliografia

1. Ueshima K, Myers J, Atwood JE, et al. The effect of cardioversion on exercise capacity in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 1993; 126: 1021-4.
2. Ueshima K, Myers J, Graettinger WF, et al. Exercise and morphologic comparison of chronic atrial fibrillation and normal sinus rhythm. *Am Heart J* 1993; 126: 260-1.
3. Atwood JE, Myers J, Sullivan M, et al. The effect of cardioversion on maximal exercise capacity in patients with chronic heart fibrillation. *Am Heart J* 1989; 118: 913-8.
4. Lipkin DP, Frenneaux M, Stewart R, et al. Delayed improvement in exercise tolerance after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Br Heart J* 1988; 59: 572-7.
5. Van Gelder IC, Crijns HJGM, Blanskama PK, et al. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 560-6.
6. Gosselink ATM, Bijlsma EB, Landsman MLJ, et al. Long term effect of cardioversion on peak oxygen consumption in chronic atrial fibrillation: a 2-year follow-up. *Eur Heart J* 1994; 15: 1368-72.
7. Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van den Berg MP, et al. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study. *Br Heart J* 1994; 72: 161-6.
8. Lundstrom T, Karlsson O. Improved ventilatory response to exercise after cardioversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm. *Chest* 1992; 102: 1017-22.
9. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, et al. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: the V-HeFT studies. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VI102-VI110.
10. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, et al. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart* 1997; 78: 564-8.
11. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, et al. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 197-204.
12. 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.
13. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 424-31.
14. Agostoni PG, Marenzi GC, Sganzerla P, et al. Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 793-8.
15. Ansalone G, Trambaiolo P, Giorda GP, et al. Multisite stimulation in refractory heart failure. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 451-9.
16. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, et al. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340: 1308-12.
17. Brecker SJ, Kelly PA, Chua TP, et al. Effects of permanent dual chamber pacing in end-stage dilated cardiomyopathy. (abstr) *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): I-724.
18. Bakker P, Chin A, Sen K, et al. Biventricular pacing improves functional capacity in patients with end-stage congestive heart failure. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 825.
19. Mancini D, Goldsmith R, Levin H, et al. Comparison of exercise performance in patients with chronic severe heart failure versus left ventricular assist device. *Circulation* 1998; 98: 1178-83.

20. Foray A, Williams D, Reemtsma K, et al. Assessment of sub-maximal exercise capacity in patients with left ventricular assist device. *Circulation* 1996; 94 (Suppl II): II222-II226.
21. Chiu R. Dynamic cardiomyoplasty for heart failure. *Br Heart J* 1995; 73: 1-3.
22. Batista R, Santos J, Takeshita N, et al. Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end stage heart disease. *J Card Surg* 1996; 11: 96-7.
23. Batista RIV, Nery P, Bocchino L, et al. Partial left ventriculectomy to treat end stage heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 634-8.
24. Carpentier A, Chachques JC, Acar C, et al. Dynamic cardiomyoplasty at seven years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 42-54.
25. Chachques JC, Berrbi A, Hernigou A, et al. Study of muscular and ventricular function in dynamic cardiomyoplasty: a ten-year follow up. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 854-68.
26. Furnary AP, Jessup M, Moreira LFP, for the America Cardiomyoplasty Group. Multicenter trial of dynamic cardiomyoplasty for chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1175-80.
27. McCarthy PM, Starling RC, Wong J, et al. Early results with partial left ventriculectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 755-65.
28. Port S, McEwan P, Cobb FR. Influence of resting ventricular function on left ventricular response to exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981; 63: 856-63.
29. Franciosa JA, Park JA, Levine B, et al. Lack of correlation between exercise capacity and indices of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33-9.
30. Higginbotham MB, Morris KG, Cohn EH, et al. Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983; 51: 52-60.
31. Szachcic J, Massie BM, Kramer BL, et al. Correlates and prognostic implications of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1037-42.
32. Liang CS, Stewart DK, LeJemtel TH, et al. Characteristics of peak aerobic capacity in symptomatic and asymptomatic subjects with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1207-11.
33. Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. *Eur Heart J* 1999; 20: 1191-200.
34. Lipkin DP, Jones DA, Round JM, et al. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1988; 18: 187-95.
35. Buller NB, Poole-Wilson PA. Extrapolated maximum oxygen consumption: a new method for the objective analysis of respiratory gas exchange during exercise. *Br Heart J* 1988; 59: 212-7.
36. Levine B, Kalmen J, Meyer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-44.
37. Mancini DM, Walter G, Reichek N, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1364-73.
38. Luscher TF, Noll G. Endothelium-dependent vasomotion in aging, hypertension, and heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VII): VII97-VIII03.
39. Sinoway L, Minotti J, Musch T, et al. Enhanced metabolic vasodilation secondary to diuretic therapy in decompensated congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 107-11.
40. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al. The neurohormonal axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101: 370-7.
41. Ferguson DW, Berg WJ, Sander JS, et al. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycoside in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989; 80: 65-77.
42. Wilson JR, Fink L, Maris J, et al. Evaluation of skeletal muscle energy metabolism in patients with heart failure using gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation* 1985; 71: 57-62.
43. Massie B, Conway M, Young R, et al. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 1987; 76: 1009-19.
44. Mancini DM, Ferraro N, Tuchler M, et al. Detection of abnormal calf muscle metabolism in patients with heart failure using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1234-40.
45. Arnolda L, Conway M, Dolecki M, et al. Skeletal muscle metabolism in heart failure: a 31-p nuclear magnetic resonance spectroscopy of leg muscle. *Clin Sci* 1990; 79: 583-9.
46. Adamopoulos S, Coats AJS, Brunotte F, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1101-6.
47. Mancini D, Coyle E, Coggan A, et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to 31p NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1338-46.
48. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990; 81: 518-27.
49. Drexler H, Riede U, Munzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1751-9.
50. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptation of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol* 1984; 56: 831-8.
51. Holloszy JO, Booth FW. Biochemical adaptation to endurance exercise in muscle. *Annu Rev Physiol* 1976; 38: 273-91.
52. McCully KK, Borden BP, Tuchler M, et al. Wrist flexor muscles of elite rowers measured with magnetic resonance spectroscopy. *J Appl Physiol* 1989; 67: 926-32.
53. Jettè M, Heller R, Landry F, et al. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1991; 84: 1561-7.
54. Koch M, Doward H, Broustet JP. The benefit of graded physical exercise in chronic heart failure. *Chest* 1992; 101: 231S-235S.
55. Kostis JB, Rosen RC, Cosgrove NM, et al. Nonpharmacologic therapy improves functional and emotional status in congestive heart failure. *Chest* 1994; 106: 996-1001.
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 muscle. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1239-49.
57. Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, et al. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995; 16: 490-5.
58. 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.
59. Belardinelli R, Georgiu D, Cianci G, et al. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during ex-

- ercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 1996; 132: 61-7.
60. Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, et al. Safety and effects of physical training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 872-9.
61. Belardinelli R, Georgiu D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1173-82.
62. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Circulation* 1992; 85: 2119-31.
63. European Heart Failure Training Group. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 466-75.
64. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1988; 78: 506-15.
65. Buller NP, Poole-Wilson PA. Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1990; 63: 281-3.
66. Sullivan MJ, Cobb FR. The anaerobic threshold in chronic heart failure: relation to blood lactate, ventilatory basis, reproducibility, and response to exercise training. *Circulation* 1990; 81 (Suppl II): II47-II58.
67. Belardinelli R, Georgiu D, Scocco V, et al. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 975-82.
68. Stratton JR, Dunn JF, Adamopoulos S, et al. Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol* 1994; 76: 1575-82.
69. Kavanagh TMH, Yacoub DJ, Mertens J, et al. Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1988; 77: 162-71.
70. Keteyian S, Shepard R, Ehrman J. Cardiovascular responses of heart transplant patients to exercise training. *J Appl Physiol* 1991; 71: 2627-31.
71. Derman EW, Selley KL, Emms J, et al. Structural and functional abnormalities of skeletal muscle before and after orthotopic cardiac transplantation. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: 586-91.
72. Braubaker PM, Berry MJ, Brozena SC. Relationship of lactate and ventilatory threshold in cardiac transplant patients. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 191-6.
73. Sinoway LI, Minotti JR, Davis D. Delayed reversal of impaired vasodilation in congestive heart failure after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1998; 61: 1076-9.
74. Young JB, Leon CA, Short HD, et al. Evolution of hemodynamics after orthotopic heart and heart-lung transplantation: early restrictive patterns persisting in occult fashion. *J Heart Transplant* 1987; 6: 34-43.
75. Stevenson LW, Sietsema K, Tillisch JH, et al. Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure. *Circulation* 1990; 81: 78-85.
76. Keteyian S, Ehrman J, Fedel F, et al. Heart rate-perceived exertion relationship during exercise in orthotopic heart transplant patients. *J Cardiopulm Rehabil* 1990; 10: 287-93.
77. Niset G, Coustry-Degre C, Degre S. Psychosocial and physical rehabilitation after heart transplantation: 1-year follow-up. *Cardiology* 1988; 74: 311-7.
78. Walter JD, Brozena SC, Brubaker PH. Effects of exercise training on plasma catecholamine levels in orthotopic heart transplant recipients. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: 586-91.
79. Rudas L, Pflugfelder PW, Menkis AH, et al. Evolution of heart rate responsiveness after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1991; 68: 232-6.
80. Cobelli F. Approccio terapeutico comprensivo e continuativo al paziente cardiopiantato dalla fase precedente a quella successiva al trapianto d'organo. Un modello organizzativo multidisciplinare. Progetto Finalizzato Ministero della Sanità 1997.
81. Badenhop DT. The therapeutic role of exercise in patients with orthotopic heart transplant. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 975-85.