

## Lo studio HF-ACTION

Pier Luigi Temporelli<sup>1</sup>, Francesco Fattirolli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Veruno (NO), <sup>2</sup>Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Struttura Organizzativa Dipartimentale di Riabilitazione Cardiologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Università degli Studi, Firenze

(G Ital Cardiol 2010; 11 (1): 1-5)

**Background.** Le linee guida raccomandano il training fisico nei pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco clinicamente stabili. Precedenti studi non presentavano un adeguato potere statistico per misurare gli effetti del training sugli eventi clinici.

**Obiettivo.** Verificare l'efficacia e la sicurezza del training fisico nei pazienti con scompenso cardiaco.

**Disegno, contesto e pazienti.** Studio multicentrico randomizzato controllato condotto su 2331 pazienti clinicamente stabili con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione. I partecipanti allo studio HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) sono stati randomizzati da aprile 2003 a febbraio 2007 presso 82 centri degli Stati Uniti, Canada e Francia; il follow-up medio è stato di 30 mesi.

**Interventi.** Trattamento convenzionale più training fisico aerobico, costituito da 36 sessioni supervisionate, seguito da training domiciliare oppure trattamento convenzionale da solo.

**Principali misure di outcome.** Endpoint primario composito di mortalità per tutte le cause od ospedalizzazione ed endpoint secondari prepecificati di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare od ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

**Risultati.** L'età media era di 59 anni, il 28% dei pazienti era di sesso femminile e il 37% presentava una classe NYHA III o IV. Lo scompenso cardiaco era di eziologia ischemica nel 51% dei casi e la frazione di eiezione ventricolare sinistra media era pari al 25%. L'aderenza all'esercizio si è ridotta da una media di 95 min/settimana tra il quarto e il sesto mese di follow-up a 70 min/settimana dal decimo al dodicesimo mese. L'incidenza di mortalità od ospedalizzazione è stata del 65% (n = 759) nel gruppo training vs 68% (n = 796) nel gruppo sottoposto a trattamento convenzionale [hazard ratio (HR) 0.93, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.84-1.02, p = 0.13]. Nel gruppo training non è stata osservata alcuna significativa riduzione della mortalità [189 pazienti (16%) nel gruppo training vs 198 pazienti (17%) nel gruppo sottoposto a trattamento convenzionale; HR 0.96, IC 95% 0.79-1.17; p = 0.70], mortalità cardiovascolare od ospedalizzazione per cause cardiovascolari [632 (55%) nel gruppo training vs 677 (58%) nel gruppo sottoposto a trattamento convenzionale; HR 0.92, IC 95% 0.83-1.03, p = 0.14] e mortalità cardiovascolare od ospedalizzazione per scompenso cardiaco [344 (30%) nel gruppo training vs 393 (34%) nel gruppo sottoposto a trattamento convenzionale; HR 0.87, IC 95% 0.75-1.00, p = 0.06]. Nelle analisi supplementari prespecificate, aggiustate per le caratteristiche basali a più elevato valore prognostico, gli HR erano 0.89 (IC 95% 0.81-0.99; p = 0.03) per mortalità per tutte le cause od ospedalizzazione, 0.91 (IC 95% 0.82-1.01, p = 0.09) per mortalità cardiovascolare od ospedalizzazione per cause cardiovascolari e 0.85 (IC 95% 0.74-0.99, p = 0.03) per mortalità cardiovascolare od ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Gli altri eventi avversi si sono rivelati simili fra i due gruppi.

**Conclusioni.** Nell'ambito delle analisi primarie specificate nel protocollo, l'allenamento fisico ha determinato una riduzione non significativa dell'endpoint primario di mortalità per tutte le cause od ospedalizzazione e dei più importanti endpoint clinici secondari. Dopo aggiustamento per i fattori dell'endpoint primario a più elevato valore prognostico, il training fisico è risultato associato ad una riduzione significativa sia di mortalità per tutte le cause od ospedalizzazione sia di mortalità cardiovascolare od ospedalizzazione per scompenso cardiaco. [JAMA 2009; 301: 1439-50]

### Il punto di vista di Pier Luigi Temporelli

Nell'ultimo decennio, la gestione del paziente con scompenso cardiaco cronico (SCC) in termini di approccio farmacologico e soprattutto non farmacologico è sostanzialmente cambiata. Nell'edizione del 1988 del biblico testo di riferimento "Heart Disease" di Eugene Braunwald<sup>1</sup>, per i pazienti con SCC veniva calorosamente raccomandata la restrizione dell'attivi-

tà fisica. Di fatto, i pazienti con SCC hanno di base una ridotta tolleranza allo sforzo che, se non contrastata, determina un ulteriore deterioramento della capacità funzionale, con il conseguente circolo vizioso che porta a progressivo decondizionamento e peggioramento dello scompenso.

Alla fine degli anni '90, un ampio dibattito sul possibile responsabile dei sintomi durante sforzo nello SCC, cioè il centro (il cuore) oppure la periferia (l'apparato muscolare), ha

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Pier Luigi Temporelli

Divisione di Cardiologia  
Riabilitativa  
Fondazione Salvatore  
Maugeri, IRCCS  
Via Revislate, 13  
28010 Veruno (NO)  
E-mail:  
pierluigi.temporelli@  
fsm.it

Prof. Francesco Fattirolli

Dipartimento di Area  
Critica Medico-Chirurgica  
Struttura Organizzativa  
Dipartimentale  
di Riabilitazione  
Cardiologica  
Azienda Ospedaliero-  
Universitaria Careggi  
Università degli Studi  
Via delle Oblate, 4  
50141 Firenze  
E-mail:  
francesco.fattirolli@  
unifi.it

distolto l'attenzione dalle crescenti evidenze a favore del training fisico aerobico in pazienti con SCC clinicamente stabili. Nello stesso periodo veniva infatti chiaramente dimostrato che anche nello SCC un regolare programma di attività fisica sottomassimale migliora la capacità funzionale, la risposta ventilatoria, la funzione endoteliale e l'assetto neuroormonale, senza ripercussioni sfavorevoli sull'emodinamica centrale o sulla morfologia e funzionalità ventricolare<sup>2</sup>. Tutto questo si traduce in un miglioramento della qualità della vita e, anche se in studi limitati a piccole popolazioni, sulla sopravvivenza. Da una metanalisi su 801 pazienti, 395 dei quali avevano ricevuto un programma di training fisico contro 406 del gruppo di controllo, era infatti emerso che il training non solo non è dannoso ma addirittura riduce la mortalità totale<sup>3</sup>.

Le evidenze sono ormai così convincenti che le linee guida europee<sup>4</sup> ed americane<sup>5</sup> raccomandano il training fisico come terapia non farmacologica dello SCC (classe di raccomandazione I, livello di evidenza B). In quelle europee in particolare viene ribadito come l'eziologia, la classe funzionale, la frazione di eiezione ventricolare sinistra o la terapia medica in atto non costituiscano una controindicazione. Le stesse sottolineano inoltre come un ciclo di riabilitazione cardiologica dopo un episodio di scompenso rappresenti un'opzione efficace per la terapia e la gestione ottimale del paziente. Di fatto, in linea con la propria cultura, le strutture della rete della Cardiologia Riabilitativa Italiana (GICR-IACPR) da tempo somministrano ai loro pazienti con SCC programmi di attività fisica aerobica dapprima supervisionati in ambito ospedaliero e poi mantenuti a domicilio senza sfavorevoli conseguenze. Tuttavia, nonostante le incontrovertibili evidenze a favore, ad eccezione di contesti fortemente coinvolti e motivati nella gestione omnicomprensiva dello scompenso, raccomandazioni in merito ad un programma di regolare esercizio aerobico plurisettimanale continuano a latitare nelle lettere di dimissione così come nei referti dei controlli ambulatoriali di pazienti ammessi per SCC. Come per i pazienti senza storia di scompenso, a dispetto dei benefici in termini di salute di un modesto incremento dell'attività fisica, i medici fanno fatica ad integrare l'attività fisica nel paradigma di cura dei loro pazienti. Un atteggiamento che evoca la locuzione latina dalle *Metamorfosi* di Ovidio: "Video meliora proboque, deteriora sequor".

### La buona novella

Per cercare di dare risposte definitive allo scetticismo sull'efficacia e sulla sicurezza del training fisico nello SCC è stato pianificato il più ampio studio multicentrico e randomizzato finora realizzato. HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) ha arruolato 2331 pazienti con SCC e disfunzione sistolica ventricolare sinistra in 82 Centri negli Stati Uniti, Canada e Francia tra l'aprile 2003 e il febbraio 2007<sup>6</sup>. I pazienti sono stati randomizzati a *usual care* (UC, n = 1172) o *usual care* più training fisico aerobico fatto di passeggiate, treadmill, cicloergometro (ExT, n = 1159) e costituito da 36 sedute di training supervisionato nelle prime 12 settimane seguite da training domiciliare. Nel follow-up medio di 30 mesi, non ci sono state differenze significative tra UC e ExT per quanto riguarda sia l'endpoint primario composito di morte od ospedalizzazione per ogni causa [hazard ratio

(HR) 0.92, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.83-1.03, p = 0.14], sia gli endpoint secondari prespecificati di mortalità per ogni causa, mortalità cardiovascolare/ospedalizzazione per cause cardiovascolari o mortalità cardiovascolare/ospedalizzazione per SCC. Tuttavia, dopo aggiustamento per caratteristiche basali altamente prognostiche dell'endpoint primario, quali ad esempio la frazione di eiezione, ExT si associava ad una modesta ma significativa riduzione della mortalità per ogni causa od ospedalizzazione (HR 0.89; p = 0.03) e della mortalità cardiovascolare/ospedalizzazione per SCC (HR 0.85; p = 0.03).

Vista l'apparente neutralità dei risultati lo studio è stato letto da alcuni in chiave sostanzialmente negativa al punto che su siti cardiologici dedicati di oltreoceano veniva titolato ad esempio "HF-ACTION on exercise training in heart failure: refrain, no gain". Al di là della simpatica rima anglosassone, un'interpretazione del genere è semplicistica e fuorviante.

Innanzitutto dallo studio è emerso chiaramente che il training fisico anche nello SCC è sicuro e facilmente applicabile su vasta scala: si tratta infatti non di uno studio monocentrico, con personale dedicato ed estremamente specializzato in materia e con pazienti "coccolati" (iperseguiti e motivati), ma di un trial multicentrico internazionale. Con tutta la variabilità che ciò comporta gli eventi avversi in termini di ospedalizzazioni per fratture d'anca, per scariche del defibrillatore impiantabile (ICD) dopo esercizio e per qualsiasi ragione dopo esercizio sono state trascurabili nel gruppo ExT e sovrapponibili a quelle del gruppo UC.

In secondo luogo i benefici modesti sugli endpoint primario e secondari vanno rivisti alla luce della terapia medica ottimale in atto nei pazienti randomizzati, superiore alla media di molti trial farmacologici (94% con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, 94% con beta-bloccanti, 40% con ICD e 18% con resincronizzazione) e della reale aderenza al programma di attività fisica nel gruppo ExT. Di fatto, dopo i primi 3 mesi nei quali venivano eseguite 3 sessioni supervisionate di esercizio/settimana (frequenza dimostratasi efficace in tutti i precedenti studi), nel periodo successivo tali sedute scendevano a 1.8/settimana con un supplemento di sessioni domiciliare variabile. Quando, in un'analisi suppletiva<sup>7</sup>, è stato correlato il livello di allenamento espresso in MET (equivalente metabolico) agli eventi, ogni MET di incremento/settimana raggiunto determinava un 5% di riduzione del rischio di morte/ospedalizzazione e morte/ospedalizzazione per cause cardiovascolari (rispettivamente p = 0.003 e p = 0.009). In aggiunta, i benefici del training nel gruppo ExT sono stati mitigati dalla difficoltà a mantenere un vero gruppo di controllo inattivo in quanto alcuni pazienti, motivati e consci dei benefici dell'attività fisica, non hanno accettato volentieri la randomizzazione a UC e hanno quindi mantenuto un profilo di attività fisica superiore a quello richiesto.

Da ultimo, ma non meno importante, la capacità funzionale misurata al test cardiopolmonare o dei 6 min di cammino è significativamente migliorata nel gruppo ExT così come è migliorata la qualità di vita, valutata con il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. E non va dimenticato che in pazienti con SCC una buona qualità di vita, che sottende spesso una buona autonomia funzionale, è un obiettivo da perseguire e garantire quasi quanto la

sopravvivenza. Di rilievo infine, lo studio ha dimostrato che i benefici del training si applicano anche alle donne e agli anziani, categorie genericamente non candidate a programmi strutturati di training fisico.

### **Please, ACTION**

Alla luce dei risultati del trial HF-ACTION noi cardiologi non abbiamo più scuse per non raccomandare un programma di regolare attività fisica aerobica in pazienti con SCC clinicamente stabili perché i benefici sono sovrapponibili a quelli di alcune categorie di farmaci che non immaginiamo nemmeno di non prescrivere.

O per i farmaci ci sono altre ragioni oltre alla medicina basata sulle evidenze?

## **Bibliografia**

1. Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1988.
2. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on Exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003; 107: 1210-25.
3. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, for the ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 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. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
6. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al, for the HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-50.
7. 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.

## **Il punto di vista di Francesco Fattiroli**

### **Esercizio fisico nello scompenso**

Riabilitazione cardiologica e prevenzione secondaria sono due momenti integrati del trattamento dei pazienti con cardiopatia post-acuta e cronica, che si realizzano attraverso l'applicazione di una serie di interventi (valutazione globale, *counseling* nutrizionale e psicologico, correzione dei fattori di rischio) che includono il training fisico e l'istruzione sull'attività da proseguire a tempo indeterminato.

I testi di cardiologia degli anni '80 indicavano il riposo come uno dei cardini della cura dei pazienti con scompen-

so cardiaco cronico. Grazie all'attività di diversi gruppi di ricercatori venne documentata la capacità dell'esercizio fisico di contrastare i sintomi del paziente scompensato, e furono iniziati gli studi sui meccanismi che erano alla base di tali effetti. I principali quesiti erano i seguenti: i pazienti con scompenso moderato o grave possono ottenere un beneficio con l'esercizio regolare? Il training fisico è in grado di produrre un incremento di durata di esercizio e di massimo consumo di ossigeno ( $VO_2$ )? Quali sono gli adattamenti coinvolti? Le ricerche furono indirizzate alla comprensione degli effetti emodinamici, metabolici, neuroendocrini e cellulari che venivano modificati con l'esercizio fisico. Fu documentato che la ridotta tolleranza allo sforzo genera un circolo vizioso: l'inattività favorisce l'atrofia dei muscoli scheletrici, che causa riduzione della resistenza e precoce esauribilità; la disfunzione cardiaca determina stimolazione neuroormonale e attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che a loro volta peggiorano il deficit cardiocircolatorio; ne derivano iperattività adrenergica, vasocostrizione arteriosa ed aumento del postcarico<sup>1,2</sup>.

Gli effetti su mortalità e outcome aggregati sono stati analizzati attraverso metanalisi. L'ExTraMATCH<sup>3</sup> considerò complessivamente oltre 800 pazienti che avevano condotto programmi di training di durata dalle 8 settimane fino ad 1 anno o più: la mortalità e le ospedalizzazioni erano significativamente inferiori nel gruppo assegnato all'esercizio fisico. L'altra metanalisi<sup>4</sup>, oltre all'effetto favorevole sulla prognosi, mostrava un incremento di  $VO_2$  dopo training pari al 16.8%. Il limite di queste metanalisi era quello di comprendere soggetti con età media <70 anni (rispettivamente  $59 \pm 7$  e  $60.5 \pm 9$  anni) escludendo quindi la fascia di età con la maggiore prevalenza di scompenso cardiaco. Anche nello *statement* dell'American Heart Association<sup>5</sup> furono considerati pazienti di età <70 anni, nei quali venne osservato un incremento del  $VO_2$  pari al 19% dopo training fisico, una riduzione delle catecolamine plasmatiche, un aumento della produzione di ossido nitrico periferico, un miglioramento della frazione di eiezione, con effetto favorevole sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza.

La riabilitazione tramite training fisico aveva dimostrato quindi di essere in grado di migliorare lo stato funzionale e la prognosi nel paziente scompensato: di conseguenza la Società Europea di Cardiologia ha raccomandato il training fisico nello scompenso con massimo grado di raccomandazione ed elevato livello di evidenza<sup>6</sup>. Tuttavia le casistiche dalle quali sono state tratte queste indicazioni erano non solo numericamente limitate ma anche assai disomogenee: soggetti di giovane età spesso in discrete condizioni funzionali; programmi di esercizio molto differenti per intensità, durata, modalità di prescrizione e controllo; trattamenti farmacologici non ottimizzati; aderenza al programma di trattamento non sempre valutata o riportata.

Per queste ragioni aveva destato grande attesa il trial HF-ACTION, nella prospettiva di fornire una risposta definitiva attraverso uno studio ben disegnato e con numerosità adeguata, in cui un solo trattamento, l'esercizio fisico, era l'unica variabile che distingueva una popolazione selezionata di scompensati (e, aggiungiamo, non testando farmaci o dispositivi, non era sospettabile di conflitto di interessi).

## **In cosa soddisfa e in cosa delude il trial HF-ACTION**

### **L'analisi**

HF-ACTION rappresenta il trial randomizzato più completo ed esteso sull'allenamento fisico nei pazienti scompensati, in cui l'esercizio fisico era il "farmaco" testato: documentare un effetto indipendente di questo trattamento su outcome potenti in una patologia cronica complessa era un obiettivo troppo ambizioso? La parziale delusione si riferisce ai risultati degli obiettivi primari: dopo un follow-up di 2.5 anni, si è avuta una riduzione non significativa nell'endpoint principale mortalità e ospedalizzazione, significativa solo dopo aggiustamento per quattro covariabili predefinite. L'aggiustamento per fattori prognostici rilevanti, applicata a un trial randomizzato, lascia perplessi anche se è predichiarata (il medesimo comportamento è stato tenuto anche nel caso del braccio randomizzato ad acidi grassi polinsaturi del trial GISSI-HF)<sup>7</sup>. Tuttavia sul piano clinico la riduzione di 49 morti cardiovascolari o ricoveri per scompenso su 1171 trattati per 2.5 anni è stato comunque un risultato apprezzabile.

### **La casistica**

I soggetti in classe NYHA IV sono numericamente inconsistenti: solo 23 pazienti dell'intera casistica (circa il 2%) appartengono alla classe funzionale più avanzata, e pertanto è impossibile estendere i risultati anche ai soggetti più gravi, per i quali dovrà essere verificata l'applicabilità, la sicurezza e l'efficacia dell'esercizio in aggiunta alla terapia farmacologica, eventualmente individuando quali soggetti della classe NYHA IV potranno essere considerati eleggibili per un programma di training fisico. I pazienti arruolati erano comunque compromessi, avendo una frazione di eiezione media del 25%; un terzo era diabetico; un quinto in fibrillazione atriale, circa il 40% aveva un defibrillatore impiantabile e il 18% una terapia di resincronizzazione.

La popolazione è però rappresentativa? L'età media di 59 anni di fatto ripropone una composizione della casistica analoga a quella riportata dalle citate metanalisi, che erano tuttavia riferite a studi di quasi 10 anni prima (trial pubblicati fino al 2002). Pertanto questi risultati sono applicabili per pazienti con scompenso cronico di relativa giovane età, e non alla realtà clinica di anziani con comorbilità che generalmente viene curata negli ospedali e negli ambulatori. A questo scopo dovranno essere considerati nei trial anche i pazienti di età più avanzata, in particolare anziani fragili non selezionati e con comorbilità, nei quali dovrebbero essere valutati gli effetti dell'attività fisica – consentita dalle loro condizioni – su miglioramento di capacità funzionale, sintomi e qualità della vita, fattori determinanti per la prevenzione della disabilità<sup>8</sup>.

C'è stato un significativo *cross-over* tra *usual care* e trattamento "attivo", il che rende ancor più difficile la lettura dei risultati nel lungo termine. Circa la metà dei pazienti non assegnati al gruppo attivo aveva riferito di sentirsi insoddisfatta di non partecipare alle sessioni di training, e nel corso del follow-up avevano effettuato comunque (anche se in misura quantitativamente inferiore) l'esercizio fisico.

Infine una considerazione sulla terapia, che non appare proprio *usual*: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e betabloccanti in circa il 95%, antialdosteronici nel 45%,

ci si può domandare quanto i risultati siano estrapolabili alla popolazione generale degli scompensati e anche riflettere sul fatto che la così ampia applicazione della terapia medica ottimale abbia potuto "diluire" o mascherare l'effetto del training.

### **L'intensità dell'esercizio**

Il trial aveva previsto un'accurata metodologia nel controllo di qualità della misura del VO<sub>2</sub>: era stata effettuata con la valutazione della variabilità test-retest dei primi 5 casi in ogni centro partecipante.

Tuttavia la casistica (corrispondente a circa un quinto dell'intero campione) aveva un indice di massa corporea medio di 31 kg/m<sup>2</sup>, dato non riportato poi per l'intera popolazione arruolata, per cui sorge il quesito di avere risultati riferibili a soggetti in sovrappeso e obesi<sup>9</sup>.

Una domanda centrale che pone il trial è perché la misura del VO<sub>2</sub> abbia avuto uno scarso incremento nei trattati. In un lavoro condotto su una piccola casistica, l'incremento di VO<sub>2</sub> di picco dopo 16 settimane di esercizio era stato del 23%, ma a 12 mesi solo pari all'8% sul basale. Suddividendo tuttavia quella casistica in base all'effettiva e completa aderenza al programma di training domiciliare, a 12 mesi solo negli aderenti venivano mantenuti gli effetti raggiunti nel corso delle sessioni supervisionate<sup>10</sup>. La spiegazione quindi potrebbe essere data dall'aver effettuato un lavoro muscolare insufficiente.

Esiste una dose soglia per gli effetti? Non è possibile al momento estrapolare dagli studi una risposta in tal senso, influenzata da una moltitudine di variabili; tuttavia considerando quanto rilevato in casistiche sperimentali – pazienti con età media di 75 anni – che hanno analizzato oltre alle variazioni di capacità aerobica anche funzione ventricolare ed endoteliale, gli adattamenti favorevoli più significativi sembrano realizzarsi in misura proporzionale all'intensità dell'esercizio<sup>11</sup>. A questa si collega un'altra osservazione: il criterio per definire il *target* per la frequenza cardiaca di allenamento era adeguato? Quasi tutti i pazienti erano in terapia con betabloccanti, situazione nella quale utilizzare una frequenza soglia calcolata sulla massima frequenza raggiunta al test ergometrico piuttosto che un carico di lavoro determina un insufficiente livello di allenamento<sup>12</sup>. Altro fattore era la quantità di esercizio: nella fase supervisionata di 3 mesi i pazienti si allenavano in media per 76 min/settimana rispetto ai 90 min previsti dal protocollo, e nel follow-up il 30% non aveva raggiunto la quantità di attività fisica di 40 min 5 volte/settimana prevista per la fase domiciliare.

La sicurezza dell'esercizio, sia nella fase supervisionata che domiciliare, è stata invece assolutamente buona e questo dato può essere considerato conclusivo nel documentare l'applicabilità del training nello scompenso.

### **L'aderenza**

L'insufficiente persistenza nell'effettuare l'esercizio può contribuire a spiegare i risultati: se il *target* non era raggiunto nella fase supervisionata è difficile che lo potesse essere nel follow-up; inoltre non sappiamo se i meno assidui fossero quelli clinicamente più compromessi, per i quali dovrebbero essere rivisti i piani di intervento quando emergono difficoltà nel mantenere il livello di attività fisica costante nel tempo.

**Tabella 1.** Il trial HF-ACTION in sintesi: elementi a favore ed a sfavore.

A favore	A sfavore
Trial prospettico controllato su ampia casistica	Casistica solo di giovane età e con poche donne
Pazienti compromessi (FE 25%)	Classe NYHA IV inconsistente
Terapia farmacologica "on top"	Terapia diversa dal mondo reale
Protocollo di esercizio molto accurato	Modalità di esercizio forse non ottimale
Controllo di qualità VO <sub>2</sub> scrupoloso	VO <sub>2</sub> di casistica con prevalenza di obesi?
Rinforzi strutturati per aderenza	Non noto se applicate modifiche e adattamenti dell'esercizio
Documentato significativo incremento di VO <sub>2</sub>	Limitato incremento di VO <sub>2</sub> al follow-up, discordante da tutti i precedenti studi
Effetti favorevoli su endpoint compositi	Endpoint primari non significativi; possibile "mascheramento" da farmaci "on top"?
Effetti favorevoli su qualità della vita	Cross-over troppo ampio tra i due gruppi
Sicurezza del programma supervisionato	
Sicurezza del programma domiciliare	
Rappresentazione reale della difficile aderenza	Aderenza all'esercizio non ottimale; aderenza ai farmaci non nota
Assenza di possibili conflitti di interesse	

FE = frazione di eiezione; VO<sub>2</sub> = massimo consumo di ossigeno.

Quello dell'aderenza ai trattamenti cronici è un problema di grande attualità: in tutti i trial di intervento l'aderenza ai farmaci è di gran lunga più elevata rispetto alla realtà ed inoltre nello scempenso il trattamento con betabloccanti, ad esempio, ha un impatto significativo ed indipendente sulla sopravvivenza se il livello di aderenza è superiore ad una soglia elevatissima<sup>13</sup>. Una rassegna recente riporta che, anche per l'esercizio fisico, solo gli aderenti sopra una determinata soglia mantengono favorevoli effetti su VO<sub>2</sub> e qualità della vita, con un rapporto dose/effetto<sup>14</sup>.

Il trial HF-ACTION ha il merito di avere attuato un intervento sistematico per rafforzare l'aderenza, nonostante questo i risultati non sono stati soddisfacenti. Forse una maggiore costanza nell'effettuare il training domiciliare al volume di attività previsto avrebbe garantito risultati migliori? Probabilmente sì, ma se questo non è stato ottenuto in una realtà quasi "ideale" come quella di uno studio, è certo che non possa essere raggiunto nel mondo reale.

Un'ultima considerazione riguarda gli effetti sulla qualità della vita, riportati in una pubblicazione separata<sup>15</sup>: l'aver documentato un risultato favorevole ha un significato rilevante, che nell'opinione di alcuni – per la tipologia dei pazienti considerata – riveste un significato paragonabile alla documentazione di efficacia e sicurezza dell'esercizio nello scempenso (Tabella 1).

## Bibliografia

- Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988; 78: 506-15.
- Coats AJ, 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.
- Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, for the ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189.
- Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004; 116: 693-706.
- Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on Exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003; 107: 1210-25.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
- Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al, for the GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-30.
- Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Exercise training as a therapy for chronic heart failure: can older people benefit? *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 699-709.
- Bensimhon DR, Leifer ES, Ellis SJ, et al, for the HF-ACTION Trial Investigators. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise testing parameters in patients with heart failure (from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of exercise training). *Am J Cardiol* 2008; 102: 712-7.
- Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH. Predictors of a sustained response to exercise training in patients with chronic heart failure: a telemonitoring study. *Am Heart J* 2005; 150: 1240-7.
- Wisloff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3086-94.
- Tabet JY, Meurin P, Teboul F, et al. Determination of exercise training level in coronary artery disease patients on beta blockers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 67-72.
- Wu JR, Moser DK, DeJong MJ, et al. Defining an evidence-based cutpoint for medication adherence in heart failure. *Am Heart J* 2009; 157: 285-91.
- Barbour KA, Miller NH. Adherence to exercise training in heart failure: a review. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 81-9.
- 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.