

Un nuovo metodo basato sull'impiego della cinetica degli scambi gassosi polmonari per la valutazione dell'efficacia dei farmaci β -bloccanti nei pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa*

Yasuyo Taniguchi, MD, PhD; Kenji Ueshima, MD; Ikuo Chiba, MD;
Ikuo Segawa, MD; Noboru Kobayashi, MD; Masahiko Saito;
Katsuhiko Hiramori, MD

Premesse e scopo del lavoro: Non sono ancora stati del tutto chiariti gli effetti dei farmaci β -bloccanti sulla tolleranza all'esercizio durante test da sforzo cardiopolmonare (CPX). Dal momento che gli effetti cronotropi negativi di questi farmaci attenuano notevolmente il fisiologico aumento della frequenza cardiaca (FC) che si osserva durante CPX, la capacità di esercizio viene ad essere inevitabilmente sottostimata dai metodi che dipendono da variabili relative alla FC, quali il picco del consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$) e la soglia anaerobica (AT). Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia dei farmaci β -bloccanti mediante analisi della cinetica di $\dot{V}O_2$, parametro indipendente dalla FC, in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa (CMD).

Disegno sperimentale e casistica dello studio: La tolleranza allo sforzo è stata valutata mediante CPX in un gruppo di 12 pazienti affetti da CMD (9 uomini e 3 donne di età media \pm DS) pari a 54 ± 12 anni), in classe funzionale secondo la New York Heart Association rispettivamente I [n = 2], II [n = 4] e III [n = 6]), sottoposti a trattamento con farmaci β -bloccanti. Il consumo di O_2 è stato calcolato mediante analisi respiro-per-respiro degli scambi gassosi. Nove pazienti sono stati trattati con metoprololo (30 mg oppure 60 mg), 2 con carteololo (10 mg oppure 20 mg) ed 1 paziente con atenololo (25 mg).

Risultati: Tutti i pazienti hanno derivato un beneficio significativo dal trattamento (in termini di miglioramento dei sintomi di insufficienza cardiaca congestizia). Non sono state osservate modificazioni dei valori massimali di $\dot{V}O_2$ (da $20,4 \pm 5,1$ a $18,8 \pm 5,8$ mL/min/kg), AT (da $12,7 \pm 3,5$ a $12,1 \pm 2,1$ mL/min/kg) e durata totale dell'esercizio (da $4,8 \pm 2,2$ a $4,5 \pm 2,1$ s). Il trattamento con farmaci β -bloccanti è risultato associato ad una riduzione significativa della costante di tempo della cinetica di $\dot{V}O_2$ (τ , da 64 ± 30 a 44 ± 24 s; $p < 0,01$) durante la fase di riscaldamento, ossia in risposta ad un carico costante di lavoro a bassa dose, ed un aumento significativo dei valori di frazione di eiezione (dal $30 \pm 14\%$ a $44 \pm 15\%$, $p < 0,01$). Tali variazioni sono risultate significativamente correlate tra loro anche dopo esclusione dalla casistica di 2 pazienti in classe NYHA I.

Conclusioni: A basso carico di lavoro, la costante di tempo τ è risultata prolungata in pazienti affetti da CMD. Sebbene parametri quali il tempo totale di esercizio e la AT non siano risultati indicatori affidabili del miglioramento clinico, stimato in base alla valutazione ecocardiografica della funzione cardiaca, tali misurazioni possono risultare utili nel valutare gli effetti favorevoli associati al trattamento con farmaci β -bloccanti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:59-66)

Parole chiave: soglia anaerobica; farmaci β -bloccanti; test da sforzo cardiopolmonare; cardiomiopatia dilatativa; costante di tempo della cinetica del consumo di ossigeno

Abbreviazioni: AT = soglia anaerobica; ICC = insufficienza cardiaca congestizia; CPX = test da sforzo cardiopolmonare; CTR = rapporto cardioracico; CMD = cardiomiopatia dilatativa; FC = frequenza cardiaca; FEVS = frazione di eiezione del ventricolo sinistro; NYHA = New York Heart Association; τ = costante di tempo della cinetica del consumo di ossigeno; $\dot{V}CO_2$ = produzione di anidride carbonica; $\dot{V}E$ = ventilazione minuto; $\dot{V}O_2$ = consumo di ossigeno

*Dal Second Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Iwate, Japan.

Manoscritto ricevuto il 12 luglio 2003; revisione accettata il 6 gennaio 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Yasuyo Taniguchi, MD, PhD, Second Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Uchi-maru 19-1, Morioka City, Iwate, Japan; e-mail: y_taniguchi@imu.nccv.go.jp

(CHEST 2003; 124:954-961)

La cardiomiopatia dilatativa (CMD) è una cardiopatia ad etiologia ignota associata ad alterazioni della contrattilità miocardica e a dilatazione del ventricolo sinistro. La prognosi è generalmente sfavorevole, portando all'exitus per morte improvvisa oppure per insufficienza cardiaca congestizia (ICC).^{1,2} Waagstein e coll.³ hanno descritto per primi l'efficacia dei farmaci β -bloccanti nel trattamento delle forme più avanzate di CMD, in quanto tale trattamento si associa ad un miglioramento della prognosi

Tabella 1—Caratteristiche generali dei pazienti*

Pz.	Sesso	Età Anni	FC, battiti/min		PA, mmHg		Classe NYHA		Farmaco β-bloccante	Dose, mg	Digossina	Diuretico	ACE-I
			Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo					
S.K.	F	66	95	62	160	134	II	II	Metoprololo	60	No	Si	Si
M.S.	M	66	100	72	120	88	III	II	Metoprololo	60	Si	No	Si
H.N.	M	53	98	92	106	96	III	II	Metoprololo	30	Si	Si	No
S.T.	M	76	65	63	126	106	I	I	Metoprololo	30	Si	Si	No
K.T.	M	19	108	92	126	114	III	I	Metoprololo	30	No	No	Si
T.Y.	M	52	133	87	110	106	II	I	Atenololo	25	Si	No	Si
B.S.	M	43	87	76	110	90	I	I	Metoprololo	30	Si	Si	Si
O.S.	M	38	110	76	150	120	II	I	Metoprololo	60	Si	Si	Si
E.Y.	M	63	87	66	130	110	II	II	Metoprololo	60	Si	Si	No
S.U.	M	69	85	71	156	130	III	II	Carteololo	20	No	Si	No
T.R.	M	51	93	82	154	148	III	II	Carteololo	10	No	Si	Si
O.E.	F	49	96	64	120	92	III	I	Metoprololo	60	Si	Si	Si

*F = donna; M = uomo; ACE-I = inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

di questi pazienti. Successivamente, diversi studi clinici controllati⁴⁻⁷ hanno dimostrato gli effetti favorevoli dei farmaci β-bloccanti in termini di sintomi, tolleranza allo sforzo e funzione ventricolare sinistra in pazienti affetti da CMD idiopatica. È ormai rico-

nosciuto come i farmaci β-bloccanti siano in grado di ridurre la mortalità, migliorare i sintomi ed aumentare la tolleranza allo sforzo nei pazienti affetti da CMD.

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPX) è ampia-

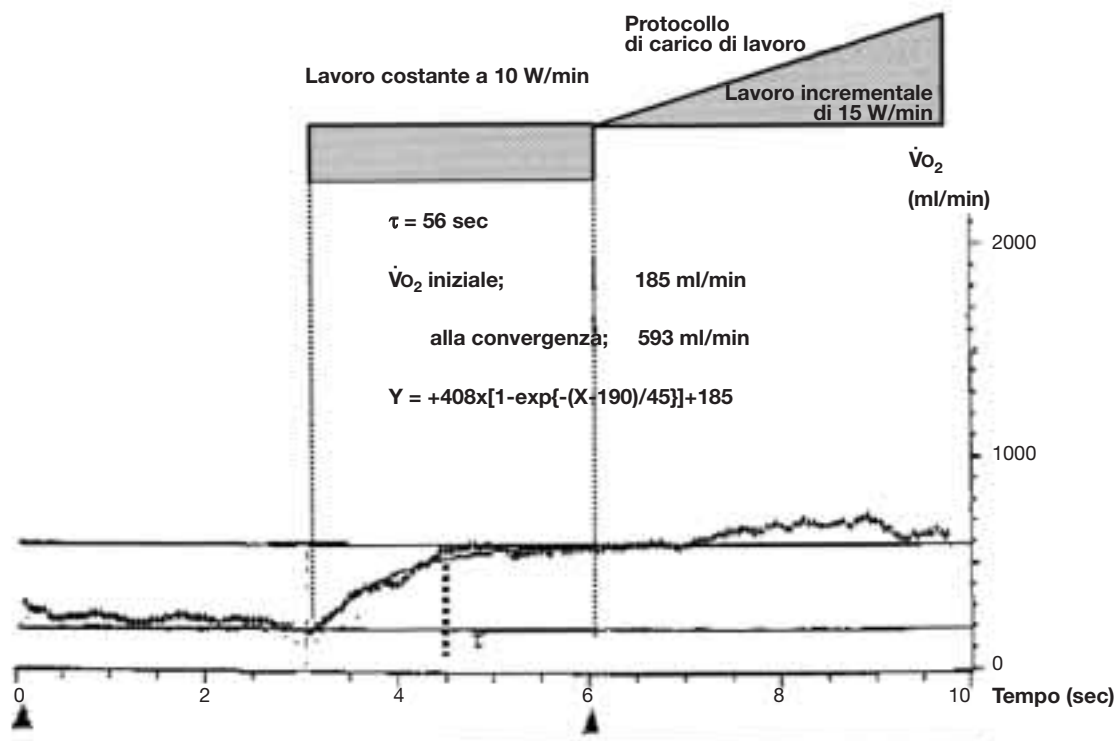


FIGURA 1. Curva dei valori di $\dot{V}O_2$ durante CPX; al di sopra della curva di $\dot{V}O_2$ è riportato il relativo carico di lavoro. I livelli di $\dot{V}O_2$ a riposo (o basali) sono stati determinati come valori medi ottenuti nell'arco di 2 minuti con il soggetto seduto sul cicloergometro prima di iniziare lo sforzo. È stata quindi determinata la costante di tempo τ durante il periodo di riscaldamento ad un carico di lavoro pari a 10 W. La cinetica di $\dot{V}O_2$ all'inizio dello sforzo ha presentato un andamento esponenziale ed è stata pertanto valutata mediante analisi della regressione non lineare con il metodo dei minimi quadrati. La costante di tempo τ è calcolata come il tempo necessario a raggiungere livelli stazionari di $\dot{V}O_2$ durante esercizio ad un carico di lavoro pari a 10 W. La Figura riporta i dati effettivamente derivati da un paziente (paziente B.S.). La linea longitudinale indica i valori di $\dot{V}O_2$, mentre quella orizzontale indica il tempo trascorso dall'inizio della prova.

Classe funzionale NYHA

Numero di pazienti

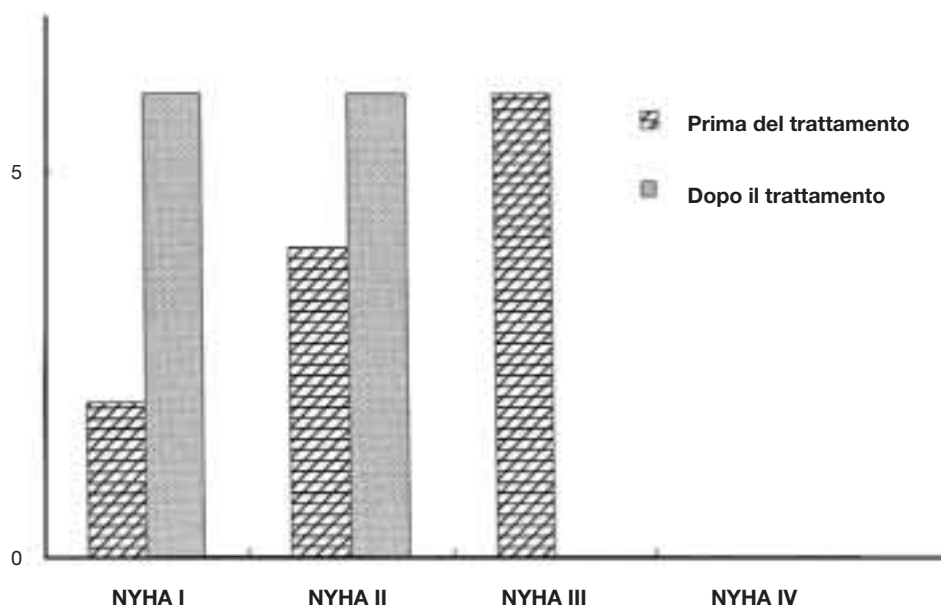


FIGURA 2. Variazioni della classe funzionale NYHA prima e dopo la somministrazione di farmaci β -bloccanti.

mente utilizzato per la valutazione della tolleranza allo sforzo.⁸ Nei pazienti affetti da ICC, il consumo massimale di ossigeno ($\dot{V}O_2$) e la durata dell'esercizio rappresentano due validi indicatori prognostici, che vengono comunemente impiegati come utile guida nello stabilire il momento più indicato all'indicazione al trapianto cardiaco.^{9,10} Anche la percentuale massimale di $\dot{V}O_2$ raggiunto rispetto ai valori predetti e la soglia anaerobica (AT) hanno un valore prognostico nei pazienti con ICC;¹¹⁻¹³ tuttavia, nei pazienti trattati con farmaci ad azione cronotropa negativa, quali i β -bloccanti, viene ad essere notevolmente attenuato l'aumento della frequenza cardiaca (FC) normalmente associato all'inizio dello sforzo. In genere una CPX viene interrotta e considerata come completata in base alla comparsa di sintomi quali la dispnea oppure l'affaticamento muscolare. Inoltre, quando la capacità di esercizio è marcata-

mente ridotta, la durata dell'esercizio (che è anche influenzata dall'atrofia muscolare e da una scarsa motivazione allo sforzo) non è in grado di riflettere in modo adeguato l'effettiva tolleranza allo sforzo del paziente. In questo studio abbiamo pertanto voluto verificare se la costante di tempo della cinetica di $\dot{V}O_2$ (τ) durante esercizio a carico costante di bassa entità rappresenti un valido indicatore della miglioramento della tolleranza allo sforzo osservato dopo trattamento con farmaci β -bloccanti.

MATERIALI E METODI

Casistica

Abbiamo studiato 12 pazienti consecutivi (9 uomini e 3 donne di età media [\pm SD] pari a 54 ± 12 anni) ricoverati presso il nostro ospedale con diagnosi di CMD. Per essere arruolati nello studio, i pazienti dovevano risultare affetti da ICC da almeno 6

Tabella 2—Risultati dello studio*

Variabili	Tutti i soggetti (n = 12)		Soggetti con classe NYHA \geq II (n = 10)	
	Prima	Dopo	Prima	Dopo
CTR, %	59 \pm 7	53 \pm 7†	59 \pm 7	54 \pm 7†
Frazione di eiezione, %	30 \pm 14	44 \pm 15†	22 \pm 14	47 \pm 14†
AT, mL/kg/min	12,7 \pm 3,5	12,1 \pm 2,1	12,2 \pm 3,5	11,9 \pm 2,3
Consumo massimale di O ₂ , mL/kg/min	20,4 \pm 5,1	18,8 \pm 5,8	20,1 \pm 5,4	19,1 \pm 6,3
τ , s	64 \pm 30	44 \pm 24†	61 \pm 32	43 \pm 26‡
Tempo di esercizio, s	4,8 \pm 2,2	4,5 \pm 2,1	4,6 \pm 2,1	4,4 \pm 2,3

*I dati sono presentati come valori medi \pm deviazione standard.

†p < 0,01;

‡p < 0,05.

mesi ed essere in condizioni cliniche stabili da almeno 3 mesi. La presenza di CMD è stata definita in base al riscontro ecocardiografico di un diametro telediastolico pari ad almeno 58 mm ed una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) [determinata in base al metodo di Teichholtz¹⁴] inferiore al 40%. In tutti i pazienti è stata effettuata biopsia endomiocardica del ventricolo destro, con riscontro istologico di fibrosi aspecifica ed atrofia cardiomiocitaria. Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi di ipertensione arteriosa, broncopneumopatie significative oppure pregresso infarto miocardico. In media, la FEVS è risultata pari a $30 \pm 14\%$, e con l'eccezione di un unico paziente è stata riscontrata una riduzione massimale di $\dot{V}O_2$ ($20,4 \pm 5,1$ mL/min/kg). In base alla classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA), 2 pazienti erano in classe I, 4 in classe II e 6 in classe NYHA III, in presenza di un trattamento convenzionale volto ad evitare le esacerbazioni acute della ICC (digitale, diuretici e vasodilatatori, ma non farmaci β -bloccanti). I pazienti sono quindi stati trattati con β -bloccanti (metoprololo [Seloken; AstraZeneca PLC; London, UK] ad una dose compresa tra 30 mg e 60 mg in 9 pazienti, carvedilolo [Artist; Daiichi Pharmaceutical; Tokyo, Giappone] ad una dose compresa tra 10 mg e 20 mg in 2 pazienti ed atenololo [Tenormin; AstraZeneca Japan; Osaka, Giappone] alla dose di 25 mg in 1 paziente) per i successivi $14,4 \pm 0,9$ mesi. Le caratteristiche generali della casistica sono riassunte nella Tabella 1.

Test ergometrico

Prima dell'inizio del trattamento e dopo 6 mesi di somministrazione continua dei farmaci β -bloccanti i pazienti sono stati sottoposti a CPX limitato dai sintomi, effettuato mediante protocollo a rampa ascendente al cicloergometro (Lode-I Ergometer; Lode; Groningen, Paesi Bassi). Dopo 2 minuti di riposo (in posizione seduta) sul cicloergometro, l'esercizio iniziava con un riscaldamento di 3 minuti ad un carico di lavoro pari a 10 W, seguito dal protocollo ascendente con una rampa progressiva di carico crescente (15 W/min). Frequenza cardiaca (FC), modifi-

cazioni del tratto ST e dell'onda T ed eventuale comparsa di aritmie sono state monitorate registrando la traccia elettrocardiografica a 12 derivazioni mediante sistema ergometrico modello Case 16 (Marquette Electronics; Milwaukee, WI, USA). Sono stati inoltre misurati i valori di pressione arteriosa (PA) ad intervalli di 1 minuto mediante bracciale sfigmomanometrico automatico (STPA-780B; Colin Denshi; Aichi, Giappone).

Analisi dei gas respiratori

Gli scambi ventilatori (consumo di O_2 o $\dot{V}O_2$), la produzione di anidride carbonica ($\dot{V}CO_2$) e la ventilazione minuto ($\dot{V}E$) sono stati misurati su una base respiro-per-respiro mediante un analizzatore di gas (Aerometer AE-280s, Minato Medical Science Co, Osaka, Giappone), con accurata calibrazione del sistema prima dell'inizio di ciascuna prova. A partire da queste misurazioni, è stato calcolato l'equivalente ventilatorio per il consumo di O_2 , espresso come $\dot{V}E/\dot{V}O_2$, per l'anidride carbonica, espresso come $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, e il rapporto di scambio gassoso, espresso come $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$. Durante la prova ergometrica, tali parametri erano contemporaneamente visualizzati su schermo mediante un personal computer NEC (PC-9821; NEC; Tokyo, Giappone). La AT è stata determinata mediante due metodi differenti: il metodo della pendenza di V ed il metodo dell'equivalente ventilatorio, in base al quale il rapporto della curva $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ presenta una sistematica inflessione verso l'alto. Il valore di picco del consumo di O_2 è stato definito come la media dei valori ottenuti durante gli ultimi 30 secondi di esercizio.

Costante di tempo τ

La costante di tempo τ è stata utilizzata allo scopo di valutare la cinetica del consumo di O_2 durante i protocolli di esercizio a carico costante di intensità da lieve a moderata.¹⁵⁻¹⁷ I livelli di $\dot{V}O_2$ a riposo (o basali) sono stati determinati come valori medi ottenuti nell'arco di 2 minuti con il soggetto seduto sul cicloergo-

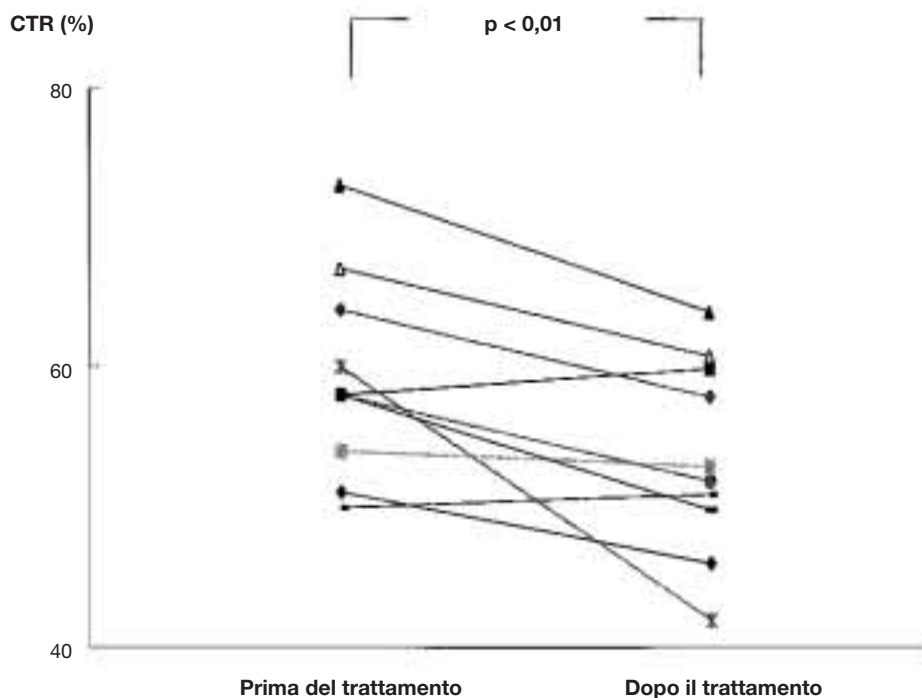


FIGURA 3. Variazioni del CTR alla radiografia del torace prima e dopo la somministrazione di farmaci β -bloccanti. Sono stati esclusi dall'analisi i dati relativi ai pazienti in classe funzionale NYHA I. CTR = rapporto cardiotoracico.

metro prima di iniziare lo sforzo. È stata quindi determinata la costante di tempo τ durante il periodo di riscaldamento di 3 minuti ad un carico di lavoro pari a 10 W (Fig. 1). In base a quanto riportato da Koike e coll.,¹⁸ il tempo di $\dot{V}O_2$, ossia il tempo necessario a raggiungere l'80% dei valori di $\dot{V}O_2$ in stato stazionario, può essere calcolato mediante analisi della regressione non lineare. Independentemente dal protocollo scelto per la prova ergometrica, l'efficienza del sistema deputato al rilascio ed al successivo utilizzo dell'ossigeno influenza notevolmente pendenza della relazione $\Delta\dot{V}O_2/\Delta$ carico di lavoro.¹⁹

Valutazione ecocardiografica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame ecocardiografico bidimensionale effettuato mediante l'impiego di un apparecchio Hewlett Packard Sonos 2500 con una sonda di 2.5-MHz (Philips; Eindhoven, Paesi Bassi). Sono stati misurati i seguenti parametri convenzionali, seguendo le indicazioni ed i criteri dell'American Society of Echocardiography: volume e diametro del ventricolo sinistro in telediastole ed in telesistole, e frazione di eiezione (FEVS, calcolata secondo il metodo di Teichholtz).¹⁴

Analisi statistica

I dati di gruppo sono stati espressi come valori medi \pm deviazione standard (SD). Il confronto dei valori medi dei diversi parametri prima e dopo il trattamento con farmaci β -bloccanti è stato effettuato mediante test *t* di Student. La correlazione tra le variazioni dei diversi parametri è stata analizzata mediante regressione lineare semplice. Le differenze sono state considerate come significative ad un livello di $p < 0,05$.

RISULTATI

Durante il periodo di follow-up ($14,4 \pm 0,9$ mesi), in nessuno dei pazienti sono state osservate complicazioni maggiori, definite come peggioramento dell'insufficienza cardiaca, morte cardiaca improvvisa oppure altri eventi cardiaci.

Variazioni di FC, PA e classe funzionale NYHA

I valori di FC e PA sistolica a riposo si sono ridotti rispettivamente da 96 ± 16 a 75 ± 11 battiti/minuto e da 131 ± 19 a 111 ± 19 mmHg ($p < 0,01$). I dati individuali sono presentati in Tabella 1. Si sono osservati miglioramenti nei diversi parametri di funzione cardiaca, quali la classe funzionale NYHA; in particolare la classe funzionale media si è ridotta da $2,3 \pm 0,8$ a $1,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$; le variazioni seriate sono riportate nella Fig. 2). Altri parametri quali il rapporto cardiotoracico (CTR) e la FEVS sono migliorati, passando rispettivamente dal 59 ± 7 al $53 \pm 7\%$ e dal 30 ± 14 al $44,0 \pm 15\%$ ($p < 0,01$) dopo la somministrazione di farmaci β -bloccanti (Tabella 2). La significatività statistica di tali miglioramenti si è mantenuta anche dopo esclusione dei dati relativi ai pazienti in classe funzionale NYHA I prima del trattamento (Tabella 2; Figg. 3 e 4). Non è stato osservato nessun peggioramento apparente in questi indici.

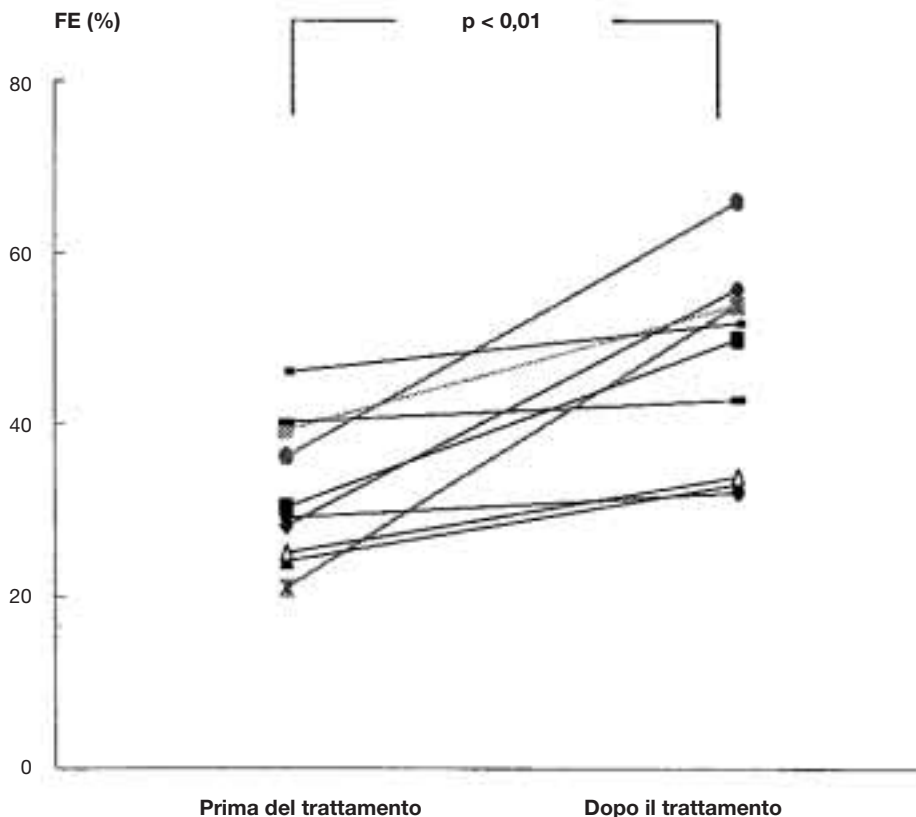


FIGURA 4. Variazioni della FEVS ottenuta mediante ecocardiografia prima e dopo la somministrazione di farmaci β -bloccanti. Sono stati esclusi dall'analisi i dati relativi ai pazienti in classe funzionale NYHA I. FE = frazione di eiezione.

Variazioni della tolleranza allo sforzo

In una paziente non è stato possibile valutare i valori di AT e di consumo massimale di O_2 prima dell'inizio del trattamento, in quanto ha interrotto la prova da sforzo durante il periodo di riscaldamento. I valori di consumo di O_2 al raggiungimento della AT sono risultati pari a $12,7 \pm 3,5$ mL/min/kg in condizioni basali ed a $12,1 \pm 2,1$ mL/min/kg dopo trattamento con farmaci β -bloccanti, con un consumo massimale di O_2 rispettivamente pari a $20,4 \pm 5,1$ mL/min/kg ed a $18,8 \pm 5,8$ mL/min/kg. Non sono state osservate variazioni significative dopo trattamento con farmaci β -bloccanti. Il tempo di esercizio è risultato pari a $4,8 \pm 2,2$ s ed a $4,5 \pm 2,1$ s rispettivamente prima e dopo il trattamento (Tabella 2). La somministrazione di farmaci β -bloccanti è risultata associata ad una riduzione statisticamente significativa della costante di tempo τ sia nell'intero gruppo di tutti i pazienti (da 64 ± 30 a 44 ± 24 s, $p < 0,01$; Tabella 2) che dopo esclusione dei dati relativi ai 2 pazienti in classe funzionale NYHA I (da 61 ± 32 a 43 ± 26 s, $p < 0,05$; Tabella 2; Fig. 5). Sebbene le variazioni della costante di tempo τ relative al trattamento ($\Delta\tau$) non siano risultate correlate alle variazioni di CTR (Δ CTR; Fig. 6 *in basso*), esse sono risultate inversamente correlate alle variazioni di FEVS associate al trattamento con farmaci β -bloccanti (Δ FEVS; Fig. 6 *in alto*).

DISCUSSIONE

Il nostro studio ha dimostrato, in 12 pazienti affetti da CMD e clinicamente stabili, come la cine-

tica del consumo di O_2 durante la fase di riscaldamento che precede una prova ergometrica (esercizio a basso carico) possa essere impiegata allo scopo di identificare il miglioramento dei sintomi associato ad un trattamento con farmaci β -bloccanti. In tutti e 12 i pazienti trattati, è stato osservato un miglioramento degli indici di funzione cardiaca (CTR e FEVS) ed un accorciamento significativo della costante di tempo τ . Tale accorciamento della costante di tempo τ è risultato correlato soltanto alle variazioni di FEVS, mentre i valori di consumo massimale di O_2 , di AT nonché la durata totale dell'esercizio sono rimasti invariati.

In base a quanto riportato da studi precedenti, la costante di tempo τ descrive la velocità delle variazioni dei valori di consumo di O_2 misurati all'inizio dello sforzo.¹⁵⁻¹⁷ Rispetto ai soggetti con funzione cardiopolmonare normale, nei pazienti affetti da ICC si osserva un prolungamento della costante di tempo τ .¹⁸⁻²⁰ Tale allungamento della costante di tempo τ in associazione alla presenza di ICC ha delle importanti implicazioni prognostiche.²¹ Koike e coll.¹⁹ hanno riportato che un rallentamento della cinetica del consumo di O_2 all'inizio dello sforzo riflette l'inadeguatezza dell'incremento della gittata sistolica. La capacità di aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno all'inizio dello sforzo dipende anche dalla velocità con la quale aumenta la portata cardiaca. Non è ancora stato del tutto chiarito quale sia il contributo della funzione polmonare, di quella vascolare e dei muscoli scheletrici al rallentamento della costante di tempo τ nel corso dell'insufficienza cardiaca congestizia.¹⁸⁻²⁰ Inoltre i nostri dati hanno dimostrato che i pazienti con funzione cardiaca più

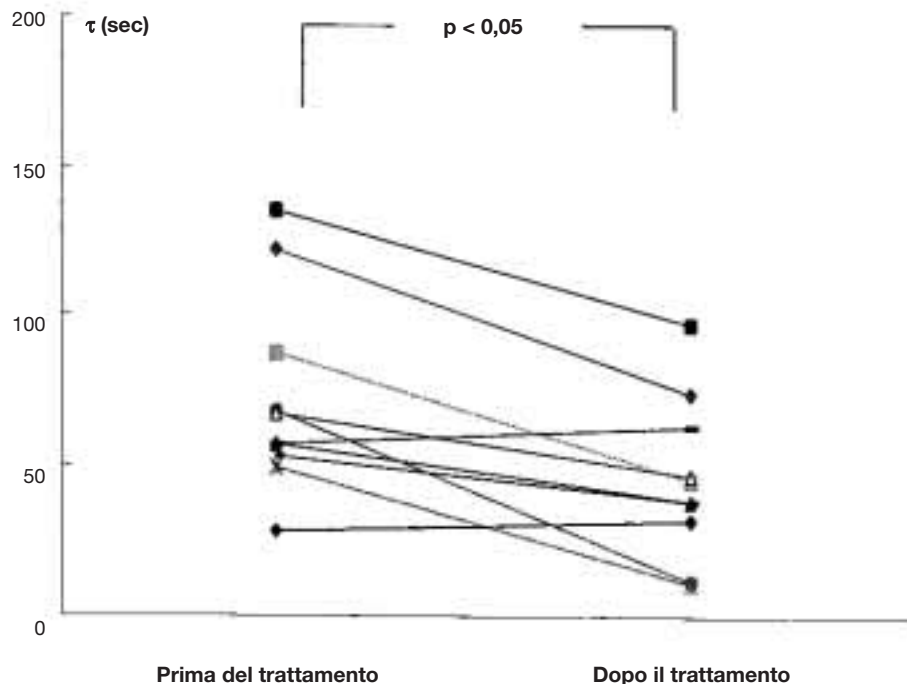


FIGURA 5. Valori della costante di tempo τ prima e dopo trattamento con farmaci β -bloccanti. Sono stati esclusi dall'analisi i dati relativi ai pazienti in classe funzionale NYHA I.

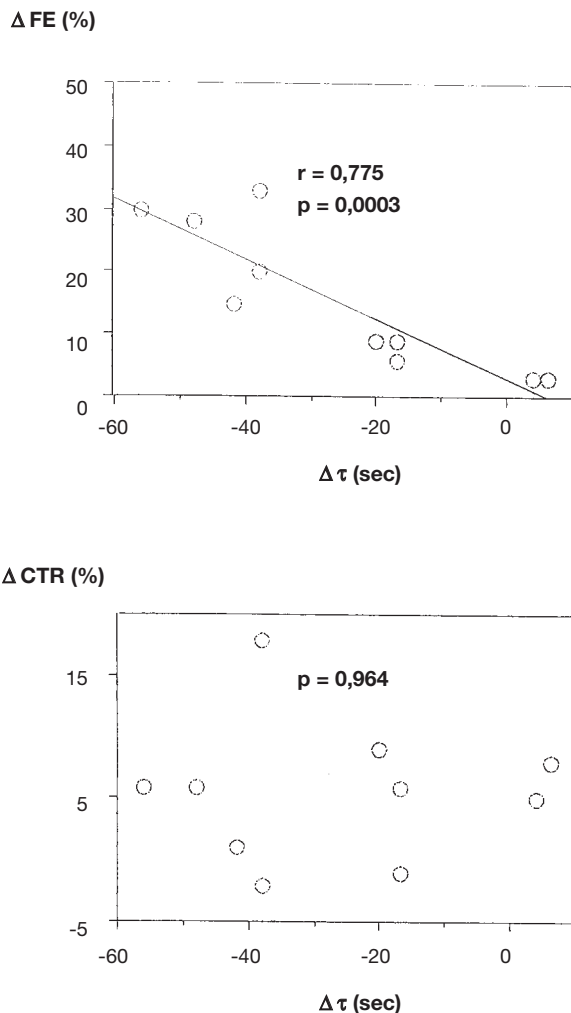


FIGURA 6. I diagrammi mostrano la relazione tra variazioni della costante di tempo τ associate al trattamento con farmaci β -bloccanti e variazioni rispettivamente della frazione di eiezione (*in alto*) e della CTR (*in basso*). Sono stati esclusi dall'analisi i dati relativi ai pazienti in classe funzionale NYHA I. Vedi la didascalia della Figura 4 per le abbreviazioni.

compromessa presentano un prolungamento della costante di tempo τ , e che un suo accorciamento associato alla terapia potrebbe riflettere un miglioramento della funzione cardiaca.

Nel contesto di una prova da sforzo cardiopolmonare, il consumo massimale di O_2 rappresenta un valido indicatore prognostico in grado di stratificare il rischio al quale sono sottoposti i pazienti e di costituire pertanto un valido aiuto al determinare la tempistica del trapianto cardiaco nei pazienti affetti da ICC.^{8,9} Stelken e coll.⁸ hanno riportato che la percentuale dei valori di consumo massimale di O_2 rispetto ai valori predetti e che il punto di "cutoff" stabilito in base a tale valore ($< 50\%$ di $\dot{V}O_2$ massimale rispetto ai valori predetti) sono più sensibili del consumo massimale di O_2 nel predire successivi eventi cardiaci. Indipendentemente da questi indici, la sintomatologia presentata da questi pazienti viene

frequentemente stimata in base alla classe funzionale NYHA. In base a quanto riportato da studi clinici randomizzati multicentrici³⁻⁷ che hanno valutato l'efficacia di diversi farmaci β -bloccanti (metoprololo, bisoprololo e carvedilolo), la classe funzionale NYHA dei pazienti affetti da ICC e l'incidenza dei loro ricoveri ospedalieri sono migliorate in misura significativa. Nei pazienti trattati con farmaci β -bloccanti, i parametri determinati in base al $\dot{V}O_2$ non sono in grado di valutare con precisione la tolleranza allo sforzo, in quanto l'incremento della FC rallenta l'aumento di $\dot{V}O_2$ durante esercizio. Un miglioramento della capacità massima di esercizio (in termini di consumo massimale di O_2 e durata dell'esercizio) è stato dimostrato soltanto in uno studio clinico multicentrico (che ha impiegato il metoprololo nel trattamento della cardiomiopatia dilatativa) in un sottogruppo di pazienti trattati con metoprololo per 1 anno.^{22,23} Altri farmaci β -bloccanti non hanno dimostrato un miglioramento della tolleranza allo sforzo mediante test massimale oppure sottomassimale in diversi studi multicentrici.²⁴⁻²⁶ Gli effetti cronotropi negativi dei farmaci β -bloccanti rallentano l'incremento della FC durante test da sforzo e quindi risultano in un'ampia riserva di FC.²⁷ Questi dati suggeriscono che i farmaci β -bloccanti riducono in misura significativa la FC massimale, e pertanto la disfunzione miocardica rende poco affidabile l'impiego del consumo massimale di ossigeno allo scopo di valutare in modo adeguato l'efficacia del trattamento. Inoltre, la costante di tempo τ è risultata prolungata dai farmaci β -bloccanti a causa della lentezza dell'adattamento di $\dot{V}O_2$ fino al raggiungimento di uno stato stazionario.^{28,29} I principali benefici dei farmaci β -bloccanti nell'insufficienza cardiaca appaiono pertanto secondari alla loro influenza favorevole sulla progressione della malattia.^{22,30,31} Nonostante il miglioramento della FEVS e dei diametri ventricolari sinistri a riposo, è stata osservata l'assenza di una relazione significativa tra FEVS a riposo e massimale di $\dot{V}O_2$. Nel nostro studio abbiamo osservato un miglioramento anche della classe funzionale NYHA e dei valori di FEVS, mentre non sono stati modificati né il consumo massimale di O_2 né la soglia anaerobica. Questi risultati sono in accordo con quanto suggerito in precedenza relativamente all'indubbio impatto del miglioramento della funzione cardiaca sulla costante di tempo τ della cinetica di $\dot{V}O_2$.^{32,33}

Le principali limitazioni di questo studio sono date dalle dimensioni esigue della casistica, dall'impiego di tre diversi farmaci β -bloccanti nel trattamento e dal fatto che non tutti i pazienti hanno raggiunto la soglia anaerobica durante la prova da sforzo. Riteniamo che la costante di tempo τ della cinetica di $\dot{V}O_2$ rappresenti un marcatore sensibile ed un indice utile nella valutazione della funzione cardiaca di pazienti trattati con farmaci β -bloccanti. La costante di tempo τ potrebbe rivelarsi molto utile nella valutazione della "riserva cardiaca" in pazienti

affetti da insufficienza cardiaca che non siano in grado di eseguire una prova ergometrica adeguata (anche a basso carico di lavoro) a causa della presenza di debolezza muscolare. La misurazione della costante di tempo τ rende possibile una valutazione attendibile del miglioramento clinico nei pazienti con insufficienza cardiaca secondaria a CMD e trattati con farmaci β -bloccanti. Inoltre, la costante di tempo τ è in grado di valutare la tolleranza allo sforzo di pazienti cardiopatici a carichi di lavoro sottomassimali e sicuri.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Fuster V, Gersh BJ, Guiliani E, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531
- 2 Dec GW, Fuster V. Medical progress: idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331:1564-1575
- 3 Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342:1441-1446
- 4 Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systemic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18:560-565
- 5 Heidenreich PA, Lee TT, Massie RM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 27-34
- 6 Lechat PP, Chalon S, Cuherat M, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on beta-blocker treatment in heart failure. *Circulation* 1996; 94(Suppl):I-665
- 7 Andersson B, Hamm C, Persson S, et al. Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after β -adrenergic blockade treatment. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1397-1404
- 8 Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:345-352
- 9 Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984; 69:1079-1087
- 10 Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, et al. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982; 65:1213-1223
- 11 Franciosa JA, Leddy CL, Willen M, et al. Relation between hemodynamics and ventilatory responses in determining exercise capacity in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1984; 53:127-134
- 12 Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing for cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83:778-786
- 13 Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, et al. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 123:421-426
- 14 Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J. The committee on M-mode Standardization of The American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083
- 15 Riely M, Porszasz J, Stanford CF, et al. Gas exchange responses to constant work rate exercise in chronic cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72:150-155
- 16 Sietsema KE, Ben Dov I, Zhang YY, et al. Dynamics of oxygen uptake for submaximal exercise and recovery in patients with chronic heart failure. *Chest* 1994; 105:1693-1700
- 17 Whipp BJ. Rate constant for the kinetics of exercise light exercise. *J Appl Physiol* 1971; 30:261-263
- 18 Koike A, Hiroe M, Adachi H, et al. Oxygen uptake kinetics are determined by cardiac function at onset of exercise rather than peak exercise in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:2324-2332
- 19 Koike A, Yajima T, Adachi H, et al. Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 91: 1719-1724
- 20 Belardinelli R, Zhang YT, Wasserman K, et al. A four-minute submaximal constant work rate exercise test to assess cardiovascular functional class in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 81:1210-1214
- 21 Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Schalcher C, et al. Prognostic significance of oxygen uptake kinetics during low level exercise in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84:741-744
- 22 Fowler MB. Beta-blockers in heart failure: do they improve the quality as well as the quantity of life? *Eur Heart J* 1998; 19:17-25
- 23 CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90:1765-1773
- 24 Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349:375-380
- 25 Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic, dilated, or ischemic cardiomyopathy. The Bucindolol Investigators. *Circulation* 1994; 89:1632-1642
- 26 Packer M, Bristow M, Cohn J, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. The US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 21:1349-1355
- 27 Jones NL, Campbell EJM. *Clinical exercise testing*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1982; 130-138
- 28 Hughson RL, Smyth GA. Slower adaptation of VO_2 to steady state of submaximal exercise with beta-blockade. *Eur J Appl Physiol* 1983; 52:107-110
- 29 Hughson RL. Alternations in the oxygen deficit-oxygen debt relationship with-adrenergic receptor blockade. *J Physiol* 1984; 349:375-387
- 30 Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 11:2800-2806
- 31 Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvement in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure (MOCHA). *Circulation* 1996; 11:2807-2816
- 32 Rocca HP, Weilenman D, Follath F, et al. Oxygen uptake kinetics during low level exercise in patients with heart failure: relation to neurohormones, peak oxygen consumption, and clinical findings. *Heart* 1999; 81:121-127
- 33 Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Measurement of oxygen consumption on kinetics during exercise: implication for patients with heart failure. *J Card Failure* 2001; 7:302-310