

La prevenzione del rimodellamento cardiaco nel post-infarto miocardio acuto: efficacia del training fisico

Prevention of left ventricular remodeling after myocardial infarction: efficacy of physical training

Camillo Taglieri, Enrico Lombardo, Mauro Feola

ABSTRACT: *Prevention of left ventricular remodeling after myocardial infarction: efficacy of physical training. C. Taglieri, E. Lombardo, M. Feola.*

Post-myocardial infarction left ventricular remodelling should be considered an important therapeutic target in patients after an acute myocardial infarction, considering the heavy prognostic implication. The therapies used in these patients should reduce the progression of the left ventricular dysfunction to refractory heart failure. In order to prevent post-myocardial infarction cardiac remodelling, different therapies have been tested, and for ACE-inhibitors and beta-blockers a clear demonstration of efficacy has been obtained. Losartan and valsartan, two widely used angiotensin receptor blockers, demonstrated to be safe and equally useful

compared to ACEI. The addition of spironolactone to the standard therapy for heart failure has a clear beneficial effect but the clinical use has been refrained by the risk of iperkaliemia. Aerobic physical training improves the left ventricular ejection fraction in patients with systolic dysfunction, reducing the progressive enlargement after myocardial infarction. The positive effect of aerobic training on cardiac remodelling might be related to the positive effect on neurohormonal assessment, to the improvement of microcirculatory myocardial perfusion and of endothelial function.

Keywords: cardiac remodelling, exercise training, cardiac rehabilitation.

Monaldi Arch Chest Dis 2008; 70: 51-58.

Riabilitazione Cardiologica - Ospedale SS Trinità Fossano (CN).

Corresponding author: Dr. Feola Mauro; SS Riabilitazione Cardiologia; Ospedale SS Trinità; Via Ospedale 4; Fossano (CN), Italy; E-mail address: m_feola@virgilio.it

Il rimodellamento miocardico è il termine usato per descrivere una serie di cambiamenti nella struttura cardiaca che accade in risposta ad una lesione (per es. ischemica) o ad un prolungato incremento del lavoro cardiaco. Il rimodellamento ventricolare sinistro è un processo attraverso il quale la dimensione ventricolare sinistra (VS), la sua forma e la sua funzione sono regolati da fattori meccanici, genetici e neuroormonali [1-2]. Le risposte all'infarto miocardico sono numerose e coinvolgono cambiamenti a livello cellulare e molecolare. La morte cellulare dei miocardiociti determina, infatti, modifiche del carico lavorativo anche nelle aree remote non colpite dall'evento ischemico. Il rimodellamento VS include, pertanto, dilatazione, ipertrofia, cicatrizzazione, risposta neuroormonale, attivazione di citochine e stress ossidativo [3-5]. L'unità contrattile del miocardio è costituita da 3 elementi: i miociti, la matrice extracellulare e la microcircolazione capillare. I cardiomiociti sono le cellule deputate a produrre tensione attraverso l'accorciamento. La matrice extracellulare, formata da fibre collagene tipo I e tipo III, mantiene la risoluzione spaziale tra i miocardiociti e la circolazione capillare. L'insulto miocardico infartuale determina una migrazione di cellule macrofagiche, monocitarie e di neutrofili nella zona in-

fartuale, mediate da mediatori intracellulari ed attivazione neuroumorale che localizza la risposta infiammatoria. Le modificazioni nella microcircolazione delle zone infartuate sono determinate prevalentemente dall'entità della perdita miocitaria, dalla stimolazione del simpatico, del sistema renina-angiotensina-aldosterone e dal rilascio dei peptici natriuretici. Il rimodellamento VS post-infartuale viene abitualmente suddiviso in una fase precoce (entro le 72 ore) e tardiva (dopo le 72 ore) [3].

Rimodellamento VS: fase precoce

La fase precoce coinvolge l'espansione della zona infartuata, che può determinare la formazione di un aneurisma ventricolare o peggio la rottura di cuore [6]. Uno dei primi cambiamenti nel rimodellamento VS è l'espansione dell'area infartuata, con la quale, senza un incremento dell'area necrotica, la zona infartuale tipicamente si espande nelle prime ore dopo l'infarto acuto. Il meccanismo dipende dalla degradazione del collagene della matrice intercellulare ad opera di serino-proteasi ed all'attivazione di metalloproteinasi rilasciate dai leucociti neutrofili [7]. Il risultato di questo processo è una riduzione

di spessore della parete VS con dilatazione VS, con conseguente aumento dello stress di parete sistolico e diastolico. L'aumento dello stress parietale è un potente stimolo per l'ipertrofia VS mediato dai meccanorecettori intratissutali e trasmesso dall'angiotensina I e II. La principale risposta adattativa delle aree remote dall'infarto, al fine di preservare la gettata sistolica, è lo stiramento delle fibrocellule miocardiche e la loro ipertrofia. Il fenomeno è mediato da un incremento dell'attività simpatica, da un aumento del sistema renina-angiotensina-aldosterone e accompagnato dalla stimolazione della produzione del peptide natriuretico atriale (ANP) e ventricolare (BNP). L'effetto finale si evidenzia in un incremento della frequenza cardiaca ed una ipercontrattilità delle zone remote nel tentativo di mantenere una gettata cardiaca efficace.

Rimodellamento VS: fase tardiva

La fase tardiva del rimodellamento comprende l'ipertrofia dei miociti e le alterazioni strutturali della matrice dirette a redistribuire l'incremento dello stress di parete ed la formazione di una cicatrice stabile per prevenire ulteriori deformazioni.

L'ipertrofia dei miociti è un fenomeno adattativo dimostrabile microscopicamente [8] che determina un incremento di volume miocitario sino al

70% tramite una replicazione in serie dei sarcomeri, senza un cambiamento significativo della lunghezza. L'ipertrofia dei miociti è iniziata dall'incremento dello stretch parietale che determina l'attivazione del sistema renina-angiotensina, mentre l'ipotensione sistemica, tramite la stimolazione del simpatico, comporta la secrezione di peptici natriuretici (ANP e BNP). Tutti questi fattori contribuiscono al determinismo dell'ipertrofia miocitaria reattiva nel post-infarto.

La riparazione del tessuto necrotico è un processo complesso ed è triggerato da citochine rilasciate dai miociti danneggiati dall'insulto ischemico. La citochina TGF-β1, infatti, aumenta enormemente di concentrazione nell'area infartuata richiamando macrofagi e fibroblasti e stimolando la proliferazione dei fibroblasti [9]. La riparazione tissutale inizia con la formazione di una matrice di fibronectina, alla quale segue la sintesi del collagene sul quale aderiscono i miofibroblasti. Una complessa interazione esiste tra vari fattori che contribuiscono a regolare la sintesi del collagene nell'area infartuata (aldosterone, endotelina, bradichinine, ANP e TGF-β1). In particolare l'aldosterone sembra giocare un ruolo chiave: stimolato dal nitrossido, ANP e angiotensina II, aumenta la sintesi dell'mRNA del collagene tipo I e tipo III nell'area infartuale. La figura 1 riproduce le complesse interazioni alla base del rimodellamento VS post-infartuale.

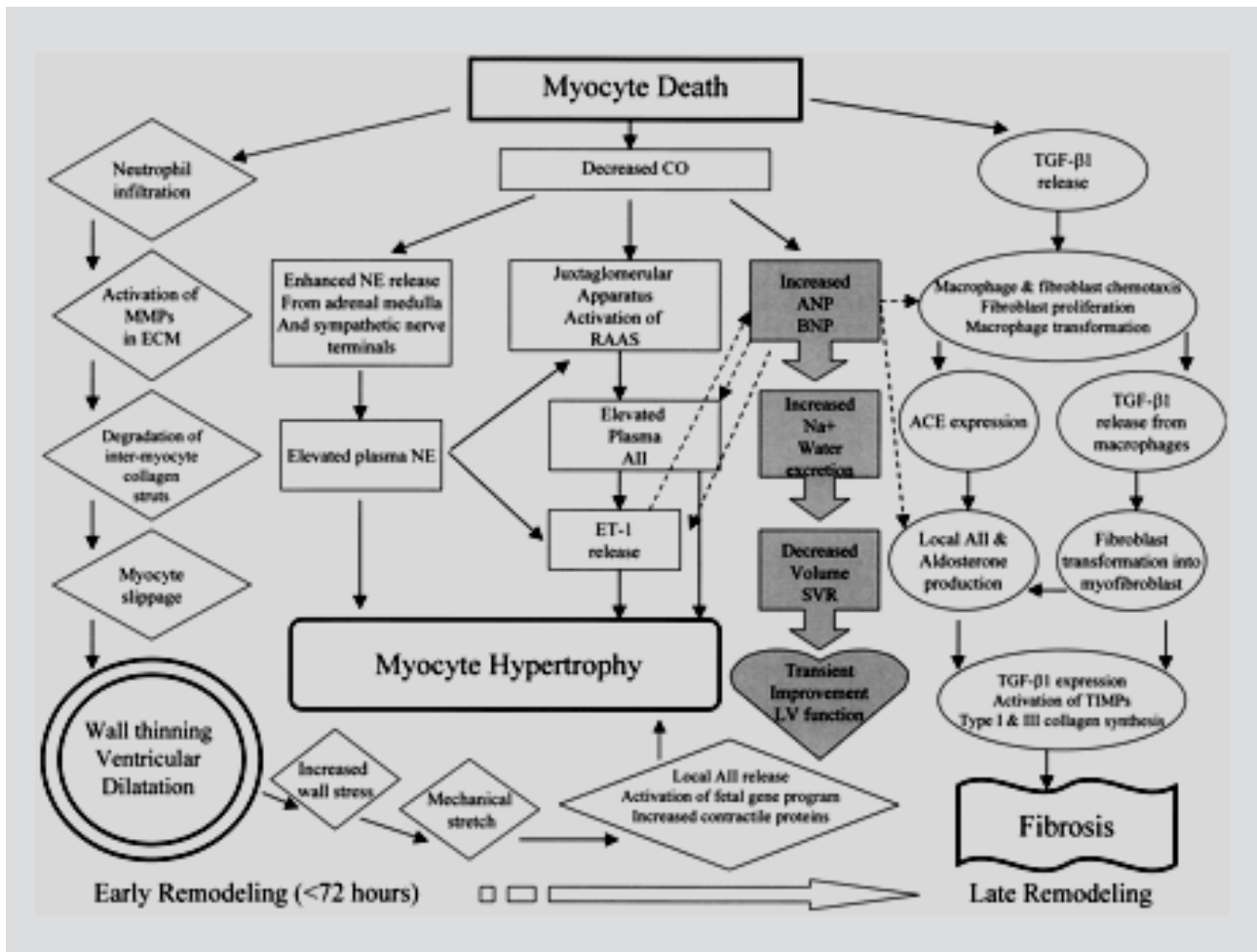


Figura 1. - Rappresentazione dei molti fattori coinvolti nella fisiopatologia del rimodellamento ventricolare sinistro post-ischemico (Riprodotta col permesso di Sutton MG, Scarpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-2988).

Il rimodellamento VS nella pratica clinica: quali terapie sono efficaci nel prevenire od attenuare il fenomeno?

Nitrati

I nitrati posseggono molti effetti farmacologici: dilatazione venosa periferica con riduzione del precarico, vasodilatazione arteriosa (che determina una riduzione del post-carico), dilatazione selettiva coronaria con incremento del flusso coronarico nelle zone peri-infartuali. L'effetto è mediato dalla produzione del nitrossido, che attiva la guanilato-ciclastasi con produzione di guanosin monofosfato ciclico che determina la riduzione dell'ingresso di calcio endocellulare ed il rilassamento delle cellule muscolari lisce. L'aumento della perfusione miocardica determina un decremento nella dimensione dell'area infartuale. In era trombolitica, l'ISIS-4 ha dimostrato una netta riduzione della mortalità nelle prime 24 ore ($p < 0.001$) nel gruppo trattato con nitrati, effetto che scompariva nel trattamento cronico [10]. Le raccomandazioni dell'American Heart Association (AHA) assegnano ai nitrati una indicazione classe I nei pazienti con dolore toracico di tipo anginoso, ipertensione o congestione polmonare [11].

Angiotensin-converting enzyme (ACE)-inibitori e bloccanti recettoriali dell'angiotensina (ARB)

L'efficacia del captopril nell'attenuare il rimodellamento post-infartuale è stato dimostrato alla fine degli anni '80 [12]. La terapia con captopril, furosemide e placebo è stata indagata in pazienti con disfunzione VS asintomatica (frazione di eiezione $< 45\%$) una settimana dopo infarto miocardio [12]. Il gruppo trattato con captopril ha dimostrato una riduzione del volume telesistolico VS ed un significativo incremento della frazione di eiezione rispetto al trattamento con furosemide e placebo. Oltre la dimostrazione di un effetto positivo sulle dimensioni del VS o nella funzione sistolica, i trial clinici randomizzati hanno evidenziato un chiaro vantaggio nell'uso degli ACEI in termini di mortalità nel post-infarto [12-13]. Nel Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study, Pfeiffer *et al.* [14] hanno arruolato 2231 pazienti con disfunzione VS sistolica (frazione di eiezione $< 40\%$) asintomatica 3-16 giorni dopo un infarto miocardico acuto, suddividendoli in un gruppo trattato con captopril vs placebo. Dopo 42 mesi di follow-up, i pazienti trattati con captopril dimostrarono una mortalità del 19% in meno rispetto al gruppo controllo, insieme ad una riduzione relativa del 25% di recidiva infartuate e soprattutto una riduzione del 37% di insorgenza di scompenso cardiaco congestizio. Risultati simili sono stati ottenuti con il trandolapril (studio TRACE) [15] sia sulla mortalità sia sulla progressione dello scompenso cardiaco.

L'interesse verso gli ARB è determinato dalla loro attività selettiva sul 'culprit receptor' e dall'osservazione che l'attività degli ACEI è talvolta non completa e tende a diminuire nel tempo [5]. I trial che hanno utilizzati gli ARB nel post-infarto hanno, tuttavia, risentito dello svantaggio di una più aggressiva terapia di rivascularizzazione (trombolisi, angioplastica primaria) rispetto ai trial più datati con gli ACEI. Il trial OPTIMAAL [16] ha confrontato in

5477 pazienti dopo un infarto miocardico acuto, una terapia con 50 mg di losartan vs 50 mg di Captopril assunto 3 volte/die. La mortalità globale non fu differente con i due regimi di trattamento ($p=0.07$) e i clinici pensarono che l'uso del losartan fosse da intraprendere solo nei pazienti intolleranti al captopril. Vi è da segnalare che il basso dosaggio scelto per il losartan (50 mg/die) potrebbe aver svantaggiato la molecola rispetto all'ACEI. Anche nel VALIANT [17] sono stati confrontati 3 differenti regimi terapeutici (valsartan 160 mg 2 volte/die; captopril 50 mg 3 volte/die ed infine l'associazione captopril 50 mg 3 volte/die+valsartan 80 mg 2 volte/die) in 14000 pazienti nel post-infarto complicato da disfunzione VS o scompenso cardiaco. Dopo 2 anni di follow-up, i risultati hanno dimostrato una non inferiorità della terapia con valsartan rispetto al captopril, ma senza nessuna riduzione della mortalità globale (19.5% vs 19.9% vs 19.3% rispettivamente nei tre gruppi).

Antagonisti dell'aldosterone

Nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato, l'importanza della inibizione diretta dell'aldosterone in associazione alla terapia con ACEI è parsa chiara dopo i risultati dello studio RALES [18]. Nello studio 1663 pazienti affetti da scompenso cardiaco con classe funzionale III-IV, sono stati randomizzati ad aggiungere o meno una bassa dose di spironolattone (25 mg/die) alla terapia standard per lo scompenso. Il trial è stato interrotto dopo 2 anni per una forte riduzione della mortalità (30%) nei pazienti trattati con spironolattone. La presenza di importanti effetti collaterali (ginecomastia, disordini della sfera sessuale ed insorgenza di iperkaliemia) hanno condotto alla sperimentazione di un inibitore selettivo dei mineralcorticoidi, l'eplerenone, accreditato di minori secondari. Nell'EPHESUS trial [19], 6600 pazienti dopo un infarto miocardico e con segni di scompenso cardiaco e disfunzione VS (frazione di eiezione $< 40\%$) sono stati trattati con terapia ottimale +eplerenone vs placebo. Dopo un follow-up di 16 mesi, nel gruppo trattato con eplerenone si è assistito ad una riduzione del rischio relativo di mortalità del 16%, associato ad una netta riduzione della incidenza di effetti collaterali osservati dopo utilizzo di spironolattone.

Beta-bloccanti

I meccanismi biochimici che rendono utili i beta-bloccanti nel ridurre il rimodellamento post-infartuale non sono ancora chiariti. Il carvedilolo ridurrebbe l'espressione dell'mRNA e delle citochine pro-infiammatorie come il TNF-alfa, l'interleukina-1B e l'interleukina-6 [20]. Nello studio CAPRICORN [20] 1959 pazienti dopo un infarto miocardico e con frazione di eiezione $< 40\%$, sono stati randomizzati all'uso di carvedilolo (6.25 mg 2 volte/die sino a 25 mg 2 volte/die) versus placebo, dimostrando solo una riduzione relativa del 3% di mortalità nel gruppo con beta-bloccante. Nel sottostudio ecografico [21], i pazienti trattati con carvedilolo mostrarono un decremento (rispetto al gruppo placebo) dei volumi VS sistolici con un miglioramento della frazione di eiezione. Nella pratica clinica il beneficio di mortalità osservato negli studi

clinici su pazienti scompensati trattati con beta-bloccanti, è derivato da una riduzione della mortalità improvvisa e di quella relativa al peggioramento dello scompenso cardiaco. Dunque, in pazienti con significativa disfunzione VS dopo un infarto miocardio acuto, il blocco neurormonale effettuato dai beta-bloccanti potrebbe essere ottimale per ridurre gli eventi post-infartuali.

Rivascolarizzazione

La moderna terapia dell'infarto miocardio acuto è basata sull'apertura dell'arteria coronarica occlusa da ottenersi il prima possibile al fine di ripristinare il miglior flusso possibile nel vaso coronarico responsabile dell'evento e ridurre la quota di tessuto miocardio necrotico con dimostrati vantaggi in termini di mortalità. La riapertura del vaso coronarico responsabile dell'infarto riduce l'estensione dell'area infartuata e migliora la funzione del ventricolo sinistro. Infatti, in uno studio su pazienti infartuati non trattati con terapia trombolitica [22], il grado di perfusione dell'arteria responsabile dell'infarto era elemento più importante dell'area infartuata nel predire la dilatazione VS ad 1 mese dopo l'evento ischemico. La riperfusione miocardica può salvare tessuto endocardio e recuperare la funzionalità del tessuto miocardico stunned nella border zone infartuate. Alcuni studi hanno valutato l'importanza clinica della riperfusione tardiva. L'analisi del sottogruppo di pazienti dello studio ISIS-3 [23], trattati tardivamente con terapia trombolitica (5-24 ore) per un infarto miocardio transmurale, ha dimostrato una riduzione relativa della mortalità del 33%. Il beneficio pareva essere sovrapponibile a quello ottenuto con la terapia trombolitica precoce: miglioramento della stabilità elettrica del miocardio, minore area cicatriziale, preservata frazione di eiezione e minor rimodellamento VS. In altre esperienze di numerosità più limitata [24-25], l'uso del trombolitico nella fase tardiva dell'infarto miocardio transmurale (6-24 ore) rispetto alla terapia conservativa, non ha dimostrato vantaggi in termini di miglioramento di frazione di eiezione a lungo termine. È, infine, da sottolineare come la terapia riperfusiva tardiva tramite angioplastica di una arteria coronarica occlusa responsabile dell'infarto in pazienti stabili dopo l'avenuta occlusione, non garantisca nessun vantaggio rispetto ad una strategia conservativa [26].

Training fisico

Il training fisico è stato proposto ed utilizzato nel trattamento non farmacologico dello scompenso cardiaco da circa 20 anni, malgrado solo recentemente sia stato riconosciuto come un vero e proprio strumento terapeutico [27] e sia entrato a far parte delle raccomandazioni delle principali Società Cardiologiche internazionali [28, 29]. Numerosi studi controllati hanno sottolineato come il training fisico sia in grado di migliorare la capacità funzionale calcolata con il test da sforzo cardiorespiratorio [30] migliorando l'efficienza del sistema del trasporto dell'ossigeno, espresso dal consumo di ossigeno calcolato all'apice dello sforzo (VO₂ peak) indice della funzione ventilatoria e cardiocircolatoria e della capacità di estrazione dell'ossigeno da parte dei muscoli scheletrici [31-33].

In particolare la riabilitazione fisica del soggetto scompensato migliora il consumo di ossigeno calcolato all'apice dello sforzo (VO₂ peak) indice della funzione ventilatoria e cardiocircolatoria e della capacità di estrazione dell'ossigeno da parte dei muscoli scheletrici [31-33], l'indice ventilazione/produzione di anidride carbonica da sforzo (VE/VCO₂), che esprime l'incompetenza della ventilazione ad adeguarsi alle aumentate esigenze in ossigeno che si verificano durante lo sforzo [34-37], influisce positivamente sul miglioramento della capacità funzionale prevenendo le modificazioni funzionali e strutturali che si verificano nei muscoli scheletrici e respiratori che hanno un ruolo centrale nella genesi dei sintomi dello scompenso cardiaco [38].

Il training fisico ha anche un'influenza positiva sull'attivazione neurormonale che è caratteristica della sindrome dello scompenso cardiaco, infatti stabilizza il sistema nervoso autonomo [39-40] ed il sistema renina-angiotensina-aldosterone, riduce i livelli plasmatici dell'aldosterone, del peptide natriuretico atriale e dell'arginina-vasopressina [41-42].

Inoltre presenta effetti emodinamici positivi, rilevati mediante studi eseguiti con metodiche invasive, quali l'aumento della portata cardiaca, la riduzione delle resistenze polmonari e periferiche e della pressione capillare polmonare [43, 44].

È maggiormente dibattuto l'effetto del training fisico sulla funzione cardiaca e sul fenomeno del rimodellamento VS dopo un evento ischemico acuto. Jugdutt *et al.* [45] nel 1988 sollevarono il problema riguardo alla sicurezza del training fisico in pazienti con recente infarto miocardico e disfunzione ventricolare sinistra severa. In questo studio, che prendeva in esame 19 pazienti, si è osservato che nel sottogruppo di pazienti che presentavano un'asinergia riguardante più del 18% della massa VS, dopo un periodo di training di 3 mesi, si verificava un peggioramento significativo sia dei diametri ventricolari che della frazione di eiezione (FE).

Negli anni successivi, tuttavia, alcune esperienze pubblicate [43, 46-49] hanno raggiunto conclusioni differenti, dimostrando che il training fisico è sicuro anche nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Lo studio EAMI [46], pubblicato nel 1993, ha arruolato pazienti maschi con recente infarto miocardico randomizzati a training fisico vs controllo per una durata di 6 mesi, ottenendo nel gruppo di pazienti con FE < 40% sottoposti a training fisico un lieve incremento della dilatazione VS, comunque meno accentuata rispetto ai controlli. La performance VS sistolica migliorava significativamente nel gruppo di soggetti sottoposti a training mentre rimaneva stabile nei controlli. Nei pazienti con FE > 40% i parametri ecocardiografici risultarono sovrapponibili tra i pazienti trattati rispetto ai controlli. Nel 1995 Belardinelli *et al.* [47] hanno studiato un piccolo gruppo di pazienti con scompenso cardiaco e depressione della funzione sistolica ventricolare sinistra (FE media 32%). In questo studio randomizzato, i pazienti che erano stati sottoposti a training fisico mostravano una lieve riduzione dei diametri ventricolari rispetto al gruppo controllo, mentre la FE rimaneva invariata in entrambi i gruppi. Dubach *et al.* [43] confermavano in

un loro studio su 25 pazienti con recente infarto miocardico e frazione di eiezione depressa (FE media 32%) la sicurezza del training anche nei pazienti con FE più bassa. Tutti i pazienti studiati erano pretrattati con ACE-inibitori. I risultati ottenuti dopo 2 settimane si sono confermati anche dopo 1 anno di follow-up [47].

Complessivamente la caratteristica comune a questi studi è stata quella di arruolare solo un numero limitato di pazienti con importante riduzione della FE e di presentare nella maggior parte dei casi un pretrattamento con ACE-inibitori.

Nello studio randomizzato ELVD pubblicato nel 1997 [49] una serie di 77 pazienti con recente infarto miocardico acuto ed FE media 34% venivano trattati con training fisico per 6 mesi. In questo studio il gruppo trattato con training fisico dimostrava una stabilità dei volumi VS, al contrario del gruppo controllo che, invece, evidenziava una significativa dilatazione VS nel follow-up. Inoltre nel gruppo dei pazienti trattati con training fisico si è assistito ad un miglioramento della FE, confermando i dati dello studio EAMI [46]. Successivamente, nello studio ELVD-CHF [50], relativo a 90 pazienti con scompenso cardiaco cronico, clinicamente stabili e con FE ecocardiografica severamente depressa sottoposti a training fisico, si è osservata la riduzione della progressione della dilatazione VS ed il miglioramento della FE rispetto al basale, risultato che non si otteneva nel gruppo controllo. Gli stessi autori hanno sottolineato come in tutti i pazienti era contemporaneamente stata posta una grande attenzione all'ottimizzazione della terapia farmacologica come testimoniato dall'assunzione di ace-inibitore nel 91% e di beta-bloccante nel 22% dei pazienti. Recentemente Kleckla *et al.* [51], su un limitato gruppo di paziente scompensati in classe NYHA II e III e severa depressione della funzione sistolica (FE < 35%), hanno mostrato come il gruppo di soggetti sottoposti ad un training riabilitativo standardizzato di 6 mesi mostrasse una tendenza al miglioramento di parametri funzionali del VS quali la FE, il volume telediastolico VS ed il Wall Motion Score Index valutati mediante risonanza magnetica cardiaca (P<0.05, P<0.05 e P<0.01 rispettivamente) nei confronti di un sovrapponibile gruppo di soggetti non trattati con training.

Un training fisico di durata di 9 mesi programmato per raggiungere il 60% del picco di VO₂ si è dimostrato, nel recente studio di Passino *et al.* [52] che ha riguardato 85 pazienti scompensati, utile per migliorare la performance fisica al test cardiopolmonare e ridurre il livello dei peptici natriuretici ventricolari (BNP/NT-proBNP).

Un recentissimo studio pubblicato da Gialluria *et al.* [53] prendeva in considerazione un gruppo di pazienti post-infartuati con moderata depressione della funzione ventricolare sinistra randomizzati a training fisico riabilitativo o a sola terapia medica. Nei due gruppi veniva eseguito all'arruolamento il controllo dei livelli di NT-proBNP, un ecocardiogramma e il test cardiopolmonare. Gli stessi parametri venivano rivalutati a sei mesi. Nel gruppo sottoposto a training fisico gli autori riscontravano un significativo miglioramento della capacità funzionale e del VO₂ peak al test cardiopolmonare, dell'Indice di Volume

Tele-Diastolico del ventricolo sinistro (LVEDVI) all'ecocardiogramma e della riduzione del NT-proBNP rispetto al gruppo di controllo. Inoltre risultava significativa la correlazione tra le variazioni del NT-proBNP ed i valori di LVEDVI suggerendo la possibilità che una riduzione dei livelli di NT-proBNP possa prevedere un effetto positivo riguardo al rimodellamento ventricolare sinistro.

Tali risultati sono stati recentemente confermati da una metanalisi eseguita da Haykowsky *et al.* [54], che ha riguardato trials controllati e randomizzati di cui 14 riportanti dati sulla frazione di eiezione e 7 sui volumi telediastolico e telesistolico ventricolare sinistro, evidenziando come il training fisico di tipo aerobico migliori significativamente la FE, riducendo il volume telediastolico VS ed il volume telesistolico VS.

Dagli studi effettuati emerge che il training fisico è un trattamento utile nei pazienti con scompenso cardiaco con disfunzione sistolica VS (indipendentemente dall'eziologia) ed è sicuro anche nei pazienti con funzione sistolica più compromessa. I meccanismi fisiopatologici atti a spiegare questi effetti sono differenti. Il training fisico interferisce non solo con l'attivazione adrenergica e neuroormonale, ma il training fisico può contrastare il rimodellamento ventricolare anche attraverso un miglioramento della microcircolazione VS o mediante un effetto favorevole sulla funzione endoteliale. A tale proposito Belardinelli *et al.* [55] hanno confermato l'effetto positivo sul microcircolo in uno studio randomizzato nel quale si confrontava training fisico a lungo termine (14 mesi) vs placebo in 99 pazienti con scompenso cardiaco di prevalente origine ischemica. Nei pazienti sottoposti a training fisico è stato osservato un incremento significativo della perfusione miocardica (*thallium activity score*) alla scintigrafia miocardica perfusionale, indice di un miglioramento della funzione del microcircolo vascolare. Un risultato simile è stato ottenuto da Lee *et al.* [56] su 20 pazienti dopo infarto miocardico sottoposti a training fisico per 3 mesi studiando basalmente ed al controllo la perfusione miocardica con risonanza magnetica. La perfusione miocardica appariva ridotta sia nell'area infartuate sia nelle zone remote. Nei soggetti sottoposti al training, rispetto ai controlli, la perfusione miocardica si normalizzava nelle aree remote ed incrementava del 25% nelle aree infartuate, parallelamente all'incremento della capacità all'esercizio. Infine, a conferma dell'attività del training fisico sulla regolazione microcircolatoria, si segnala l'esperienza di Hambrecht *et al.* [57], che hanno studiato 19 pazienti con disfunzione endoteliale coronarica, espressa da anomala risposta vasocostrittrice all'acetilcolina, randomizzandoli a training vs placebo. I pazienti del gruppo sottoposti a training aerobico per 4 settimane presentavano un significativo miglioramento della funzione endoteliale e della riserva coronarica rispetto ai controlli.

Nel complesso, l'efficacia del training fisico sul rimodellamento ventricolare mostra implicazioni positive anche se probabilmente il suo effetto è condizionato dalle modalità e dalla durata del periodo di training e dall'associazione del trattamento farmacologico che precede ed è condotto durante l'allena-

mento. Infatti, l'analisi degli studi evidenzia un trend che va dal risultato negativo di Jugdutt, in cui nessuno dei pazienti era stato pretrattato farmacologicamente, ad una serie di studi con effetto "neutro" o debolmente positivo, in cui i pazienti erano trattati con ACE-inibitori in alta percentuale, fino agli studi più recenti che hanno dimostrato un effetto favorevole del training fisico sul rimodellamento ventricolare in soggetti in cui oltre alla terapia con aceinibitori veniva associata in più elevata percentuale l'uso di beta-bloccanti. Da queste indicazioni emerge l'ipotesi di un probabile effetto sinergico sul rimodellamento ventricolare non solo per l'associazione ACE-inibitori e betabloccanti, ma anche per quella tra ACE-inibitori, beta-bloccanti e training fisico. Infatti, se è vero che il training fisico sembra avere una azione positiva sul rimodellamento ventricolare, è probabile che tale effetto si possa verificare in presenza di una condizione neuroormonale 'favorevole', come quella che si realizza in concomitanza con un'ottimale terapia farmacologica, condizione imprescindibile per ottenere un miglioramento emodinamico. L'effetto positivo del training fisico sul rimodellamento VS potrebbe essere dovuto non solo alla sua azione positiva sul sistema neuroendocrino, ma probabilmente anche ad altri meccanismi tra i quali un miglioramento della componente microcircolatoria della perfusione miocardica e l'effetto favorevole sulla funzione endoteliale.

Conclusioni

Il rimodellamento VS post-infarto miocardico deve essere considerato un target primario nel trattamento del paziente infartuato, considerata l'enorme implicazione prognostica. Le terapie messe in campo devono mirare a ridurre e rallentare la progressione verso lo scompenso cardiaco refrattario del paziente infartuato. Mentre l'uso degli ACEI e dei beta-bloccanti è diffuso in clinica, l'aggiunta di antagonisti dell'aldosterone trova maggiori ostacoli nel rischio (concreto) di sviluppo di iperkaliemia. Il training fisico aerobico migliora la FE nei pazienti con disfunzione sistolica VS, riducendo la naturale tendenza alla dilatazione dei diametri ventricolari. L'effetto positivo del training fisico sul rimodellamento VS potrebbe essere correlato all'azione positiva sul sistema neuroendocrino, ma probabilmente anche ad altri meccanismi come il miglioramento della componente microcircolatoria della perfusione miocardica e l'effetto favorevole sulla funzione endoteliale. Gli sviluppi futuri riguarderanno la terapia cellulare nel tentativo di rigenerare tessuto miocardico contrattile, l'uso di device impiantati con chirurgia cardiaca microinvasiva ed, infine, l'impianto di PM biventricolari con elettrodo stimolante molto vicino all'area infartuale per ridurre il lavoro miocardico.

Riassunto

Il rimodellamento ventricolare sinistro post-infarto miocardico deve essere considerato un target primario nel trattamento del paziente infartuato, considerata l'enorme implicazione prognostica. Le

terapie messe in campo devono mirare a ridurre e rallentare la progressione verso lo scompenso cardiaco refrattario del paziente infartuato. Le terapie efficaci nel prevenire il rimodellamento ventricolare sinistro post-infartuale sono gli ACE-inibitori ed i beta-bloccanti, il cui uso è diffuso in clinica. Le terapie con losartan e valsartan hanno dimostrato una eguale efficacia rispetto agli ACE-inibitori. L'aggiunta di antagonisti dell'aldosterone trova maggiori ostacoli nel rischio (concreto) di sviluppo di iperkaliemia. Il training fisico aerobico possiede la funzione di migliorare la frazione di eiezione ventricolare sinistra nei pazienti con disfunzione sistolica, riducendo la naturale tendenza alla dilatazione dei diametri ventricolari. L'effetto positivo del training fisico sul rimodellamento ventricolare sinistro potrebbe essere correlato all'azione positiva sul sistema neuroendocrino, ma probabilmente anche ad altri meccanismi come il miglioramento della componente microcircolatoria della perfusione miocardica e l'effetto favorevole sulla funzione endoteliale. È da considerare che se il training fisico sembra avere una azione positiva sul rimodellamento ventricolare, si verifica in presenza di una condizione neuroormonale 'favorevole', come quella che si realizza in concomitanza con un'ottimale terapia farmacologica, condizione imprescindibile per ottenere un miglioramento emodinamico.

Bibliografia

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-1172.
2. Rouleau JL, de Champlain J, Klein M, et al. Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 390-398.
3. Sutton MG, Sharpe N Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-2988.
4. Cohn JJ, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-582.
5. Tiyyagura SR, Pinney SP Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present and future. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 840-851.
6. Erlebacher JA; Weiss GL, Weisfeldt ML, et al. Early dilatation of the infarcted segment in acute transmural myocardial infarction: role of infarct expansion in acute left ventricular enlargement. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 201-208.
7. Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, et al. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1281-1292.
8. Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, et al. Myocardial response to infarction in the rat: morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy. *Am J Pathol* 1985; 118: 484-492.
9. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, et al. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993; 122: 103-111.
10. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral nitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-682.

11. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2004; 110: e82-e292.
12. Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 255-259.
13. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, *et al.* Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 80-86.
14. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyer LA, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
15. Kober L, Torpe-Pedersen C, Carlsen JE, *et al.* A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
16. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-760.
17. Pfeffer MA, Mc Murray JJ, Velazquez EJ, *et al.* Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
18. Pitt B, Zannad R, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
19. Pitt B, Remme W, Zannad R, *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
20. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
21. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, *et al.* Effect of carvedilol on left ventricular remodeling after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN Echo substudy. *Circulation* 2004; 109: 201-206.
22. Jeremy RW. Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 989-995.
23. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
24. Gil VM, Ventosa A, Antunes A, *et al.* Left ventricular function after late thrombolysis with alteplase in myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 1996; 15: 413-420.
25. Topol EJ, Califf RM, Vandormael M, *et al.* A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-6 Study Group. *Circulation* 1992; 85: 2090-2099.
26. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, *et al.* Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2395-407.
27. Ades PA. Cardiac Rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *New Engl J Med* 2001; 345: 892-902.
28. De Becker G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1-S10.
29. Giannuzzi P, Mezzani A, Saner H, *et al.* Physical activity for primary and secondary prevention. Position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 319-27.
30. Roditis P, Dimopoulos S, Sakellariou D, *et al.* The effects of exercise training on the kinetics of oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 304-11.
31. Cohen Solal A, Longeart D, Guiti C, Dahan M, Gourgon R. Cardiac and peripheral responses responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 931-45.
32. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Prognostic value of time-related changes of cardiopulmonary exercise testing indices in stable chronic heart failure: a pragmatic and operative scheme. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 186-92.
33. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, *et al.* Prediction of long-term prognosis in 12,169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002; 106: 666-71.
34. Chua TP, Ponokowski P, Harrington D, *et al.* Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1585-90.
35. Francis DP, Shamin W, Ceri Davies L, *et al.* Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO2 slope and peak VO2. *Eur Heart J* 2000; 21: 154-61.
36. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002; 143: 418-26.
37. Arena R, Myers J, Abella J, *et al.* Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007; 115: 2410-7.
38. Opasich C, Ambrosino N, Felicetti G, *et al.* Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. *Eur Heart J* 1999; 20: 1191-200.
39. Gialluria F, De Lorenzo A, Pileri F, *et al.* Long-Term Effects Of Cardiac Rehabilitation On End-Exercise Heart Rate Recovery After Myocardial Infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(4): 544-550.
40. Gialluria F, Lucci R, Pietrosante M, *et al.* Exercise-based Cardiac Rehabilitation improves Heart Rate Recovery in Elderly Patients after Acute Myocardial Infarction. *J Gerontol Ser A-Biol Sci Med Sci* 2006; 61(7): 713-717.
41. Gialluria F, De Lorenzo A, Pileri F, *et al.* Reduction of NT-pro-BNP Levels with Exercise-Based Cardiac Rehabilitation in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(4): 625-632.
42. Gialluria F, Lucci R, De Lorenzo A, D'Agostino M, Del Forno D, Vigorito C. Favourable Effects of Exercise Trainig on N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Plasma Levels in Elderly Patients after Acute Myocardial Infarction. *Age Ageing* 2006; 35(6): 601-607.
43. Dubach P, Myers J, Dziekan G, *et al.* Effect of exercise training on myocardial remodelling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. Application with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1997; 95: 2060-7.
44. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, *et al.* Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. *JAMA* 2000; 283: 3095-101.

45. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT, *et al.* Exercise training after anterior q-wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12; 362-72.
46. Giannuzzi P, Tavazzi L, Temporelli PL, *et al.* Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: results of the Exercise in Anterior Myocardial Infarction (EAMI) trial. EAMI Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22; 1821-9.
47. Belardinelli R, Geogiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26; 975-82.
48. Myers J, Goebbels U, Djekan G, *et al.* Exercise training and myocardial remodelling in patients with reduced ventricular function. One-year follow-up with magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2000; 139; 252-61.
49. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Gattone M, Giordano A, Gavazzi L. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in post-infarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation* 1997; 96; 1790-7.
50. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, *et al.* Long-term exercise training in patients with chronic heart failure: results of the ELVD_CHF (Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure) trial. *Circulation* 1997; 96; 711A.
51. Klecha A, Kawecka-Jaszcz K, Bacior B, *et al.* Physical training in patients with chronic heart failure of ischemic origin: effect on exercise capacity and left ventricular remodeling. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* Feb 2007; 14(1); 85-91.
52. Passino C, Severino S, Poletti R, *et al.* Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47; 1835-9.
53. Gialluria F, Cirillo P, Lucci R, *et al.* Left ventricular remodeling in patients with moderate systolic dysfunction after myocardial infarction: favourable effects of exercise training and predictive role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15(1): 113-118.
54. Haykowsky MJ, Liang Y, Petcher D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodelling in heart failure patients. *J Am Coll, Cardiol* 2007; 49; 2329-36.
55. Belardinelli R, Geogiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99; 1173-82.
56. Lee BC, Chen SY, Hsu HC, *et al.* Effect of cardiac rehabilitation on myocardial perfusion reserve in postinfarction patients. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1395-1402.
57. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, *et al.* Effects of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342; 454-60.