



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

Α ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Θέμα:

«Μελέτη της πρώιμης ανάκαμψης μετά από μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια»

ΑΝΔΡΕΑΣ ΔΗΜ. ΓΕΩΡΓΑΝΤΑΣ

Καρδιολόγος

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΑΘΗΝΑ 2014**

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘΑΙ
 ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
 ΝΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ
 ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ
 ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
 ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΝΟ
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
 ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΨΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ Δ
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
 ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
 ΗΪΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
 ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
 Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
 ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
 Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
 ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ


 ΡΚΙΣΘΜΑΙ ΕΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΤΟΝ ΑΣΚΛΗ-
 ΠΙΟ ΚΑΙ ΕΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΟΛΟΥΣ
 ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗ-
 ΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΝ
 ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ
 ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΚΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΚΑΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ
 ΝΑ ΜΟΙΡΑΣΤΩ ΜΑΣ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΗΜΑ-
 ΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΔΡΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟ-
 ΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΚΙΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙ-
 ΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ
 ΔΙΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΓΑΡΑΓ-
 ΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΠΥΣ-
 ΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ
 ΔΙΔΑΣΚΕ ΚΑΙ ΕΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ
 ΓΡΑΠΤΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ
 ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΕΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΕ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ
 ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ
 ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ
 ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ
 ΚΑΝΕΜΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΣΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ
 ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ.
 ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ
 Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ
 ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΔΗΜΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΗΣΩ
 ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΝΙΦΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ
 ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΕΠΙΓΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ
 ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ
 ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ
 ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ
 ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΣΗ
 ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΙ ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝ-
 ΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΘΕΙ, ΝΑ ΣΙΩ-
 ΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ
 ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΤΟΛΑΨΩ
 ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ
 ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΦΕ-
 ΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

Ημερομηνία αιτήσεως υποψηφίου: 3237/22-11-06

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 22-12-2006

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

Καθηγητής: Σ. Νανάς – Επιβλέπων μέλος

Καθηγητής: Χ. Ρούσσος

Καθηγητής: Μαρία Αναστασίου-Νανά

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 9-10-07/1107

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.: Μ. Α. Δημόπουλος

Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:

Καθηγητής: Χ. Ρούσσος

Καθηγητής: Σ. Νανάς

Καθηγήτρια: Μ. Αναστασίου-Νανά

Καθηγητής: Σ. Τουμανίδης

Καθηγητής: Ν. Γελαδάς

Λέκτορας: Α. Φιλίππου

Λέκτορας: Ι. Βασιλειάδης

Βαθμός : Άριστα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	7
II. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	9
III. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	13
IV. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14
A. Εισαγωγή	14
1. Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας	14
1.1 Καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (HF With Reduced EF-HFrEF) .	15
1.2 Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF With Preserved EF-HFpE)..	15
2. Επιδημιολογικά δεδομένα.....	16
2.1 Θνησιμότητα	17
2.2 Νοσηλείες	17
3. Αίτια Καρδιακής Ανεπάρκειας	18
4. Κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.....	20
4.1 Φυσική ιστορία της νόσου	20
4.2 Μυοκαρδιακή Αναδιαμόρφωση (Cardiac Remodeling)	21
4.3 Επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα.....	22
4.4 Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης.....	24
5. Διαγνωστική προσέγγιση - Κλινικά ευρήματα	25
5.1 Διαγνωστική προσέγγιση - Εργαστηριακές εξετάσεις	28
6. Πρόγνωση στην Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	31
7. Θεραπευτική προσέγγιση στην καρδιακή ανεπάρκεια.....	33
7.1 Φαρμακευτική θεραπεία.....	33
7.2 Θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.....	36
7.3 Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις: Βηματοδότες / Βηματοδότες-απινιδωτές (CRT-P/CRT-D) - Μηχανική υποστήριξη	36
8. Ο ρόλος της περιφέρειας στην καρδιακή ανεπάρκεια - Η "μυϊκή υπόθεση" (Muscle Hypothesis).....	37

B. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως.....	40
1. Μέγιστη Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως	40
1.1 VO_2max και VO_2peak	42
1.2 Αναερόβιος ουδός	43
1.3 Κλίση αναπνευστικού ισοδυνάμου διοξειδίου του άνθρακα ($\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$)	44
1.4 Πηλίκο ανταλλαγής αερίων	44
1.5 Καρδιακή παροχή.....	44
1.6 Προβληματισμοί που υπάρχουν για την επίτευξη μέγιστης καρδιοαναπνευστικής κόπωσης στη ΧΚΑ - Μειονεκτήματα.	45
2. Η Φάση της ανάκαμψης (Recovery).....	46
2.1 Η μελέτη της πρώιμης ανάκαμψης μπορεί να δώσει λύση στους προβληματισμούς της μέγιστης ΚΑΔΚ, σε ασθενείς με ΧΚΑ.	52
2.2 Μελέτη της κινητικής του οξυγόνου στην ανάκαμψη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια .	52
2.3 Μελέτη αναπνευστικών παραμέτρων στην ανάκαμψη, πέρα από την VO_2	54
3. Υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης.....	55
3.1 Υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης σταθερού έργου	56
3.2 Υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης αυξανόμενου έργου	58
3.3 Μελέτη της ανάκαμψης σε υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης σε ασθενείς με ΧΚΑ.....	59
4. Προγράμματα αποκατάστασης στην καρδιακή ανεπάρκεια	61
V. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	64
A. Υπόθεση	64
B. Σκοπός.....	65
Γ. Μελέτη παραμέτρων της ανάκαμψης σε σχέση με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας	66
1. Υλικό και Μεθοδολογία	66
2. Υπολογισμός κλάσματος εξωθήσεως.....	68
3. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως	68
3.1 Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ($\text{VO}_2 \text{ peak}$).....	69
3.2 Αναερόβιος ουδός	71
3.3 Αναπνευστική απόκριση κατά την άσκηση (κλίση $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$)	72

3.4	Μελέτη αναπνευστικών παραμέτρων κατά τη περίοδο της πρώιμης ανάκαμψης μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ.....	73
3.5	Στατιστική ανάλυση.....	75
4.	Αποτελέσματα	76
4.1	Οι αναπνευστικοί παράμετροι στην ανάκαμψη σε σχέση με την βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας.....	76
4.2	Ανάλυση συσχετίσεων	85
4.3	Πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης (Linear regression analysis).....	92
Δ.	Άσκηση και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.....	93
1.	Μελέτη επίδρασης της άσκησης στη ΧΚΑ - Υλικό και μεθοδολογία.....	93
2.	Συνταγογράφηση άσκησης	95
3.	Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως	96
4.	Στατιστική ανάλυση.....	97
5.	Αποτελέσματα	97
5.1	Μελέτη της πρώιμης ανάκαμψης μετά από συμμετοχή σε πρόγραμμα αποκατάστασης σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	97
VI.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	104
VII.	ΕΠΙΚΡΙΣΗ	108
VIII.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	110
IX.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	111
X.	SUMMARY	114
XI.	BIBLIOΓΡΑΦΙΑ	117
XII.	ΟΡΙΣΜΟΙ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΝΝΟΙΩΝ	133
XIII.	ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	135

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

"Το κυριότερο, στη ζωή είναι να κάνεις πάντα το καλό. Αν δεν μπορείς να κάνεις στους ανθρώπους μεγάλο καλό, προσπάθησε τουλάχιστον να κάνεις μικρό"

Άγιος Αρχιεπίσκοπος Λουκάς ο ιατρός (1877-1961).

Ο βιοματικός λόγος ενός ιατρού, ενός αγίου, ενός πρωτοπόρου της ιατρικής στην εποχή του, που δεν στάθηκε όμως στις περγαμινές της επιστήμης, που απέκτησε, αλλά μέσα από το βίο του αποκρυστάλλωσε και έκανε πράξη την σημασία της προσφοράς στο συνάνθρωπο, αποκαλύπτοντας τον πραγματικό προορισμό κάθε ανθρωπιστικής επιστήμης.

Είναι σίγουρο ότι η εκπόνηση μιας εργασίας και η έρευνα, έχουν ένα σκοπό, ένα ορόσημο: την ολοκλήρωση της προσπάθειας με την εκπλήρωση των επιζητούμενων στόχων. Τότε το όλο πόνημα θεωρείτε επιτυχημένο. Η πορεία, όμως στην παρούσα διαδρομή, μου έδειξε ότι κανείς έχει ευεργετηθεί πολύ πριν επιτευχθεί ο τελικός στόχος. Γιατί σε κάθε ταξίδι, η πορεία και οι δυσκολίες προς το τελικό προορισμό σε γεμίζουν εμπειρίες και σε κάνουν σοφότερο, διαφορετικό ("Σα βγεις στον πηγαιμό για την Ιθάκη, να εύχεται να ναι μακρύς ο δρόμος..." Κ.Π. Καβάφης)

Κατά την διάρκεια αυτής της διαδρομής δεν μου δόθηκε μόνο, η δυνατότητα να πορευτώ σε μονοπάτια της γνώσης που δεν είχα γνωρίσει, αλλά και να έρθω σε επαφή με συνταξιδιώτες, που διακρίνονταν όχι μόνο για την αρτιότητα της επιστημονικής τους κατάρτισης, αλλά και για το ήθος, την συναδελφική αλληλεγγύη και την απλή, αλλά τόσο δυσεύρετη ανθρώπινη προσέγγιση των πραγμάτων και καταστάσεων. Έτσι ως "ταξιδιώτης" θεωρώ ότι αποκόμισα αρκετές ευεργεσίες και ευλογίες κατά την διάρκεια της ωραίας αυτής περιπλάνησης.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας Κόπωσης και Αποκατάστασης της Μονάδας Νοσημάτων Θώρακος της Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η τριμελής συμβουλευτική επιτροπή της διδακτορικής αυτής διατριβής αποτελείτο από τον Καθηγητή κ. Χ. Ρούσσο, την Καθηγήτρια κ. Μ. Αναστασίου-Νανά καθώς και τον Καθηγητή κ. Σ. Νανά ως επιβλέπων μέλος.

Περατώνοντας αυτή την δημιουργική διαδρομή, θα ήθελα να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου προς:

- Τον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Χ. Ρούσσο για την ανάθεση του θέματος της παρούσας διατριβής
- Την Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κα. Μ. Αναστασίου-Νανά, για την συμβολή της στην ολοκλήρωση της μελέτης.
- Τον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Σ. Νανά, τον καθοδηγητή μου, σε αυτή την ευκαιρία της ερευνητικής προσπάθειας στο πεδίο της Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας Κόπωσης. Με επιμονή και κυρίως υπομονή με μύησε στο θαυμαστό κόσμο της έρευνας, ανεχόμενος τις ατέλειες μου, έχοντας συνεχώς την αγωνία εκπλήρωσης του τελικού στόχου και καθοδηγώντας με πάντα με άοκνη διάθεση. Θεωρώντας ιδιαίτερη ευλογία, την συνεργασία μαζί του, εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου, καθώς καθ' όλη την διάρκεια αυτής της όμορφης διαδρομής, κοντά του, εισέπραξα το έμπρακτο παράδειγμα ενός αφοσιωμένου, αντικειμενικού ερευνητή και Δασκάλου, αλλά και συνάμα το ήθος και το πνεύμα προσφοράς ενός αυθεντικού λειτουργού της ιατρικής επιστήμης.
- Τον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Ι. Νανά, υπεύθυνο του Ιατρείου Καρδιακής Ανεπάρκειας, με τη συμβολή του οποίου ήταν εφικτή η συμμετοχή των ασθενών, στην πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης.
- Τους αγαπητούς μου συνοδοιπόρους, στο Εργαστήριο Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας Κόπωσης και Αποκατάστασης, Α. Τασούλη, Σ. Δημόπουλο, Ε. Καρατζάνο, Β. Αγαπητού, Ο. Παπαζάχου, και λοιπούς, που με την πολύτιμη βοήθεια τους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της ερευνητικής προσπάθειας, αλλά κυρίως, στο ότι με τίμησαν με το προνόμιο της φιλίας τους. Επίσης εκφράζω τις ευχαριστίες μου στον Σ. Γυφτόπουλο για την άρτια τεχνική υποστήριξη στην πραγματοποίηση των δοκιμασιών Καρδιοαναπνευστικής Κόπωσης κατά τη διάρκεια της μελέτης.
- Θα ήθελα καταλήγοντας να εκφράσω τις ευχαριστίες μου, στο Πανεπιστήμιο Αθηνών που μέσω του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας στήριζε ενεργά όλη αυτή την επιστημονική προσπάθεια.

II. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΔΗΜ. ΓΕΩΡΓΑΝΤΑΣ - ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο:	ΑΝΔΡΕΑΣ ΔΗΜ. ΓΕΩΡΓΑΝΤΑΣ
Ημερομηνία γέννησης:	29 ΙΟΥΛΙΟΥ 1977
Τόπος γέννησης:	Αθήνα
Υπηκοότητα:	Ελληνική
Διεύθυνση οικίας:	Πανοράματος 8, 145 65, Αγ. Στέφανος, Αττικής
Τηλέφωνα:	210 8144004, 6945634650
Ιατρείο:	Λεωφόρος Μαραθώνος 79, Άνοιξη, Αττικής. Τηλ. 210 8004774
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο:	a_georgantas@yahoo.gr

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ

Έφεδρος Ανθυποσμηναγός, Πολεμική Αεροπορία, 8/9/2003 – 7/2/2005
 Β' Παθολογική Κλινική του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας,
 6/2004-2/2005

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης, Κ. Υγείας Μεγαλόπολης, Π.Ι. Λεονταρίου 15/4/2002 – 14/7/2003.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1995, Απολυτήριο Λυκείου με βαθμό Άριστα 19 και 2/12

Προπτυχιακή εκπαίδευση:

2002, Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής, Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,
 Βαθμός πτυχίου (Λίαν Καλώς)
 Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος:
 2002, Νομαρχία Αθηνών

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση:

- **Ειδικευόμενος Παθολογίας**
Β' Παθολογική Κλινική του Γ.Ν.Ν. Ιωνίας «Η Αγία Όλγα», 3/2005 – 12/2006.
- **Ειδικευόμενος Καρδιολογίας**
Καρδιολογική Κλινική – Αιμοδυναμικό Τμήμα, Πρώην 1^ο Νοσοκομείου ΙΚΑ Αθηνών - Παράρτημα ΓΝΑ Σισμανογλείου, 4/2008 - 8/2012.
- **Τίτλος ειδικότητας 3/2013**

Επιστημονικός συνεργάτης:

- Εργαστηρίου Εργοσπιρομετρίας του Ευγενιδίου Θεραπευτηρίου της κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Αθηνών.
- Υπεύθυνος της διεξαγωγής Δοκιμασιών Καρδιοαναπνευστικής κοπώσεως και έμμισθος στην ως άνω θέση από 1/3/07 έως 31/1/08

Μέλος Ιατρικών Εταιρειών:

- 2008 έως σήμερα: *Ιδρυτικό μέλος της «Ελληνικής Εταιρίας Εργοσπιρομετρίας, Άσκησης και Αποκατάστασης»*

Ξένες Γλώσσες:

Αγγλικά (Lower Certificate of Cambridge)
 Γαλλικά (Certificat de la langue français)

Ανακοινώσεις-Παρουσιάσεις σε Διεθνή και Ελληνικά Συνέδρια σχετικές με τη Διδακτορική Διατριβή:

1. **A. Georgantas**, A. Tasoulis, St. Dimopoulos, M. Kravari, O. Papazachou, A. Bouchla, V. Agapitou, J. Venetsanakos, M. Anastasiou-Nana, S. Nanas. *Effects of exercise training on early recovery of ventilatory variables after maximal CPET examination in CHF patients.* **12th State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 91, Athens, 2008.**
2. **A. Georgantas**, A. Tasoulis, S. Dimopoulos, M. Kravari, L. Karatzanos, A. Bouchla, V. Agapitou, J. Venetsanakos, M. Anastasiou-Nana, S. Nanas. *Effects of exercise training on early recovery of pulmonary function after maximal CPET examination in CHF patients.* **Europrevent, Paris, 2008. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008, S35.**
3. **A. Georgantas**, S. Dimopoulos, L. Karatzanos, A. Tasoulis, G. Tzanis, O. Papazachou, X. Pantsios, E. Tripodaki, E. Repasos, S. Nanas. *Early recovery ventilatory indices after maximal cpet examination depicts chf severity.* Poster presentation. **HEART FAILURE 2014, Athens.**
4. **Α.Γεωργαντάς**, Α.Τασούλης, Σ.Δημόπουλος, Μ.Κράβαρη, Λ.Καρατζάνος, Α.Μπούχλα, Β.Αγαπητού, Ι.Βενετσανάκος, Μ.Αναστασίου-Νανά, Σ.Νανάς. *Μελέτη των επιδράσεων των προγραμμάτων αποκατάστασης στην αναπνευστική λειτουργία κατά την πρώιμη ανάκαμψη, μετά από δοκιμασία κοπώσεως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.* **8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2008.**
5. **Α. Γεωργαντάς**, Σ. Δημόπουλος, Α. Τασούλης, Λ. Καρατζάνος, Δ. Κουδούμας, Γ. Τζάνης, Β. Αγαπητού, Α. Νταλιάνης, Σ. Νανάς. *Μελέτης της επίδρασης των προγραμμάτων αποκατάστασης στην αναπνευστική λειτουργία κατά την πρώιμη ανάκαμψη μετά από δοκιμασία κοπώσεως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.* **Πρακτικά 35^{ου} Πανελλήνιου Ιατρικού Συνεδρίου, Σελ. 60, Αθήνα, 2009**
6. **Α. Γεωργαντάς**, Σ. Δημόπουλος, Ε. Καρατζάνος, Ν. Παναγοπούλου, Γ. Τζάνης, Α. Τασούλης, Χ.Καπέλιος, Χ.Πάντσιος, Ε. Ρεπάσος, Β. Σουσώνης, Ζ. Μάργαρη, Σ. Νανάς. *Οι αναπνευστικές παράμετροι στην πρώιμη ανάκαμψη μετά από ΚΑΔΚ συσχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.* **Προφορική ανακοίνωση στο 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, σελ.15, Αθήνα 2014.**

Εργασίες δημοσιευμένες σε ξένα περιοδικά σχετικές με τη Διδακτορική Διατριβή:

1. **A. Georgantas**, S. Dimopoulos, A. Tasoulis, E. Karatzanos, C. Pantsios, V. Agapitou, A. Ntalianis, P. Roditis, J. Terrovitis, S. Nanas. *Beneficial Effects of Combined Exercise Training on Early Recovery CPET Indices in CHF patients.* **J Cardiopulm Rehabil Prev. 2014;34(6):378-85**

Εργασίες -δημοσιεύσεις σε κεφάλαια συγγραμμάτων και πρακτικά συνεδρίων. Ανακοινώσεις-Παρουσιάσεις σε Διεθνή και Ελληνικά Συνέδρια:

1. P.Roditis, I. Basiliadis, A. Karaseridis, V. Georgopoulou, **A. Georgantas**, A. Mparlos, C. Georgopoulos, J. Venetsenakos, C. Pantsios, F. Katsaros, S. Nanas. *The assessment of submaximal constant work load oxygen kinetics as a clinical tool in different disease states.* **11th State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 87, Athens, 2007.**

2. S. Dimopoulos, A. Tasoulis, G. Maroulidis, **A. Georgantas**, L. Karatzanos, K. Malliaras, G. Tzanis, M. Kravari, M. Anastasiou-Nana, S. Nanas. *Early heart rate recovery after exercise in relation to resting haemodynamic status in CHF patients. 12th State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, 93, Athens, 2008.*
3. L. Karatzanos, V. Anagnostakou, **A. Georgantas**, V. Agapitou, M. Kravari, S. Drakos, S. Dimopoulos, A. Tasoulis, M. Anastasiou-Nana, S. Nanas. *Exercise training effects on the exercise capacity and the maximum strength in CHF patients. Proc 6th International Conference on Nutrition and Fitness, 70, Athens, 2008.*
4. A. Tasoulis, S. Dimopoulos, A. Dalianis, **A. Georgantas**, I. Venetsanakos, S. Kourtidou, A. Mpouchla, V. Anagnostakou, E.S. Tripodakis, M. Anastasiou- Nana, S. Nanas. *Respiratory drive and exercise training in CHF patients. AJRCCM, 2008, 177, A998.*
5. A. Tasoulis, **A. Georgantas**, V. Gerovasili, J. Venetsanakos, V. Anagnostakou, A. Bouchla, S. Kourtidou, E. Kaldara, St. Drakos, S. Nanas. *End-tidal carbon dioxide, pulmonary function and exercise training in CHF patients. Europrevent, Paris, 2008.*
6. Α. Τασούλης, **Α. Γεωργαντάς**, Β. Γεροβασίλη, Γ. Βενετσανάκος, Β. Αναγνωστάκου, Α. Μπούχλα, Σ. Κουρτίδου, Ε. Καλδάρα, Στ. Δράκος, Σ. Νανάς. *Επίδραση προγράμματος αποκατάστασης στο τελο-εκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα και στην πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Πρακτικά 34^{ου} Πανελλήνιου Ιατρικού Συνεδρίου, 68, Αθήνα, 2008.*
7. Α. Τασούλης Α., Λ. Καρατζάνος, Β. Αναγνωστάκου, Σ. Δημόπουλος, Β. Αγαπητού, Α. **Γεωργαντάς**, Σ. Νανάς. *Αποτελέσματα προπονητικού προγράμματος αποκατάστασης στην ικανότητα για άσκηση και τη μέγιστη δύναμη σε ασθενείς πάσχοντες από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. 9^ο Διεθνές Συνέδριο της Αθλητιατρικής Εταιρείας Ελλάδος και το 7^ο Ελλαδο-Κυπριακό Αθλητιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 27 - 30 Μαρτίου 2008 Αθλητιατρική, 2008, 3(1S), S65*
8. Τ. Κουρτίδου, Σ. Δημόπουλος, Χ. Πάντσιος, Β. Γεροβασίλη, Κ. Μαλλιάρης, Α. Τασούλης, Γ. Τζάνης, Μ. Κράβαρη, Ν. Διάκος, **Α. Γεωργαντάς**, Σ. Νανάς. *Αξιολόγηση με τη βοήθεια του ιστικού οξύμετρου της επίδρασης της δοβουταμίνης ή λεβοσιμεντάνης στην περιφερική μικροκυκλοφορία ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Πρακτικά 9^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Καρδιακής Ανεπάρκειας, 175, Αθήνα, 2008.*
9. Μ. Παλιάκη, Α. Τασούλης, **Α. Γεωργαντάς**, Στ. Δημόπουλος, Λ. Καρατζάνος, Γ. Βενετσανάκος, Στ. Δράκος, Θ. Ζήττης, Α. Παπακώστα, Σ. Νανάς. *Επίδραση προγράμματος αποκατάστασης στην οικονομία κατανάλωσης O₂ κατά την άσκηση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. 34^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο , Αθήνα 20-24 Μαΐου, 2008. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2008, 25(1Συμπλ), 62*
10. Α. Μπούχλα, Γ. Τζάνης, Χ. Μανέτος, Σ. Δημόπουλος, Α. Τασούλης, Σ. Δράκος, Λ. Καρατζάνος, **Α. Γεωργαντάς**, Ι. Τεροβίτης, Σ. Νανάς. *Μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς μετά την εμφύτευση (LVAD). Πρακτικά 35^{ου} Πανελλήνιου Ιατρικού Συνεδρίου, σελ. 60, Αθήνα, 2009*
11. V. Agapitou, E. Karga, M. Kravari, **A. Georgantas**, N. Diakos, I. Terovitis, S. Dimopoulos, E. Karatzanos, S. Nanas, M.N. Anastasiou. *Secondary Hyperparathyroidism and exercise intolerance in chronic heart failure. 13th State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care, Athens, 2009.*
12. Ο. Παπαζάχου, Α. Τασούλης, Στ. Δημόπουλος, Β. Γεροβασίλη, Ζ. Μάργαρη, Δ. Σακελλαρίου, **Α. Γεωργαντάς**, Στ. Δράκος, Ι. Τεροβίτης, Γ. Αλεξόπουλος, Σ.Νανάς. *Μελέτης της καμπύλης ροής-όγκου κατά την άσκηση σε πληθυσμό ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Πρακτικά 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 102, Αθήνα, 2009.*

13. Δημόπουλος Σ., Αγαπητού Β., Καρατζάνος Λ., Βάκρου Σ., Καλδάρα Ε., Μανέτος Χ., **Γεωργαντάς Α.**, Κάργα Ε., Νανάς Σ. *Τα επίπεδα κορτιζόλης ορού σχετιζόμενα με την ελαττωμένη ικανότητα για άσκηση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. 12^ο Πανελλήνιο συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Αθήνα, 2011. Τόμος Περιλήψεων 12^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Καρδιακής Ανεπάρκειας 2011, σελ.46.*
14. Ν. Καρανικόλας, Α. **Γεωργαντάς**, Β. Σπυριδούλα, Σ. Λυμπέρη, Δ. Σιώνης. *Διαχωρισμός Στεφανιαίου Αγγείου Μετά Από Έντονη Σωματική Άσκηση. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 2011, 52: 320-324.*
15. V. Agapitou, S. Dimopoulos, C. Kapelios, E. Karatzanos, C. Manetos, **A. Georgantas**, A. Ntalianis, J. Terrovitis, H. Karga, S. Nanas. *Hormonal imbalance in relation to exercise intolerance and ventilatory inefficiency in chronic heart failure. J Heart Lung Transplant. 2013 Feb 8. doi:pii: S1053-2498(12)01480-5.*
16. Χ. Μανέτος, **Α. Γεωργαντάς**, Α. Τασούλης
Συγκοπή, συγκοπτικό επεισόδιο, λιποθυμικό επεισόδιο
“**Πρώτες βοήθειες**”. Σ.Νανάς.
Ιατρικές εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα 2009. Σελ.231-276.
17. Χ. Μανέτος, **Α. Γεωργαντάς**, Α. Τασούλης. Συγκοπή, συγκοπτικό επεισόδιο, λιποθυμικό επεισόδιο.“**Πρώτες βοήθειες**” Σ.Νανάς. **Ιατρικές εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα 2013.Σελ.231-276**
18. E. Karatzanos, **A. Georgantas**, S. Dimopoulos, J. Venetsanakos, S. Drakos, S. Gyftopoulos, M. Anastasiou-Nana, G. Mansolas, C. Georgopoulos, S. Nanas. *Intensity determination of interval aerobic exercise training programmes in CHF patients. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, 2008,15(S1): S119-120.*

III. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AMEA: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

β-αναστολείς: αναστολείς των β- αδρενεργικών υποδοχέων

AT II: ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II

XKA: Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

NYHA: Ταξινόμηση ασθενών κατά New York Heart Association

ICD: Εμφυτεύσιμος βηματοδότης απινιδωτής

CRT-P: Αμφικοιλιακός βηματοδότης

CRT-D: Αμφικοιλιακός βηματοδότης απινιδωτής

RR: Συχνότητα αναπνοής (breath/min)

LVEF (Left ventricular ejection fraction): Κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς

VE: Κατά λεπτό αερισμός (l/min)

VO₂max: Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (ml/kg/min)

VO₂peak: Μέγιστη επιτευχθείσα κατανάλωση οξυγόνου και συγκεκριμένα ο μέσος όρος της κατανάλωσης οξυγόνου στα τελευταία 20 δευτερόλεπτα της άσκησης, (ml/kg/min)

VCO₂: Αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα (VCO₂), (ml/kg/min)

VO₂AT: Κατανάλωση οξυγόνου (VO₂) στον αναερόβιο ουδό, (ml/kg/min)

V_E/VCO₂ slope: Κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα

VO₂/t-slope: Η πρώτου βαθμού κλίση της μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου στο πρώτο λεπτό της φάσης της ανάκαμψης (l/min²)

VCO₂/t-slope: Η πρώτου βαθμού κλίση της μείωσης της αποβολής του διοξειδίου του άνθρακα στο πρώτο λεπτό της φάσης της ανάκαμψης (l/min²)

V_E/t-slope: Η πρώτου βαθμού κλίση της μείωσης του κατά λεπτόν αερισμού στο πρώτο λεπτό της φάσης της ανάκαμψης (l/min²)

t ½: Χρόνος υποδιπλασιασμού. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται ώστε η τιμή μιας μεταβλητής να ισούται με το 50% της μέγιστης τιμής της.

IV. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Εισαγωγή

1. Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια, σύμφωνα με τον ορισμό της αμερικανικής καρδιολογικής εταιρείας, είναι ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο, που απορρέει από κάθε παθολογική δομική ή λειτουργική κατάσταση, που οδηγεί στην διαταραγμένη πλήρωση των κοιλιών της καρδιάς ή στην επηρεασμένη εξωθητική λειτουργία αυτής. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η *δύσπνοια* και η *κόπωση*, που μπορεί να οδηγήσουν σε περιορισμό της δυνατότητας για άσκηση, καθώς και η *κατακράτηση υγρών*, που μπορεί να εκδηλωθεί με πνευμονική συμφόρηση ή σπλαχνικό και περιφερικό οίδημα. Η κλινική εικόνα ποικίλει. Μερικοί ασθενείς μπορεί να αναφέρουν κυρίως δυσανεξία στην άσκηση με μικρή μόνο ένδειξη για κατακράτηση υγρών, ενώ άλλοι μπορεί να παρουσιάζονται πρωτίστως με οιδήματα, δύσπνοια και κόπωση. Επειδή ακριβώς υπάρχει ποικιλομορφία ως προς την εκδήλωση των κλινικών παραμέτρων και κάποιοι ασθενείς, παρουσιάζονται ακόμα και χωρίς σημεία κατακράτησης υγρών, προτιμάται ο όρος **καρδιακή ανεπάρκεια** έναντι του όρου συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [1].

Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία [2] η καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως μια παθολογική κατάσταση της καρδιακής δομής ή λειτουργίας που έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή προσφορά οξυγόνου για τη κάλυψη των αναγκών των ιστών, παρά τις φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης. Κλινικά ορίζεται ως σύνδρομο κατά το οποίο οι ασθενείς έχουν τυπικά συμπτώματα (δύσπνοια, οιδήματα κάτω άκρων και κόπωση) και σημεία (διατεταμένες σφαγίτιδες, μη μουσικοί ήχοι στα πνευμονικά πεδία, ψηλαφητικά μετατοπισμένα και παρατεταμένα καρδιακή ώση), ως αποτέλεσμα παθολογικής καρδιακής δομής ή λειτουργίας [2].

Δεν υπάρχει μία συγκεκριμένη διαγνωστική εξέταση για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας καθώς αυτή είναι κυρίως κλινική, βασιζόμενη σε ένα λεπτομερές ιστορικό και την φυσική εξέταση. Αιτίες του κλινικού συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να είναι παθολογικές καταστάσεις του περικαρδίου, του μυοκαρδίου και του ενδοκαρδίου, βαλβιδοπάθειες ή μεταβολικές διαταραχές. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται με ευρύ φάσμα δομικών και λειτουργικών διαταραχών, που ποικίλουν από ασθενείς με φυσιολογικό μέγεθος

της αριστεράς κοιλίας και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης μέχρι τους ασθενείς με σοβαρού βαθμού διάταση και σημαντικά επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης. Στους περισσότερους ασθενείς, συνυπάρχουν διαταραχές της συστολικής και της διαστολικής λειτουργίας [1].

1.1 Καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (HF With Reduced EF-HFrEF)

Ο ορισμός της καρδιακής ανεπάρκειας με επηρεασμένη συστολική λειτουργία ποικίλει στις κατευθυντήριες οδηγίες. Σύμφωνα με την αμερικανική καρδιολογική εταιρεία (AHA) ως συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, ορίζεται η παθολογική κατάσταση κατά την οποία, έχει τεθεί η κλινική διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και το κλάσμα εξώθησης, της αριστεράς κοιλίας είναι $\leq 40\%$ [1]. Η ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία ορίζει ως συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, την κλινική παθολογική κατάσταση, κατά την οποία το κλάσμα εξώθησης είναι $\leq 35\%$, με γκρίζα ζώνη όταν αυτό εκτιμάται μεταξύ $\geq 35\%$ και $\leq 50\%$ [2]. Αυτό συμβαίνει γιατί οι κύριες μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένη συστολική λειτουργία, περιλαμβάνουν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$ και κυρίως σε αυτό τον πληθυσμό έχειδειχθεί η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι, οι ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως παρουσιάζουν και στοιχεία διαστολικής δυσλειτουργίας. Η συχνότερη αιτία συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας είναι η στεφανιαία νόσος, αλλά και άλλες αιτίες μπορεί να προκαλέσουν διάταση της αριστεράς κοιλίας και κατά συνέπεια καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης [1]. Παράλληλα, στο 50% περίπου των ασθενών που παρουσιάζουν συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρούνται διάφοροι βαθμοί διάτασης της αριστεράς κοιλίας [1].

1.2 Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF With Preserved EF-HFpE)

Σε ασθενείς με κλινικά εμφανή καρδιακή ανεπάρκεια στις μισές των περιπτώσεων περίπου, αναφερόμαστε σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένη την συστολική λειτουργία (Κλάσμα εξώθησης $> 50\%$). Τα κριτήρια που έχουν τεθεί για την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είναι:

(α) Κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, (β) διατηρημένο ή φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και (γ) στοιχεία διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, που μπορεί να εκτιμηθούν από την Doppler υπερηχοκαρδιογραφία ή τον καρδιακό καθετηριασμό [3].

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είναι πιο απαιτητική σε σχέση με την συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνεται και ένα μεγάλο ποσοστό νοσηλεύομενων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια.

Συνήθως η διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια έχει μεγάλο επιπολασμό σε ηλικιωμένες γυναίκες με ιστορικό υπέρτασης. Παχυσαρκία, στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, κολπική μαρμαρυγή και δυσλιπιδαιμία, είναι επίσης αιτίες διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας. Παρόλα αυτά η αρτηριακή υπέρταση, παραμένει η κυριότερη αιτία διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, με επιπολασμό 60% έως 89% στις διάφορες μελέτες [4].

2. Επιδημιολογικά δεδομένα

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ), αποτελεί και στις ημέρες μας μείζων πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία [2], ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας κυμαίνεται στο 1-2% του γενικού πληθυσμού στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ η επίπτωση αυξάνεται σε ποσοστό άνω του 10%, σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών. Υπολογίζεται ότι στα κράτη της Ευρωπαϊκής Ένωσης υπάρχουν περίπου 10 εκατομμύρια ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Υπάρχουν πολλές αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας, και αυτές ποικίλουν στα διάφορα μέρη της υφελίου. Στο 50%, περίπου, των περιπτώσεων πρόκειται για καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης. Αυτή η μορφή, είναι η πιο καλά μελετημένη από πλευράς παθοφυσιολογίας και αντιμετώπισης. Η στεφανιαία νόσος είναι η αιτία για τα δύο τρίτα περίπου, των περιπτώσεων της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση είναι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες που συντελούν στην εκδήλωση της νόσου. Υπάρχουν και άλλες αιτίες που προκαλούν συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, που περιλαμβάνουν προηγούμενες ιογενείς λοιμώξεις, κατάχρηση αλκοόλ, χημειοθεραπεία και η ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, φαίνεται να έχει διαφορετικό επιδημιολογικό και αιτιολογικό προφίλ [2]. Οι ασθενείς με διατηρημένη την συστολική λειτουργία είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας και συχνότερα γυναίκες και πιο παχύσαρκοι σε σχέση με την καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης. Σπανιότερα οι ασθενείς αυτοί έχουν στεφανιαία νόσο και συχνότερα παρουσιάζονται με υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή, ενώ παράλληλα έχουν καλύτερη πρόγνωση [2].

Στις ΗΠΑ, διαγιγνώσκονται περίπου 650.000 νέες περιπτώσεις ετησίως και η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας έχει παραμείνει σταθερή τις τελευταίες δεκαετίες [5-6]. Υπολογίζεται ότι ο δια βίου κίνδυνος για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας είναι 20% στους Αμερικανούς ηλικίας άνω των 40 ετών [7]. Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει με την ηλικία και κυμαίνεται περίπου στις 20 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα στις ηλικίες 60 με 69 ετών, ενώ σε άτομα άνω των 85 ετών η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται σε ποσοστό άνω των 80 περιπτώσεων ανά 1000 κατοίκους [1]. Περίπου 5,1 εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ, πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια και η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει αυξητικές τάσεις. Οι περιπτώσεις μεταξύ καρδιακής ανεπάρκειας με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης και καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είναι σχεδόν ισοζυγισμένες. Επίσης η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη στην μαύρη φυλή. Στην μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίπτωση στους άνδρες της μαύρης φυλής, παρουσιάζοντας επιπλέον μεγαλύτερα ποσοστά 5ετούς θνητότητας [8-9].

2.1 Θνησιμότητα

Η πρόγνωση των ασθενών με ΧΚΑ είναι γενικά πτωχή με την θνησιμότητα να παραμένει στο 50% στην 5ετία μετά την διάγνωση [10]. Στην μελέτη ARIC, η θνητότητα μετά την 30^η ημέρα, 1 έτος και στην 5ετία, μετά από την νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, ήταν αντίστοιχα 10,4%, 22% και 42,3% [9]. Σε άλλο πληθυσμό μελέτης, η 5ετής επιβίωση για τα στάδια A, B, C και D (σύμφωνα με την κατάταξη της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας) της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 97%, 96%, 75% και 20% αντίστοιχα [11]. Η θνησιμότητα 30 ημερών μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο έχει μειωθεί από 12,6% το 1993 σε 10,8% το 2005. Η μείωση αυτή αποδίδεται σε μικρότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Η θνησιμότητα των ασθενών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο στην πραγματικότητα αυξήθηκε από 4,3% σε 6,4%, το ίδιο διάστημα. Οι τάσεις βελτίωσης στην επιβίωση της καρδιακής ανεπάρκειας, πρωτίστως παρατηρούνται στους ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια [12].

2.2 Νοσηλείες

Η καρδιακή ανεπάρκεια, αποτελεί την βασική διάγνωση, σε πάνω από 1 εκατομμύριο νοσηλευόμενους κατ' έτος στις ΗΠΑ [1]. Επίσης η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται ότι είναι παράγοντας κινδύνου για επανεισαγωγή στο νοσοκομείο για οποιαδήποτε αιτία. Το 2010 το κόστος των ιατρικών επισκέψεων με αιτία την καρδιακή ανεπάρκεια έφτανε τα 1,8 δισεκατομμύρια

δολάρια. Το συνολικό κόστος για την αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας στις ΗΠΑ ξεπερνά τα 40 δισεκατομμύρια δολάρια κατ' έτος, με πάνω από τα μισά από αυτά να δαπανούνται στις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο [1] .

3. Αίτια Καρδιακής Ανεπάρκειας

Κάθε ανατομική ή λειτουργική διαταραχή του μυοκαρδίου που έχει ως συνέπεια την παθολογική λειτουργία πληρώσεως ή εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, αποτελεί αίτιο καρδιακής ανεπάρκειας. Κύριες κλινικές εκδηλώσεις τη δύσπνοια και τη μυϊκή κόπωση, που περιορίζουν την ικανότητα για άσκηση και χαρακτηρίζουν το σύνθετο κλινικό σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας.

Το κλινικό αυτό σύνδρομο μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές του περικάρδιου, του μυοκαρδίου, του ενδοκαρδίου ή των μεγάλων αγγείων αλλά το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών παρουσιάζει την κλινική αυτή συμπτωματολογία λόγω διαταραχής της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας. Η καρδιακή ανεπάρκεια, όπως προαναφέρθηκε, συνδέεται με ένα ευρύ φάσμα διαταραχών της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, που ποικίλλει από καταστάσεις με φυσιολογικές διαστάσεις και διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, μέχρι περιπτώσεις με σοβαρή διάταση των κοιλοτήτων κι επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως αυτής.

Οι πιο κοινοί λόγοι παθολογικής λειτουργικότητας του μυοκαρδίου, που οδηγούν στην εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας, είναι η οξεία ή χρόνια απώλεια μυϊκού ιστού, η ισχαιμική καρδιακή νόσος, οι αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις, απόρροια αρτηριακής υπέρτασης και οι ταχυαρρυθμίες, όπως π.χ. η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής. Συγκεκριμένα, η στεφανιαία νόσος, είναι η πιο κοινή αιτία καρδιακής ανεπάρκειας με επηρεασμένη συστολική λειτουργία, με συχνότητα 70%, οι βαλβιδοπάθειες, αντιστοιχούν στο 10% και οι μυοκαρδιοπάθειες επίσης στο 10% των περιπτώσεων της καρδιακής ανεπάρκειας. Στη μελέτη «Framingham» ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου ως αιτία καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκε, στους άνδρες κατά 41% και στις γυναίκες κατά 25% ανά δεκαετία ενώ ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τουλάχιστον κατά 20% στη 40ετη παρακολούθηση της μελέτης. Στη μελέτη NHANES I [13], με μεγάλο αριθμό ασθενών (13.643 ασθενείς και 19 έτη παρακολούθησης), η συχνότερη αιτία ΧΚΑ είναι η στεφανιαία νόσος με σχετικό κίνδυνο 8.1 .

Η μυοκαρδιοπάθεια είναι η παθολογική κατάσταση κατά την οποία, υπάρχει διαταραχή δομική ή λειτουργική του μυοκαρδίου, που δεν οφείλεται σε στεφανιαία νόσο, υπέρταση, βαλβιδοπάθεια ή συγγενή καρδιοπάθεια.

Παρά τις ποικίλες θεραπευτικές παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΚΑ, συχνά παρατηρείται επιδείνωση της κλινικής τους κατάστασης, οφειλόμενη σε διάφορα αίτια, τα οποία πρέπει να αναγνωρίζονται έγκαιρα και να διορθώνονται.

Συνοπτικά τα αίτια της καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Αίτια Καρδιακής Ανεπάρκειας	
<u>Μυοκαρδιακή νόσος</u> 1.Στεφανιαία Νόσος 2.Υπέρταση 3.Μυοκαρδιοπάθειες <u>A. Οικογενείς</u> I. Υπερτροφική II. Διατακτική III. Αρρυθμιογόνος δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας IV. Περιοριστική V. Σπογγώδη μυοκαρδιοπάθεια <u>B. Επίκτητες</u> <u>I. Μυοκαρδίτιδα</u> Λοιμώδη Αυτοάνοσα Τοξικές-φαρμακευτικές επιδράσεις Μεταβολικές διαταραχές Διηθητικές νόσοι Εγκυμοσύνη <u>Βαλβιδοπάθειες</u> Μιτροειδούς-Αορτικής-Τριγλώχινας-Πνευμονικής <u>Περικαρδιακοί Νόσοι</u> Περικαρδιακή συλλογή Συμπιεστική περικαρδίτιδα <u>Ενδοκαρδιακή νόσος</u> Ενδομυοκαρδιακή νόσος με υπερηωσινοφιλία Ενδομυοκαρδιακή νόσος χωρίς υπερηωσινοφιλία Ενδοκαρδιακή ινοελάστωση	<u>Διαταραχές αγωγής</u> Κολποκοιλιακός αποκλεισμός <u>Καταστάσεις υψηλής παροχής</u> Αναιμία Σήψη Θυρεοτοξίκωση Νόσος του Paget Αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία <u>Υπερφόρτωση όγκου</u> Νεφρική ανεπάρκεια Ιατρογενής (π.χ. μετεγχειρητική υπερφόρτωση υγρών)

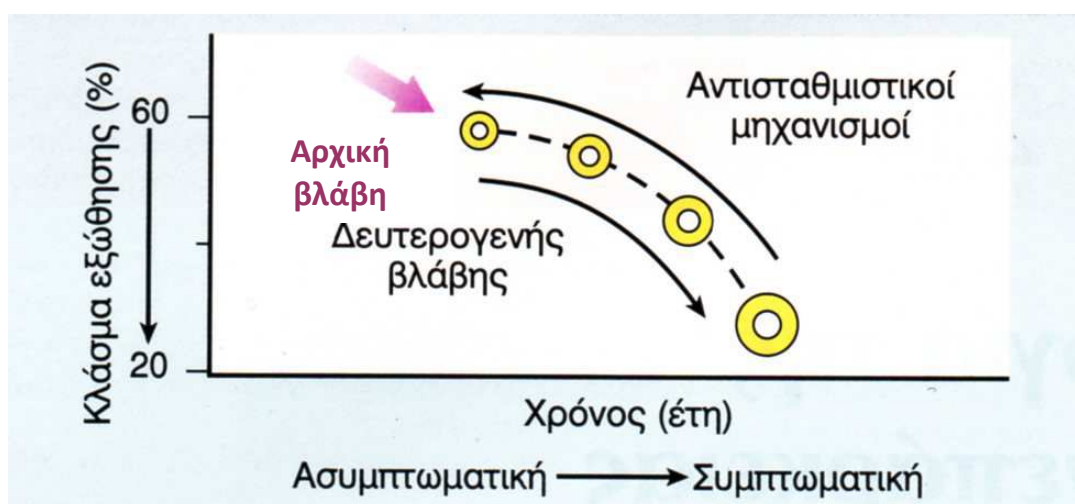
Τροποποιημένο από ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: Addenda (*European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs104)

4. Κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

4.1 Φυσική ιστορία της νόσου

Η καρδιακή ανεπάρκεια, όπως προαναφέρθηκε, είναι ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο που μπορεί να προκληθεί από οποιαδήποτε δομική ή λειτουργική διαταραχή του καρδιακού μυός, και ελαττώνει την ικανότητα εξώθησης, όσο και την ικανότητα πλήρωσης της καρδιακής αντλίας [1]. Η ΧΚΑ μπορεί να θεωρηθεί ως μια νοσολογική οντότητα, που παρουσιάζει σταδιακή επιβάρυνση και προκύπτει μετά από την επίδραση ενός εκλυτικού παράγοντα (Σχήμα 1). Το εκλυτικό αίτιο, μπορεί να είναι ένα αιφνίδιο γεγονός, όπως στην περίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή σταδιακή μεταβολή, όπως υπερφόρτιση όγκου ή πίεσης, ή μυοκαρδιοπάθεια κληρονομικής αιτιολογίας

Αρκετοί μελετητές της ΧΚΑ έχουν προτείνει ότι η νόσος θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως νευροορμονικό μοντέλο, κατά το οποίο, η νοσολογική οντότητα, επιδεινώνεται, ως αποτέλεσμα υπερέκφρασης βιολογικά ενεργών μορίων, τα οποία μπορεί να έχουν επιβλαβή αποτελέσματα στον καρδιακό μυ και στο κυκλοφορικό σύστημα. Οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ΧΚΑ, είναι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) καθώς και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, και είναι υπεύθυνοι για την διατήρηση της καρδιακής παροχής μέσω αυξημένης κατακράτησης ύδατος και νατρίου και της αυξημένης συσταλτικότητας. Επιπλέον υπάρχουν δεδομένα στην ΧΚΑ, ότι ‘κλασσικές’ νευροορμονικές ουσίες, όπως η νορεπινεφρίνη και η αγγειοτενσίνη II, συντίθενται απευθείας στο μυοκάρδιο και κατά συνέπεια δρουν με αυτοκρινικό και παρακρινικό τρόπο [14]. Η δραστηριοποίηση των μηχανισμών αυτών συντελεί ώστε ο ασθενής να παραμένει ασυμπτωματικός για ορισμένο χρονικό διάστημα.

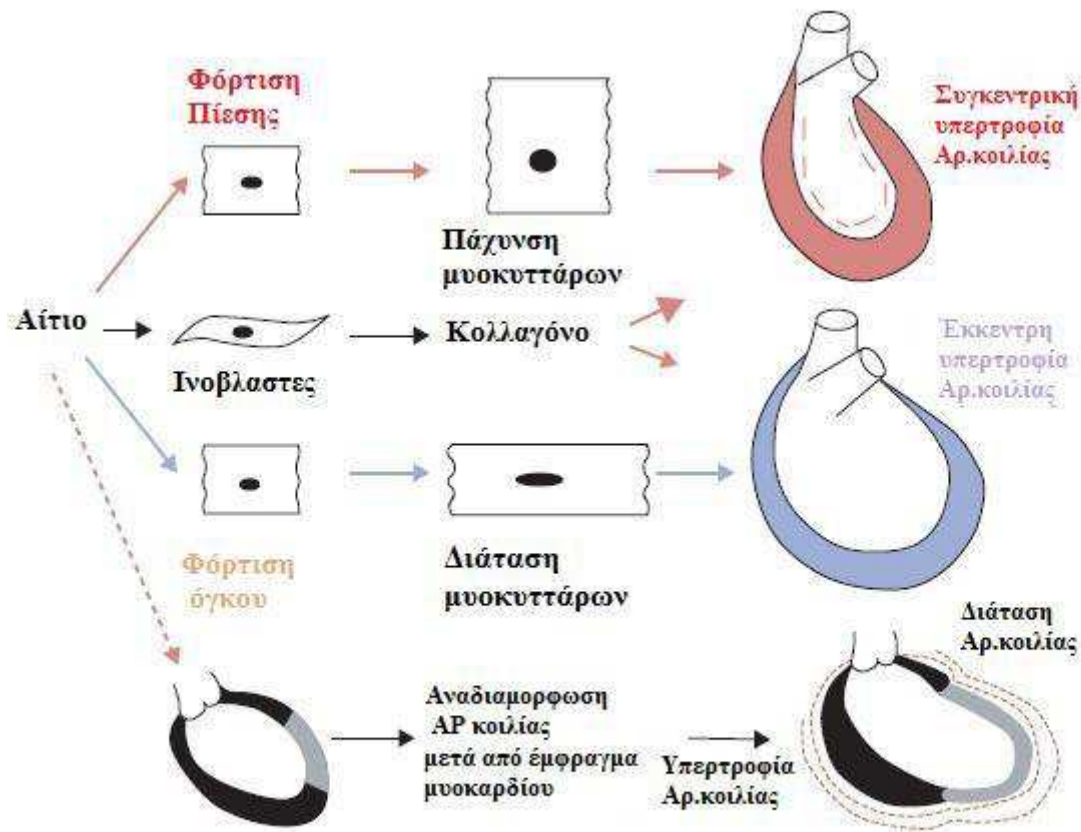


Σχήμα 1. Η φυσική πορεία της νόσου.
(Τροποποιημένο από Mann DL. *Circulation*. 1999;100(9):999-1008)

Παρόλα αυτά η συνεχής ενεργοποίηση του νευροορμονικού μηχανισμού, αλλά και συνοδών φλεγμονωδών παραγόντων, που επάγονται από την δραστηριοποίηση των ως άνω συστημάτων, οδηγεί σε μυοκαρδιακή βλάβη με την μορφή της μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης (cardiac remodeling)[15], που συμβάλλει στην επιδείνωση της νόσου και στην εμφάνιση συμπτωμάτων.

4.2 Μυοκαρδιακή Αναδιαμόρφωση (Cardiac Remodeling)

Η μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση αποτελεί έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό του μυοκαρδίου στις μεταβολές που επισυμβαίνουν σε αυτό, λόγω της βασικής νόσου. Ειδικότερα, ορίζεται ως η μεταβολή στη μάζα, στον όγκο, στο σχήμα και στη σύσταση του μυοκαρδίου, ως αντιρρόπηση σε υπερφόρτιση όγκου, πίεσης (αρτηριακή υπέρταση, βαλβιδοπάθειες) ή επί καρδιακής βλάβης (έμφραγμα μυοκαρδίου-OEM) (Σχήμα 2), σε συνδυασμό με κινητοποίηση του νευροορμονικού μηχανισμού. Η αναδιαμόρφωση μπορεί να περιγραφεί ως φυσιολογική ή παθολογική [16], ή στα πλαίσια μιας διαφορετικής κατάταξης, να χαρακτηριστεί ως προσαρμοστική ή δυσπροσαρμοστική (adaptive or maladaptive)[17]. Στην μυοκαρδιακή βλάβη, (π.χ. απόρροια εμφράγματος), η δημιουργία ουλής (scar-tissue), συντελεί σε υπερφόρτιση όγκου και πίεσης, συμβάλλοντας στην εξέλιξη της μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης. Στην ΧΚΑ, η αναδιαμόρφωση επηρεάζεται από τις αιμοδυναμικές και νευροορμονικές μεταβολές που επισυμβαίνουν στην νόσο, όπως η ενεργοποίηση του συμπαθητικού και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και έχουν ως αποτέλεσμα, την δυσλειτουργία το μυϊκού κυττάρου, την ευόδωση της ίνωσης και της μυοκαρδιακής απόπτωσης [18]. Η διαδικασία της μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης έχει ως αποτέλεσμα μεταβολές στο μυοκαρδιακό κύτταρο. Συγκεκριμένα, η αύξηση της σύνθεσης μιτοχονδρίων, εξαιτίας των αυξημένων ενεργειακών αναγκών, είναι μια από τις αρχικές μεταβολές που παρατηρούνται σε κυτταρικό επίπεδο. Η παρατηρούμενη αύξηση της μάζας του μυοκαρδίου, σχετίζεται κυρίως με την αύξηση του μεγέθους των μυοκαρδιακών κυττάρων και με μικρή μόνο αύξηση του αριθμού τους (υπερπλασία). Οι μεταβολές στα μυοκαρδιακά κύτταρα συνοδεύονται από αλλαγές στην ποσότητα και στην ποιότητα του κολλαγόνου της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, που επίσης συντελούν στην παρατηρούμενη αναδιαμόρφωση. Τέλος, η υπερφόρτιση όγκου ή πίεσης προκαλεί γονιδιακό επαναπρογραμματισμό, με αποτέλεσμα επανενεργοποίηση εμβρυικών αυξητικών παραγόντων, που είναι υπεύθυνοι για την υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων και την ρύθμιση των μεταβολών στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και έχουν ως αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου [19] (σχήμα 2).

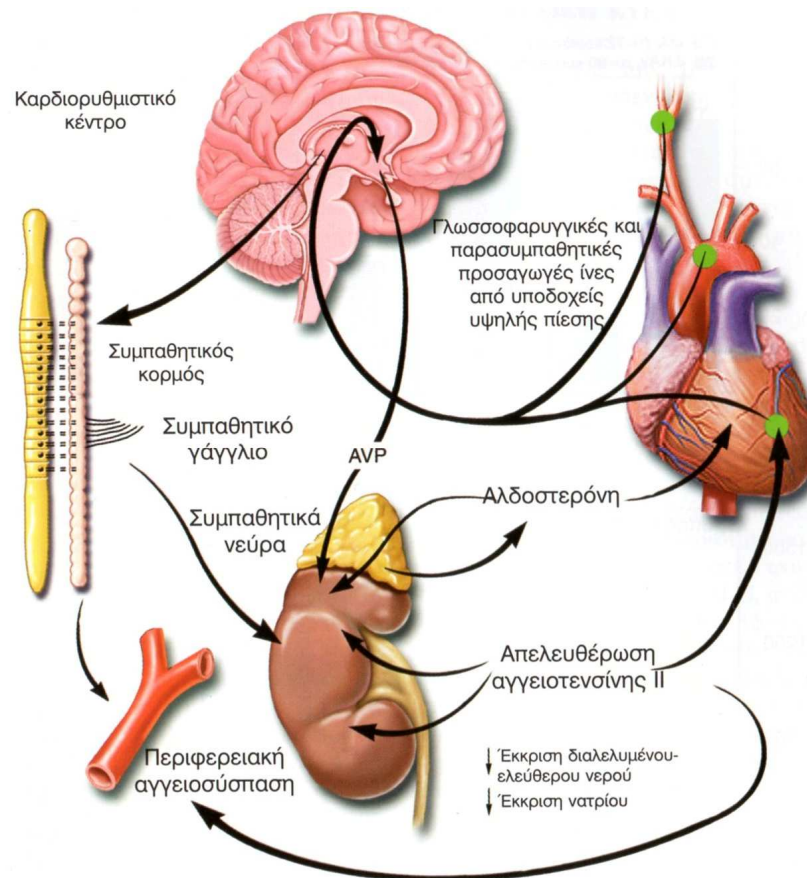


Σχήμα 2. Πρότυπα αναδιαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας
(τροποποιημένο από Opie LH et al. *Lancet*. 2006;367(9507):356-67.)

4.3 Επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα

Η παρατηρούμενη μείωση της καρδιακής παροχής στην ΧΚΑ, ενεργοποιεί ένα σύνολο αντισταθμιστικών μηχανισμών, οι οποίοι συντελούν στην επιδιωκόμενη ομοιοστασία της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Ένας από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς, είναι η ενεργοποίηση του ΣΝΣ, η οποία επισυμβαίνει νωρίς στην εξέλιξη της ΧΚΑ και συνοδεύεται παράλληλα από διαταραχή της λειτουργικότητας του συμπαθητικού [20] (Σχήμα 3). Στην ΧΚΑ, λείπουν οι φυσιολογικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί της λειτουργίας του ΣΝΣ, που στηρίζονται στην λειτουργία των πιεσοϋποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου και του αορτικού τόξου, αλλά και των μηχανοϋποδοχέων της περιφέρειας, με συνέπεια την απώλεια της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (heart rate variability) αλλά και την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Κατά συνέπεια η αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα, έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των β -1

αδρενεργικών υποδοχέων με επακόλουθο την θετική χρονότροπο και ινότροπο δράση και αύξηση της καρδιακής παροχής.



Σχήμα 3. Οι μεταβολές στο αυτόνομο νευρικό σύστημα στην καρδιακή ανεπάρκεια
(Τροποποιημένο από Schrier RW, Abraham WT.N Engl J Med. 1999 [22])

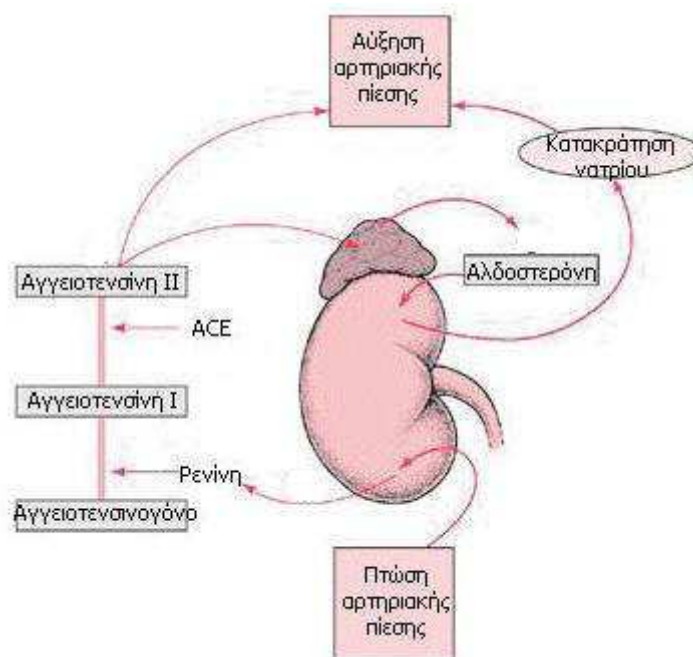
Επιπλέον, εκτός από την ενεργοποίηση των β -αδρενεργικών υποδοχέων, η διεγερση του ΣΝΣ, φαίνεται ότι διεγείρει και τους α_1 -αδρενεργικούς υποδοχείς με αποτέλεσμα την εκδήλωση μέτριας θετικής ινοτρόπου δράσεως αλλά και επίταση της περιφερικής αγγειοσύσπασης. Οι α_1 υποδοχείς, επίσης, φαίνεται να μην υπόκεινται σε προς τα κάτω ρύθμιση (“down-regulation”) όπως οι β , με αποτέλεσμα τη συνεχή ενεργοποίηση του παραπάνω μηχανισμού και τελικά την μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση [21]. Η αυξημένη αδρενεργική ενεργοποίηση, με αποτέλεσμα, θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση, αυξάνει τις ενεργειακές ανάγκες του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα σε παρουσία της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Επίσης μπορεί να αποτελέσει εκλυτικό παράγοντα επικίνδυνων κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, ιδιαίτερα όταν υπάρχει υπόβαθρο ενεργού στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον η υπερενεργοποίηση του ΣΝΣ, οδηγεί σε υπερφόρτιση ασβεστίου στο επίπεδο του μυοκαρδιακού κυττάρου, συντελώντας στην απόπτωση και στο μυοκαρδικό θάνατο. Συμπερασματικά η ενεργοποίηση του ΣΝΣ, στην ΧΚΑ, παρέχει μια βραχείας διάρκειας

προσαρμογή, η οποία προϊόντος του χρόνου, γίνεται δυσπροσαρμοστική, συντελώντας στην επιδείνωση της νόσου.

4.4 Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, επίσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον φαύλο κύκλο της ΧΚΑ (Σχήμα 4). Κύρια δράση, είναι η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης, μέσω της συγκράτησης νατρίου (Na) και ύδατος, σε συνέργεια με το ΣΝΣ. Όταν παρατηρείται χαμηλή παροχή, η ενεργοποίηση του ΣΝΣ, διεγείρει τους β_1 υποδοχείς στην παρασπειραματική συσκευή με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ρενίνης. Παράλληλα, η ενεργοποίηση των υποδοχέων πίεσης στο νεφρικό αγγειακό δίκτυο, συνέπεια μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής, συντελεί στην απελευθέρωση ρενίνης. Η αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης στο πλάσμα είναι σύνηθες, αλλά όχι σταθερό εύρημα στην ΧΚΑ. Παράλληλα, η αγγειοτενσίνη II, έχει ισχυρή αγγειοσυσπαστική περιφερική δράση και σε συνέργεια, με την αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα, συντελεί, στην αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, στην περιφερική αγγειοσύσπαση, επιτείνοντας την κατακράτηση Na και ύδατος και κατά συνέπεια, την ανάπτυξη οιδημάτων. Η αγγειοτενσίνη II, ενισχύει επίσης την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης, καθώς και αλδοστερόνης, από τον φλοιό των επινεφριδίων. Επιπλέον, διαδραματίζει άμεσο ρόλο στην τροποποίηση της δομής, αλλά και της λειτουργίας του μυοκαρδιακού κυττάρου, επάγοντας την κυτταρική υπερτροφία, μέσω ενεργοποίησης εμβρυικών γονιδίων, ενώ παράλληλα προάγει την κυτταρική απόπτωση [22-23]. Επιπροσθέτως, η δράση της αγγειοτενσίνης II εμπλέκεται στα μονοπάτια της φλεγμονής, στο οξειδωτικό στρες και στην ρύθμιση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσία του μυοκαρδιακού κυττάρου [24]. Η αγγειοτενσίνη II, φαίνεται ότι είναι σημαντικά αυξημένη ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΧΚΑ [25].

Επίσης, η αλδοστερόνη, συμβάλλει στην αύξηση της νεφρικής κατακράτησης Na και έχει άμεσες επιδράσεις στο αγγειακό σύστημα, συντείνοντας σε μείωση της αγγειακής ενδοτικότητας, αλλά και στο μυοκάρδιο, επάγοντας την υπερτροφία και την ίνωση και κατά συνέπεια, την διαστολική δυσλειτουργία [26]. Οι επιδράσεις αυτές, φαίνεται να ευοδώνονται μέσω των μηχανισμών της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες [27].



Σχήμα 4. Το σύστημα ρενίνης – αγγιοτενσίνης - αλδοστερόνης

5. Διαγνωστική προσέγγιση - Κλινικά ευρήματα

Η διάγνωση της ΧΚΑ μπορεί να είναι δύσκολη, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια. Παρά το γεγονός ότι τα συμπτώματα της ΧΚΑ είναι ο κύριος λόγος που οι ασθενείς αναζητούν ιατρική βοήθεια, πολλά από αυτά δεν είναι ειδικά για τη νόσο και δεν συμβάλλουν στην διαφορική διάγνωση (Πίνακας 2). Συμπτώματα, τα οποία είναι πιο ειδικά όπως (ορθόπνοια, παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια), είναι λιγότερα συχνά, ειδικά σε ασθενείς με ηπιότερες μορφές ΧΚΑ και κατά συνέπεια δεν έχουν μεγάλη ευαισθησία [28-32]. Πολλά από τα σημεία της ΧΚΑ, είναι αποτέλεσμα κατακράτησης νατρίου και υγρών, αλλά επίσης δεν είναι ειδικά σημεία για τη νόσο. Επίσης το περιφερικό οίδημα, μπορεί να υποχωρήσει άμεσα με την χρήση διουρητικών και κατά συνέπεια, μπορεί να μην παρατηρείται σε ασθενείς υπό αυτή την αγωγή. Επιπλέον τα συμπτώματα και τα σημεία της ΧΚΑ είναι δύσκολο να αναγνωριστούν και να ερμηνευτούν σε παχύσαρκα άτομα, σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [33-35]

Πίνακας 2. Συμπτώματα και σημεία τυπικά της Καρδιακής Ανεπάρκειας	
Συμπτώματα	Σημεία
Τυπικά	Πιο ειδικά
Δύσπνοια Ορθόπνοια Παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια Μειωμένη ανοχή στην άσκηση Εύκολη κόπωση, αυξημένος χρόνος ανάκαμψης μετά από σωματική προσπάθεια Οίδημα σφυρών	Διάταση σφαγιτίδων Σημείο Ηπατοσφαγιτιδικής παλινδρόμησης Τρίτος καρδιακός τόνος (καλπαστικός ρυθμός) Μετατοπισμένη καρδιακή ώση Φύσημα
Λιγότερο τυπικά	Λιγότερο ειδικά
Νυκτερινός βήχας Αύξηση σωματικού βάρους (>2kg/εβδομάδα) Εκσεσημασμένη απώλεια βάρους (σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας) Αίσθημα πληρότητας Απώλεια όρεξης Σύγχυση (ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα) Αίσθημα παλμών Συγκοπή	Περιφερικό οίδημα Μη μουσικοί ήχοι Μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα, ειδικότερα στις βάσεις των πνευμόνων Ταχυκαρδία Αρρυθμία Ταχύπνοια Ηπατομεγαλία Ασκίτης Καχεξία

(Τροποποιημένο από ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787–1847).

Σημαντικό ρόλο, στην διάγνωση, έχει το ιστορικό του ασθενούς. Η διάγνωση της ΧΚΑ, δεν είναι πιθανή σε ασθενείς χωρίς συναφές ιστορικό ή αιτίες που να παραπέμπουν στην διάγνωση της νόσου, όπως π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα σημεία αυτά, πρέπει να συνοδεύονται από αντικειμενικά

σημεία δομικής ή λειτουργικής καρδιακής παθολογίας, που να είναι σε συμφωνία με τα συμπτώματα και σημεία του ασθενούς, ώστε να είναι πιο ασφαλής η διάγνωση της νόσου (Πίνακας 3).

Ταξινόμηση της ΚΑ με βάση τη δομική ανωμαλία (ACC/AHA) και με βάση τα συμπτώματα– λειτουργική ικανότητα (NYHA)

Σύμφωνα με την καρδιολογική εταιρία Ν. Υόρκης (New York Heart Association) (1964) οι ασθενείς κατατάσσονται σε μία από τις παρακάτω κατηγορίες κατά NYHA αναλόγως των συμπτωμάτων:

- **NYHA I:** Η συνήθης σωματική δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση. Δεν υπάρχει περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας.
- **NYHA II:** Η συνήθης σωματική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση. Υπάρχει μικρός περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας.
- **NYHA III:** Μικρότερη του κανονικού σωματική δραστηριότητα προκαλεί δύσπνοια ή κόπωση. Υπάρχει σημαντικός περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας.
- **NYHA IV:** Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε δραστηριότητας χωρίς δυσφορία. Εμφάνιση συμπτωμάτων στην ηρεμία

Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία προτείνει ένα σύστημα ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας που περιλαμβάνει τα παρακάτω 4 στάδια [1]:

- **Στάδιο Α:** Ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ λόγω παρουσίας καταστάσεων που σχετίζονται ισχυρά με την ανάπτυξη της νόσου (Αρτηριακή υπέρταση, Σακχαρώδη διαβήτης, Αθηροσκληρωτική νόσο, Μεταβολικό σύνδρομο, Παχυσαρκία / Χρήση καρδιοτοξινών, Οικογενειακό ιστορικό μυοκαρδιοπάθειας) χωρίς δομικές ή λειτουργικές καρδιακές διαταραχές, συμπτώματα ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας.
- **Στάδιο Β:** Ασθενείς με δομικές - λειτουργικές καρδιακές διαταραχές (Παλαιό OEM, Αναδιαμόρφωση («Remodeling») της αριστερής κοιλίας, συμπεριλαμβανομένης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως, ασυμπτωματική βαλβιδοπάθεια) που σχετίζονται ισχυρά με την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας χωρίς σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.
- **Στάδιο Γ:** Ασθενείς με δομικές - λειτουργικές καρδιακές διαταραχές και (τρέχοντα ή παλαιότερα) σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας [δυσλειτουργία (ΑΡ) κοιλίας και δύσπνοια/κόπωση προσπαθείας, μείωση της ικανότητας για άσκηση].
- **Στάδιο Δ:** Ασθενείς με προχωρημένη καρδιοπάθεια, σοβαρή και υποτροπιάζουσα συμπτωματολογία και υποτροπιάζουσα καρδιακή ανεπάρκεια, που παρά τη μέγιστη

φαρμακευτική αγωγή έχουν ανάγκη από συνεχή νοσοκομειακή υποστήριξη και εξειδικευμένη ιατρική παρέμβαση.

Επίσης με βάση τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO_2 peak) οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορούν να ταξινομηθούν σε 4 στάδια βαρύτητας κινδύνου κατά Weber:

- **Weber A:** >20 ml/kg/min
- **Weber B:** 20-16 ml/kg/min
- **Weber C:** 15-10 ml/kg/min
- **Weber D:** <10 ml/kg/min

5.1 Διαγνωστική προσέγγιση - Εργαστηριακές εξετάσεις

Στην διάγνωση, στην εκτίμηση της βαρύτητας, αλλά και στην μετέπειτα παρακολούθηση της πορείας των ασθενών με ΧΚΑ, χρησιμοποιούνται διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις.

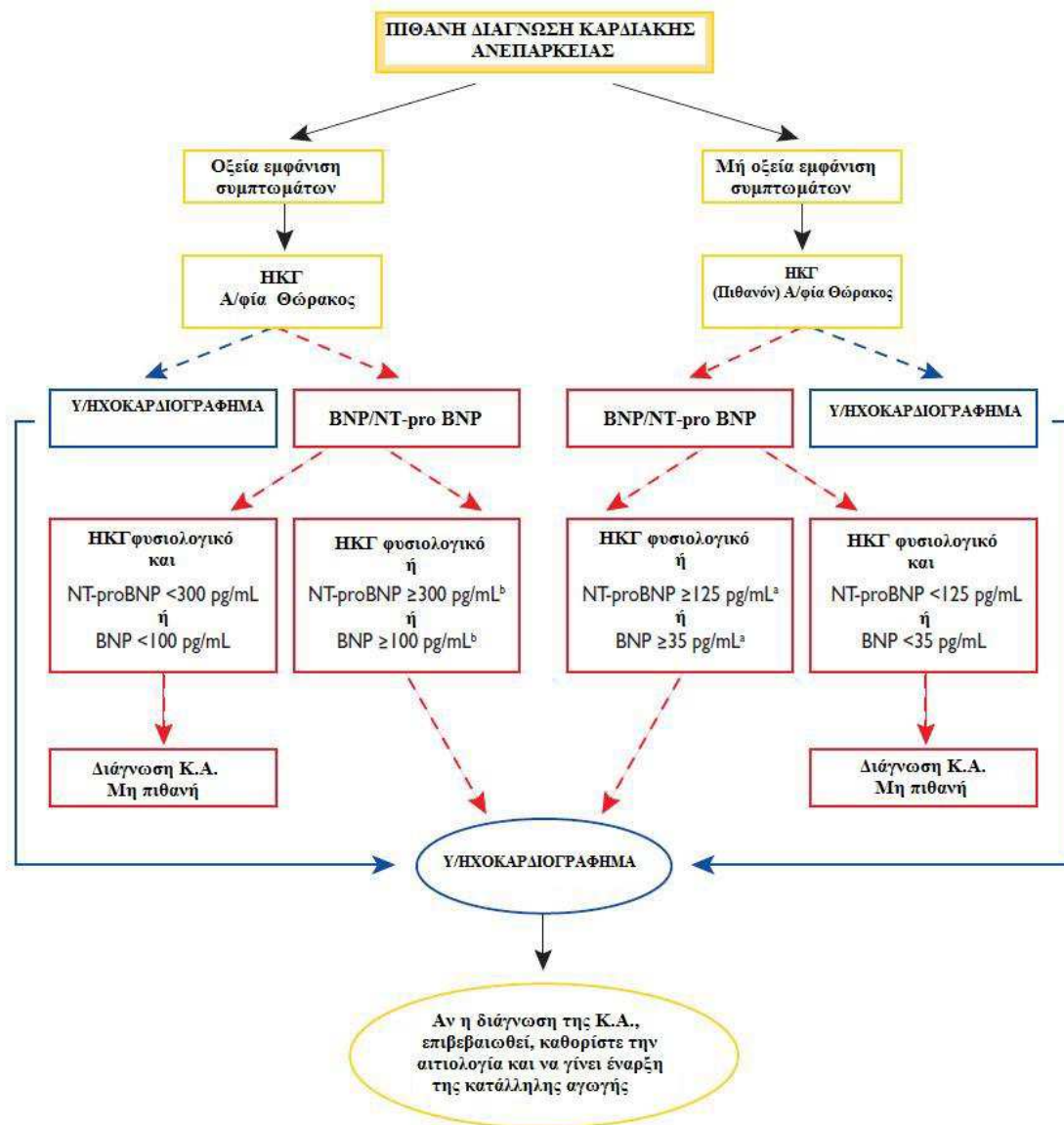
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Υπερηχοκαρδιογράφημα
- Ακτινογραφία θώρακος
- Βιοχημικός και αιματολογικός έλεγχος (έλεγχος αναιμίας, που μπορεί να αποτελεί αιτία ΧΚΑ και παράλληλα να επιβαρύνει την πορεία της-συννοσηρότητα), περιλαμβανομένης της εκτίμησης ηλεκτρολυτών (K, Na), της νεφρικής λειτουργίας, μέτρησης νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP ή N-terminal(T)-proBNP) και έλεγχου θυρεοειδικών ορμονών (thyroid stimulating hormone- TSH)

Σημαντικό ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση της ΧΚΑ έχουν τα νατριουρητικά πεπτίδια. Τα συμπτώματα και σημεία της ΧΚΑ, όπως αναφέρθηκε, δεν είναι πάντοτε ειδικά και σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών που παραπέμπονται για υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο με την υποψία της καρδιακής ανεπάρκειας, δεν επιβεβαιώνεται η ύπαρξη κάποιας σημαντικής καρδιακής ανωμαλίας. Στις περιπτώσεις όπου η διαθεσιμότητα του υπερηχοκαρδιογραφήματος είναι περιορισμένη, η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων στο αίμα (μια ομάδα ορμονών που εκκρίνονται σε μεγαλύτερες ποσότητες όταν υπάρχει καρδιακή νόσος ή υπάρχει αύξηση της πίεσης σε οποιαδήποτε καρδιακή κοιλότητα), είναι ένας εναλλακτικός τρόπος, που βοηθά στη διάγνωση. Η ύπαρξη φυσιολογικών τιμών νατριουρητικών πεπτιδίων, στην ουσία απομακρύνει το ενδεχόμενο ύπαρξης σημαντικής καρδιακής νόσου. Τα δυο πιο κοινά χρησιμοποιούμενα νατριουρητικά πεπτίδια, είναι το BNP και το NT-proBNP. Τα επίπεδα αξιολόγησης διαφέρουν στους ασθενείς με οξεία εμφάνιση

συμπτωμάτων και στους ασθενείς με σταδιακή εμφάνιση αυτών. Συγκεκριμένα το όριο πάνω από το οποίο οι τιμές που λαμβάνουν τα πεπτίδια είναι ενδεικτικές καρδιολογικής αιτιολογίας, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας [2], για την εμφάνιση οξέων συμπτωμάτων είναι το 300 pg/ml για το NT-proBNP και 100 pg/ml για το BNP (Σχήμα 5). Αντίστοιχα οι τιμές για την σταδιακή εμφάνιση των συμπτωμάτων, ορίζονται στα το 125 pg/ml για το NT-proBNP και 35 pg/ml για το BNP[2] (Σχήμα 5). Επίσης η ΑΗΑ προτείνει, με υψηλό επίπεδο ένδειξης την χρήση των συγκεκριμένων πεπτιδίων, για την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε περιπατητικούς ασθενείς με οξεία εμφάνιση συμπτωμάτων [1].

Στην διαγνωστική προσέγγιση της ΧΚΑ, εφόσον οι παραπάνω εξετάσεις δεν είναι επαρκείς, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί και σε περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο αναλόγως των ενδείξεων :

- Διοισοφάγειος υπερηχογραφία
- Δυναμική υπερηχογραφία καρδιάς (Stress echo)
- Μαγνητική τομογραφία καρδιάς
- Αξονική τομογραφία καρδιάς
- Ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία



Σχήμα 5. Διαγνωστικός αλγόριθμος σε ασθενείς με υποψία Καρδιακής Ανεπάρκειας.

(Τροποποιημένο από ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787–1847).

- Στεφανιογραφία

Τέλος, μπορεί να γίνει διαγνωστικός έλεγχος με τις ακόλουθες μεθόδους όταν θεωρείτε απαραίτητο.

- Δοκιμασία κοπώσεως
- Περιπατική ηλεκτροκαρδιογραφία (Holter ρυθμού ΗΚΓ γραφήματος)
- Αριστερό καρδιακό καθετηριασμό
- Ενδομυοκαρδιακή βιοψία
- Γενετικός έλεγχος

Πίνακας 3. Διάγνωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας

Διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης

1. Συμπτώματα τυπικά της καρδιακής ανεπάρκειας
 2. Σημεία τυπικά της καρδιακής ανεπάρκειας
 3. Επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης Αριστεράς κοιλίας
-

Διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, απαιτεί να πληρούνται τέσσερα κριτήρια

1. Συμπτώματα τυπικά της καρδιακής ανεπάρκειας
 2. Σημεία τυπικά της καρδιακής ανεπάρκειας
 3. Φυσιολογικό ή ελάχιστα επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης και μη διατεταμένη Αριστερά κοιλία
 4. Σχετικές δομικές μεταβολές (Υπερτροφία Αρ. κοιλίας/Διάταση Αρ. κόλπου)/Διαστολική δυσλειτουργία Αρ. κοιλίας.
-

(Τροποποιημένο από ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787–1847).

6. Πρόγνωση στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

Πριν την εφαρμογή των σύγχρονων θεραπευτικών προσεγγίσεων και συγκεκριμένα πριν το 1990, το 60-70%, των ασθενών κατέληγαν στην 5ετία μετά την αρχική διάγνωση και οι επανεισαγωγές στο νοσοκομείο, ως αποτέλεσμα της επιδείνωσης των συμπτωμάτων, ήταν συχνό φαινόμενο, που ελάμβανε επιδημικές διαστάσεις σε πολλά κράτη [36-38]. Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση, συνέτεινε στην μείωση κατά 30-50% των επανεισαγωγών καθώς και σε μικρότερη αλλά σημαντική μείωση στην θνητότητα [36]. Ανεξάρτητα από τις θεραπευτικές μεθόδους, ο προσδιορισμός της πρόγνωσης των ασθενών είναι πολύπλοκος, εξαρτάται από την αιτιολογία και τις νοσηρότητες και εξατομικεύεται. Ένας μεγάλος αριθμός μεταβλητών φαίνεται ότι συνδέεται με την πρόγνωση στην ΧΚΑ (όλο και νεότεροι προγνωστικοί δείκτες ανιχνεύονται). Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει μερικούς από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους προγνωστικούς δείκτες (πίνακας 4) [2].

Πίνακας 4. Καταστάσεις που συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση στην καρδιακή ανεπάρκεια

Δημογραφικά στοιχεία, Ιστορικό, Κλινική εξέταση	Συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις	ΗΚΓγραφικά	Λειτουργικά	Εργαστηριακά	Απεικονιστικά
Ηλικία, Φύλο, Εθνικότητα, Ταξινόμηση κατά NYHA, BMI, Σημεία συμφόρησης, Διάταση σφαγιτιδών, Τρίτος τόνος, Υπόταση, Υψηλή καρδιακή συχνότητα. Σακχαρώδης Διαβήτης, Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, Κατάθλιψη, ΧΑΠ, Ισχαιμική αιτιολογία, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου.	Να ορού, Ηπατικά ένζυμα, Κρεατινίνη ορού, Κάθαρση κρεατινίνης, Ουρία, ουρικό οξύ, Αλβουμίνη ορού, Αιμοσφαιρίνη, Τροπονίνη I/T, Λόγος αλβουμίνης/ κρεατινίνης	Εύρος QRS (ΗΚΓ), Υπερτροφία αριστερής κοιλίας, Κολπική μαρμαρυγή, Σύμπλοκες κοιλιακές αρρυθμίες, Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας	Κλίση V_E/V_{CO_2} , VO_2 max/peak (Φ.Τ. >20 mL/kg/min), 6 λεπτή δοκιμασία βάδισης (>600 m), Καρδιακός δείκτης (>2,5 L/min/m ²), Τελόδιαστολική πίεση Αριστερής κοιλίας/ Πίεση ενσφύνωσης πνευμονικών τριχοειδών (<12 mmHg)	Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος, Αγγειοτενσίνη II, Αλδοστερόνη, Κατεχολαμίνες, Ενδοθελίνη-1, Αδρενομεδουλίνη, Νατριουρητικά πεπτίδια, Βαζοπρεσσίνη/ Κοπεπτίνη, Κυτοκίνες sST-2, Γκαλεκτίνη-3 Δείκτες Κολлагόνου	Χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως Αριστερής κοιλίας (EF%), Αυξημένες εσωτερικές διαστάσεις αριστερής κοιλίας και επηρεασμένο κλάσμα βράχυνσης. Αυξημένος καρδιοθωρακικός δείκτης στην ακτινογραφία θώρακος. Μέγεθος αριστερού κόλπου. Διαστολική δυσλειτουργία περιοριστικού προτύπου/βραχύς χρόνος επιβράδυνσης. Λειτουργικότητα Δεξιάς κοιλίας. Υπόβαθρο αρρυθμιογένειας, Απεικόνιση εστιών ισχαιμίας και βιωσιμότητα μυοκαρδίου, Αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση,

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, NYHA: Ταξινόμηση ασθενών κατά New York Heart Association functional class, ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα. VO_2 : Κατανάλωση O_2 , V_E/V_{CO_2} : Αναπνευστικό ισοδύναμο για το διοξείδιο του άνθρακα.

(Τροποποιημένο από ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787–1847).

7. Θεραπευτική προσέγγιση στην καρδιακή ανεπάρκεια

Οι θεραπευτικοί στόχοι στην ΧΚΑ, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων και σημείων της καρδιακής ανεπάρκειας, η μείωση των επανεισαγωγών στο νοσοκομείο και η βελτίωση της πρόγνωσης [1-2].

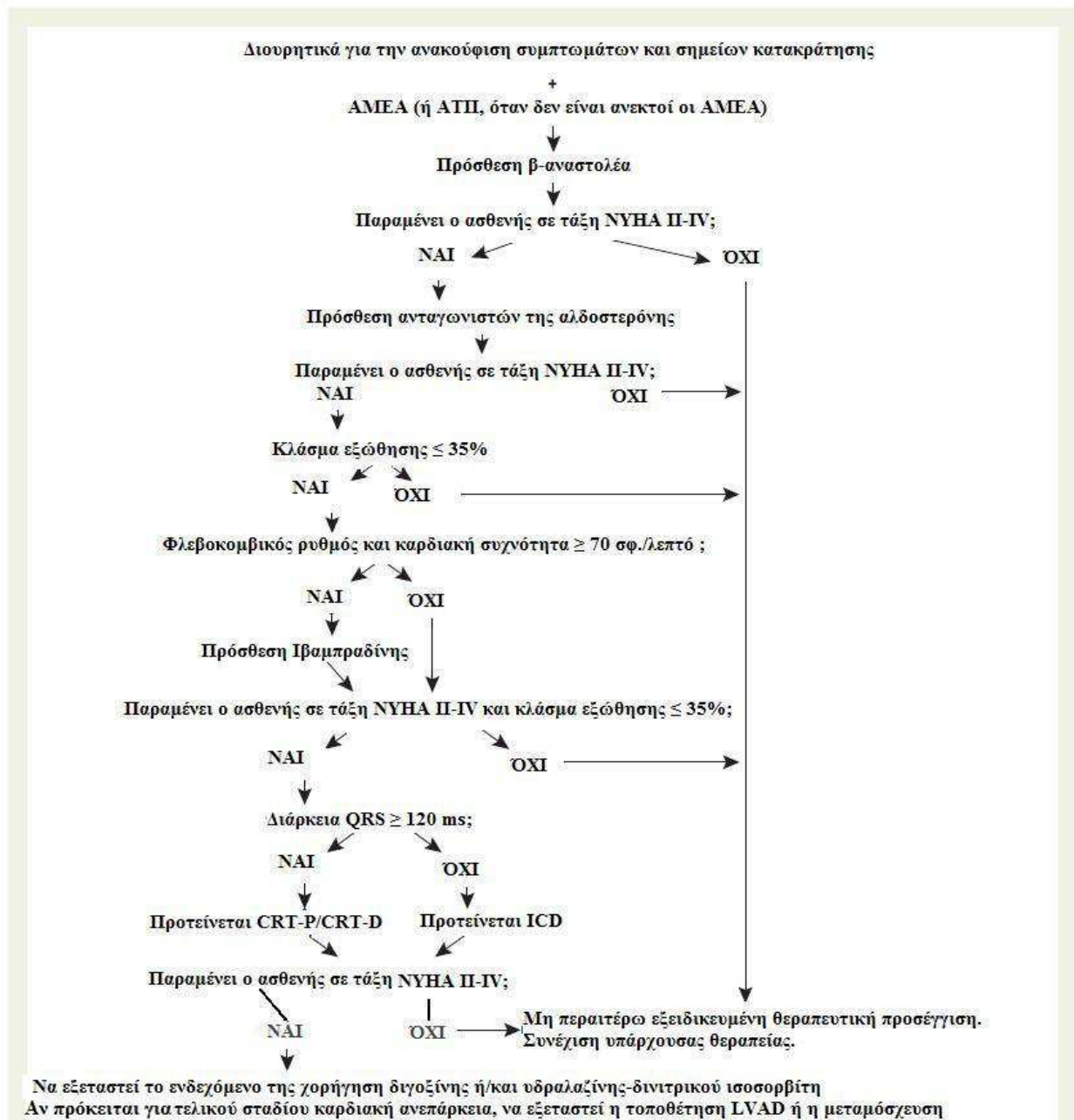
Η μείωση της θνητότητας και των επανεισαγωγών, αντικατοπτρίζουν την αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων θεραπειών να επιβραδύνουν ή να αποτρέπουν την προοδευτική επιδείνωση της νόσου και συχνά συνοδεύεται από μείωση των κυκλοφορούντων νατριουρητικών πεπτιδίων και αναστροφή της αναδιαμόρφωσης (remodeling) της αριστεράς κοιλίας.

Η ανακούφιση των συμπτωμάτων, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικής ικανότητας, σημεία μεγάλης σημασίας για τους ασθενείς με ΧΚΑ, δεν αποτελούσαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις περισσότερες μελέτες. Το γεγονός αυτό, οφείλεται εν μέρει, στη δύσκολη ποσοτικοποίηση των ως άνω παραμέτρων καθώς και στο ότι κάποιες θεραπευτικές παρεμβάσεις, που έδειχναν να βελτιώνουν τις παραμέτρους αυτές, φαινόταν ότι μειώναν την επιβίωση. Παρόλα αυτά, η αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία και η θεραπεία επανασυγχρονισμού (Σχήμα 6), φαίνεται ότι βελτιώνει αυτές τις παραμέτρους καθώς επίσης και την επιβίωση, ενώ παράλληλα, μειώνει τις επανεισαγωγές.

7.1 Φαρμακευτική θεραπεία

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου: Σημαντικό ρόλο στην φαρμακευτική θεραπεία, κατέχουν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA), που είναι ουσίες που έχουν αποδεδειγμένη δράση με σημαντικό όφελος στην επιβίωση. Συνιστώνται να λαμβάνονται από όλους τους ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως μικρότερο του 40%, σε συνδυασμό με β-αναστολείς, για τη μείωση της πιθανότητας επανεισαγωγών καθώς και του αιφνιδίου θανάτου.

β- αναστολείς: Σημαντικό όφελος στη επιβίωση, παρουσιάζουν και οι β-αναστολείς που συνιστώνται σε να λαμβάνονται από ασθενείς που έχουν επίσης κλάσμα εξωθήσεως μικρότερο του 40% σε συνδυασμό με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Οι β-αναστολείς συμβάλλουν στην βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως, ενώ οι AMEA, έχουν μέτρια δράση στην αναστροφή της αναδιαμόρφωσης. Επιπλέον οι β-αναστολείς έχουν αντιστηθαγική δράση και πιθανόν είναι πιο αποτελεσματικοί στην πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου. Η αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού, είναι ένας σημαντικός δρόμος της παθοφυσιολογίας της νόσου στον οποίο δρουν οι β- αναστολείς. Η χρήση τους στην ΧΚΑ, αποτέλεσε σταθμό στην αντιμετώπιση της νόσου.



Σχήμα 6. Θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (NYHA II-IV).

(Τροποποιημένο από ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart Journal*. 2012;33:1787–1847).

AMEA: Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου, ΑΤΠ: Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, ICD: εμφυτεύσιμος βηματοδότης απινιδωτής, CRT-P: Αμφικουλιακός βηματοδότης, CRT-D: Αμφικουλιακός βηματοδότης-απινιδωτής, H-ISDN: Υδραλαζίνη-Δινιτρικός ισοσορβίτης.

Ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας είναι πολύ σημαντικός στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια για αυτό και η χρήση νέων φαρμάκων όπως η ιβαμπραδίνη [39] συνίσταται στους ασθενείς που διατηρούν φλεβοκομβικό ρυθμό και έχουν κλάσμα εξώθησεως μικρότερο από 35%

καρδιακή συχνότητα ≥ 70 σφύξεων/λεπτό και σοβαρή συμπτωματική νόσο (NYHA II-IV) Η χρήση της ιβαμπραδίνης φαίνεται ότι μειώνει τον αριθμό των επανεισαγωγών .

Ανταγωνιστές της Αλδοστερόνης: Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων, οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, συνίσταται να χορηγούνται στους ασθενείς με κλάσμα εξώθησεως μικρότερο από 35% και σοβαρή συμπτωματική νόσο (NYHA II-IV), παρά την ήδη υφιστάμενη θεραπεία με ΑΜΕΑ και β-αναστολέα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη, που η χρήση τους έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς κλάσης NYHA II, τόσο στην επιβίωση όσο και στις ανάγκες νοσηλείας [40].

Ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης: Η χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συνίσταται ως εναλλακτική λύση σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης [2].

Διγοξίνη: Η χορήγηση διγοξίνης, έχει ένδειξη σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και κλάσμα εξώθησεως μικρότερο από 45%, όταν παρουσιάζουν δυσανεξία στη χρήση του β-αναστολέα και σοβαρή συμπτωματική νόσο (NYHA II-IV), παρά τη χρήση β-αναστολέα, ΑΜΕΑ και σπιρονολακτόνης (ή επλερενόνης) καθώς και σε αυτούς που εμφανίζουν κολπική μαρμαρυγή [2].

Διουρητικά: Σε αντίθεση με τις προηγούμενες κατηγορίες φαρμάκων (β-αναστολείς, ΑΜΕΑ) δεν έχει αποδειχθεί όφελος στην επιβίωση σε μελέτες, από την χρήση των διουρητικών σε ασθενείς με ΧΚΑ. Παρόλα αυτά, κατέχουν σημαντική θέση στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς ανακουφίζουν την δύσπνοια και το περιφερικό οίδημα σε αυτούς τους ασθενείς. Έτσι έχουν ένδειξη, ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης , όταν υπάρχουν συμπτώματα και σημεία συμφόρησης. Η χρήση τους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, πρέπει να γίνεται με προσοχή καθώς μπορεί να μειώσει την καρδιακή παροχή [1-2].

Αντιπηκτικά: Η χορήγηση αντιπηκτικών στην ΧΚΑ δεν συνίσταται σε ασθενείς χωρίς ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, προηγούμενης εμβολής ή ιστορικό εμβολής καρδιολογικής αιτιολογίας [1-2].

Τέλος, άλλες θεραπείες, όπως η χορήγηση υδραλαζίνης ή δινιτρικού ισοσορβίτη, μπορεί να εξετάζονται ως εναλλακτική θεραπεία όταν δεν είναι ανεκτή η χορήγηση ΑΜΕΑ ή ΑΤΙΙ, για να μειώσουν τον κίνδυνο επανεισαγωγών και του αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης $\leq 45\%$ ή διατεταμένη αριστερή κοιλία (κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$) καθώς και με επιβαρυσμένη κλινική εικόνα (NYHA class II–IV) [2].

Η χρήση ω-3 λιπαρών οξέων, συνίσταται με συγχορήγηση με ΑΜΕΑ (χαμηλό επίπεδο ένδειξης)

Επίσης η χορήγηση στατινών δεν έχει αποδειξίσει την αποτελεσματικότητα της στην ΧΚΑ

Σε ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, ανθεκτική στη συνήθη αγωγή, είναι ευεργετική η χορήγηση ινοτρόπων παραγόντων, μεταξύ των οποίων και η λεβοσιμεντάνη [41].

7.2 Θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Δεν υπάρχει αποδεδειγμένη θεραπεία, που να μειώνει την νοσηρότητα και την θνητότητα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Βασικοί θεραπευτικοί στόχοι είναι ο αποτελεσματικός έλεγχος της υπέρτασης και η αντιμετώπιση της ενεργού μυοκαρδιακής ισχαιμίας [1-2]. Παράλληλα, σημαντικός είναι ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής. Ειδικότερα σε μικρές μελέτες, η χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων του ασβεστίου με χρονότροπη δράση, όπως η βεραπαμίλη, φαίνεται να βελτιώνουν την ικανότητα για άσκηση και τα συμπτώματα σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ η ευεργετική τους δράση επεκτείνεται στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, στη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Τα διουρητικά, χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των οιδημάτων και της δύσπνοιας. Τέλος, η χρήση των β-αναστολέων, συνιστάται για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή [2].

7.3 Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις: Βηματοδότες / Βηματοδότες-απινιδωτές (CRT-P/CRT-D) - Μηχανική υποστήριξη

Σημαντικό ρόλο στην θεραπευτική προσέγγιση της ΧΚΑ, έχει η χρήση αμφικοιλιακών βηματοδοτών και απινιδωτή (Σχήμα 6). Η χρήση των συσκευών αυτών, έχει ένδειξη στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου.

Ειδικότερα στην πρωτογενή πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου, συνιστάται η χρήση απινιδωτή σε ασθενείς με συμπτωματική νόσο (NYHA II/III) και κλάσμα εξώθησεως <35%, παρά την μέγιστη φαρμακευτική αγωγή, σε μη ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και σε ισχαιμικής αιτιολογίας, αλλά μετά την παρέλευση τουλάχιστον 40 ημερών από το ισχαιμικό επεισόδιο [42-43]. Σχετικά με την δευτερογενή πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου η τοποθέτηση απινιδωτή, συνιστάται σε ασθενή που είχε επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας με αιμοδυναμική αστάθεια και η αναμενόμενη επιβίωση του είναι άνω του έτους [44-47]. Η τοποθέτηση αμφικοιλιακού βηματοδότη-απινιδωτή (CRT-D), έχει ένδειξη ιδιαίτερα στους ασθενείς σε λειτουργική κατάσταση NYHA II-III και σε περιπατητικούς κλάσης IV, που διατηρούν φλεβοκομβικό ρυθμό και έχουν κλάσμα εξώθησεως <35% και εύρος QRS ≥ 120 ms, με μορφολογία αποκλεισμού αριστερού σκέλους (LBBB) [48-51].

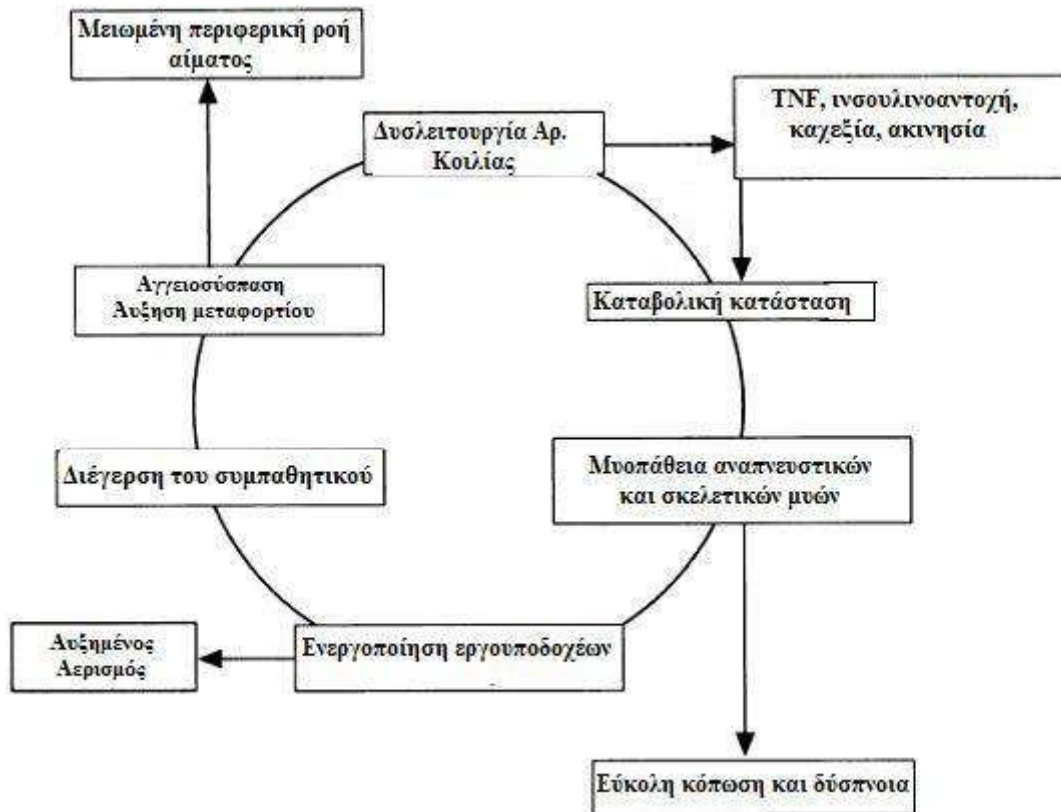
Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην σύγχρονη αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, κατέχει η μηχανική υποστήριξη. Περιλαμβάνει ποικίλες τεχνολογικές παρεμβάσεις, που χρησιμοποιούνται για να παρέχουν βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη υποστήριξη σε ασθενείς με ΧΚΑ ή οξεία

καρδιακή ανεπάρκεια. Μια πλειάδα όρων έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν την χρήση αυτών των τεχνολογιών [52-53]. Μεγαλύτερη εμπειρία στη χρήση των συσκευών αυτών υπάρχει στην τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν ως γέφυρα για μεταμόσχευση και πρόσφατα ως θεραπεία προορισμού [2].

8. Ο ρόλος της περιφέρειας στην καρδιακή ανεπάρκεια - Η "μυϊκή υπόθεση" (Muscle Hypothesis)

Η παθολογική λειτουργία του σκελετικού μυός στην καρδιακή ανεπάρκεια, έχει κεντρικό ρόλο και εμπλέκεται σε ένα φαύλο κύκλο, που διαιωνίζει όχι μόνο την μυϊκή δυσλειτουργία, αλλά και την εν γένει νευροορμονική διαταραχή που παρατηρείται στη νόσο. Το σύνολο αυτών των μηχανισμών, προσπαθεί να ερμηνεύσει η "μυϊκή υπόθεση" [54] στη ΧΚΑ (Σχήμα 7). Η μυϊκή καχεξία ειδικότερα, είναι ένας σημαντικός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στην ΧΚΑ [2]. Η παθολογία των μυών, μπορεί να αφορά τόσο στην δομή, στον όγκο τους και στην συσταλτική τους λειτουργία. Κεντρικό ρόλο στο μοντέλο της "μυϊκής υπόθεσης", διαδραματίζουν οι εργοϋποδοχείς. Πρόκειται για μικρές αμύελες και εμμύελες προσαγωγές ίνες του σκελετικού μυός, που ενεργοποιούνται από μηχανικές και μεταβολικές αλλαγές κατά τη μυϊκή σύσπαση. Πορεύονται μέσω του νωτιαίου μυελού στο στέλεχος προσάγοντας τα κατάλληλα ερεθίσματα στα εγκεφαλικά κέντρα. Οι υποδοχείς αυτοί διεγείρονται από την μεταβολική κατάσταση του μυός και ειδικότερα από τις μεταβολές των συγκέντρωσης του καλίου (K^+), την πτώση του pH, το επίπεδο των κυκλοφορούντων κυτταροκινών και το επίπεδο παροχής αίματος στην περιφέρεια. Έτσι ελέγχουν την αποτελεσματικότητα της αιματικής ροής και προσαρμόζουν τις απαντήσεις του καρδιαγγειακού, αναπνευστικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος ώστε να ανταποκρίνονται στις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες του μυός που συσπάται. Σύμφωνα με την "μυϊκή υπόθεση", οι εργοϋποδοχείς στην καρδιακή ανεπάρκεια διεγείρονται λόγω της αυξημένης καταβολικής κατάστασης, της μειωμένης ροής αίματος και της επακόλουθης μυϊκής ατροφίας. Ειδικότερα, η μείωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, αποτελεί το έναυσμα μιας σειράς διαδικασιών, που έχει ως αποτέλεσμα μεταβολικά γεγονότα, που οδηγούν σε ατροφία των μυών και δυσλειτουργία του μυϊκού μεταβολισμού και κατά συνέπεια έκπτωση της λειτουργικότητας των περιφερικών μυών. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε υπερβολική ενεργοποίηση των εργοϋποδοχέων, με αποτέλεσμα τον αυξημένο τόνο του συμπαθητικού, ενώ παρατηρείται και επίδραση στα αναπνευστικά κέντρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, που προάγει τον υπεραερισμό. Συγκεκριμένα η δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας επάγει μια σειρά νευροορμονικών διαταραχών, που χαρακτηρίζονται από υψηλά

επίπεδα κατεχολαμινών και αυξητικής ορμόνης (GH) καθώς και από την παραγωγή κυτταροκινών (TNF- α , IL-6, IL1- β), με αποτέλεσμα την δημιουργία μιας έντονα καταβολικής κατάστασης. Η κατάσταση αυτή έχει άμεση επίδραση στους περιφερικούς μυς επάγοντας την καχεξία και παθολογικές μεταβολές στην οξειδωτική ικανότητα, στα μιτοχόνδρια και στη διάθεση των υψηλών δεσμών ενέργειας, που παρατηρούνται στα πλαίσια του συνδρόμου της ΧΚΑ [54]. Παράλληλα η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, στην ΧΚΑ, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της αγγειοτασίνης II, ουσία η οποία επίσης έχει καταβολική δράση στις σκελετικές μυϊκές ίνες και τα μυοκαρδιακά κύτταρα και προάγει την απόπτωση. Επιπλέον η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, οδηγεί σε περιφερική αγγειοσύσπαση με αποτέλεσμα τον μειωμένη αιμάτωση στην περιφέρεια και ιδίως στο μυϊκό ιστό, ενώ παράλληλα προάγει και την δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ολοκληρώνοντας τον φαύλο κύκλο της "μυϊκής υπόθεσης". Επιπρόσθετα, η αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών επιδρά στους σκελετικούς μυς και οδηγεί σε περιφερική μυοπάθεια, μέσω άμεσης απώλειας πρωτεϊνών του σκελετικού μυός και έμμεσης αύξηση της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου (NOS) τοπικά στη μυϊκή ίνα. Η NOS αυξάνει τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο αποκλείει ένζυμα της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, παρεμποδίζοντας την αποδοτική κατανάλωση ενέργειας, ενώ επίσης προκαλεί οξειδωτικό stress [55]. Το οξειδωτικό stress, προκαλεί απόπτωση των μυϊκών κυττάρων, συντείνοντας σε ένα φαύλο κύκλο, όπου συμμετέχουν νευροενδοκρινικοί και ανοσολογικοί μηχανισμοί, με τελική κατάληξη τον έντονο καταβολισμό και την περιφερική μυοπάθεια [55]. Η ενεργοποίηση του αποπτωτικού μηχανισμού σχετίζεται άμεσα με την ατροφία του σκελετικού μυός καθώς και με τον περιορισμό της ικανότητας προς άσκηση. Άλλοι μηχανισμοί, που συμμετέχουν στο μοντέλο της «μυϊκής υπόθεσης», είναι η υποάρδευση των περιφερικών ιστών και κυρίως του μυϊκού, η γαστρεντερική δυσαπορρόφηση και η ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας [55].



Σχήμα 7. Η μυϊκή υπόθεση στην καρδιακή ανεπάρκεια

(Τροποποιημένο από Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J.* 1994;72:36-39).

Η «μυϊκή υπόθεση», αναδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της περιφέρειας στην καρδιακή ανεπάρκεια και κατά συνέπεια την ανάγκη για ολοκληρωμένη αξιολόγηση των ασθενών, με έμφαση, όχι μόνο στα αιμοδυναμικά δεδομένα, αλλά και στην ικανότητα για άσκηση. Η δύσπνοια και η δυσανεξία στην κόπωση συνδέονται στενά με τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών αυτών, γεγονός, που αναδεικνύει την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως, ως ένα σημαντικό και απαραίτητο εργαλείο στην εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης στην ΧΚΑ [56], καθώς και στον καθορισμό και την παρακολούθηση προγραμμάτων αποκατάστασης.

B. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως

1. Μέγιστη Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως

Είναι η δοκιμασία κατά την οποία καταγράφεται η απόκριση του οργανισμού στην οξεία έντονη άσκηση, αξιοποιώντας εκτός του ΗΚΓγραφήματος και τα δεδομένα εκ των συστημάτων μεταβολικών μετρήσεων. Διερευνά την απόκριση στην άσκηση μιας αλυσίδας οργάνων και συστημάτων, όπως του αναπνευστικού, του καρδιαγγειακού, του αιμοποιητικού, του μυοσκελετικού και της μικροκυκλοφορίας. Η Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) θα πρέπει να θεωρείται η εξέταση εκλογής (golden standard) για την εκτίμηση της δυσανεξίας στην άσκηση σε ασθενείς με πνευμονολογικές και καρδιολογικές παθήσεις και βασίζεται στην αρχή, ότι η ανεπάρκεια ενός συστήματος του οργανισμού (μυοσκελετικού, καρδιαγγειακού ή αναπνευστικού), συνήθως εμφανίζεται κάτω από συνθήκες έντασης (stress). Η μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασίας κοπώσεως θεωρείται πλήρης όταν η άσκηση του ασθενούς, φτάνει μέχρι εξαντλήσεως (symptom-limited). Κατά την διάρκεια της ΚΑΔΚ, τέσσερις είναι οι βασικές μετρήσεις που πραγματοποιούνται: η κατανάλωση οξυγόνου (VO_2), η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2), ο κατά λεπτό αναπνεόμενος όγκος αέρα (V_E) και η καρδιακή συχνότητα, από τις οποίες προκύπτουν οι υπόλοιπες παράμετροι που αξιολογούνται στην ΚΑΔΚ. Μια πλήρης ΚΑΔΚ περιλαμβάνει [57]:

1. Εργοσπιρομετρία-μέτρηση μεταβολικών παραγόντων κατά την άσκηση (κατανάλωση οξυγόνου, αποβολή διοξειδίου του άνθρακος κ.τ.λ.)
2. Οξυμετρία πριν, κατά και μετά τη δοκιμασία
3. Έλεγχο αναπνευστικών μυών (μέγιστη εισπνευστική, μέγιστη εκπνευστική πίεση)
4. Σπιρομέτρηση πριν και μετά τη δοκιμασία
5. Αξιολόγηση καμπύλης ροής όγκου κατά τη διάρκεια της άσκησης
6. Αέρια αίματος
7. Ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας

Ειδικότερα, η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως είναι μία μη επεμβατική και δυναμική μέθοδος που επιτρέπει μία συνολική αξιολόγηση των παραγόντων που συμμετέχουν κατά την άσκηση, δηλαδή την ταυτόχρονη αξιολόγηση του αναπνευστικού, καρδιαγγειακού, αιμοποιητικού, του κεντρικού νευρικού αλλά και του μυοσκελετικού συστήματος. Έτσι η ΚΑΔΚ παρέχει μια ολοκληρωμένη εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς, της βαρύτητας της νόσου καθώς και της ανταπόκρισης στις θεραπευτικές παρεμβάσεις και της εξέλιξής της. Στο σχήμα 8,

αποτυπώνεται η αλυσίδα των συστημάτων που συμμετέχουν στην ανταλλαγή των αερίων κατά την άσκηση και που μπορούν έμμεσα να αξιολογηθούν από την ΚΑΔΚ.



Σχήμα 8. Η αλυσίδα των συστημάτων που συμμετέχει στην ανταλλαγή των αερίων (O_2 / CO_2) από τον εξωτερικό αέρα μέχρι το επίπεδο του μυϊκού κυττάρου

(Από Νανάς Σ. Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως & Προγράμματα Καρδιοαναπνευστικής Αποκατάστασης. Εκδόσεις Σταμούλη 2006/ Τροποποιημένο από Wasserman K et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation, 2005; Fourth Edition)

Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου στην κόπωση αποτελεί την αντικειμενική εκτίμηση της ικανότητας για άσκηση. Είναι ο καλύτερος δείκτης αερόβιας ικανότητας και αξιολόγησης του καρδιοαναπνευστικού συστήματος, που αντανακλά το μέγιστο επιτευχθέν επίπεδο οξειδωτικού μεταβολισμού των μεγαλύτερων μυϊκών ομάδων. Καθορίζεται από την ικανότητα του οργανισμού να αυξάνει την καρδιακή συχνότητα, τον όγκο παλμού και να κατευθύνει τη ροή αίματος στους ασκούμενους μυς καθώς και από την ικανότητα των μυών να προσλαμβάνουν και να χρησιμοποιούν το O_2 . Συχνά είναι η σημαντικότερη παράμετρος από αυτές που μετρώνται στην ΚΑΔΚ.

Στη καρδιακή ανεπάρκεια, η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ($VO_2 \max$) αποτελεί ένα από τους πιο σημαντικούς ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες κι επιτρέπει τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών, την επιλογή θεραπευτικών παρεμβάσεων και την εκτίμηση της απόκρισης των ασθενών στις παρεμβάσεις (φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές).

Η $VO_2 \max$ σε τιμές $<10-14 \text{ ml/kg/min}$ συνοδεύεται πάντα με πτωχή πρόγνωση και για το λόγο αυτό, αν πληρούνται και οι λοιπές προϋποθέσεις, οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς [58].

Εξαιρετικά σημαντική παράμετρος είναι επίσης η τιμή της VO_2 στον αναερόβιο ουδό, που ορίζεται ως η τιμή της VO_2 της άσκησης, κατά την φάση στην οποία παρατηρείται σημαντική αύξηση στη συγκέντρωση του γαλακτικού. Είναι η φάση κατά την οποία η αναερόβια γλυκόλυση συμμετέχει σημαντικά στο παραγόμενο έργο και η μερική πίεση του οξυγόνου στα τριχοειδή έχει φτάσει σε ένα

κριτικό σημείο για τη δεδομένη άσκηση (προβλεπόμενες τιμές κατά Hansen: $>40\%VO_2 \text{ max}$ predicted).

Άλλη παράμετρος που φαίνεται να έχει και σημαντική προγνωστική αξία και ίσως υπερτερεί της $VO_{2\text{max}}$, είναι η κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου ως προς την αποβολή CO_2 κατά την άσκηση (κλίση του V_E/VCO_2). Σε ασθενείς με ΧΚΑ, κυρίως λόγω υπεραερισμού με αύξηση του λόγου νεκρού χώρου/αναπνεόμενου όγκου (V_d/V_t) και διαταραχής της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, αυτή η κλίση είναι αυξημένη. Έχει δειχθεί ότι κλίση $V_E/VCO_2 > 34$ σχετίζεται με μείωση της καρδιακής παροχής και αύξηση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) κατά την άσκηση [59] και παράλληλα με επιβαρυνμένη πρόγνωση στους ασθενείς με ΧΚΑ [59].

Επίσης σημαντική παράμετρος είναι η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας, δηλαδή η διαφορά μεταξύ της μέγιστης επιτευχθείσας καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής συχνότητας κατά πρώτο λεπτό της περιόδου ανάκαμψης αμέσως μετά την άσκηση. Η καθυστερημένη ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας αποτελεί ένα έμμεσο δείκτη της επηρεασμένης παρασυμπαθητικής δραστηριότητας ($<12\text{bpm}$) και είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας [60].

1.1 $VO_{2\text{max}}$ και $VO_{2\text{peak}}$

Η κατανάλωση οξυγόνου (VO_2), σύμφωνα με τον νόμο του Fick, είναι ίση με την καρδιακή παροχή επί και την αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου (Καρδιακή Παροχή = κατανάλωση οξυγόνου/αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου-Σχήμα 9). Η μέγιστη αεροβική ικανότητα (μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, $VO_{2\text{max}}$), όπως αναφέρθηκε, είναι η παράμετρος αναφοράς για την ικανότητα άσκησης στην αξιολόγηση ασθενών με ΧΚΑ [61]. Η τιμή του εξαρτάται από τη μέγιστη ικανότητα του σώματος να μεταφέρει το οξυγόνο στους ασκούμενους μυς και στην μέγιστη απόληψη οξυγόνου από τα μυϊκά κύτταρα κατά την άσκηση. Συγκεκριμένα ως $VO_{2\text{max}}$ ορίζεται η μέγιστη τιμή VO_2 που επιτυγχάνεται στο τέλος της άσκησης, έτσι ώστε η κατανάλωση να καταλήγει σε ένα σταθερό μέγιστο επίπεδο (plateau) και δεν αυξάνει περαιτέρω παρά την αύξηση του έργου [62]. Επειδή η μέγιστη αρτηριοφλεβική διαφορά του οξυγόνου δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ φυσιολογικών ατόμων, η $VO_{2\text{max}}$ έχει αναλογική σχέση με τη μέγιστη καρδιακή παροχή (Σχήμα 9).

$$CO \text{ (L/min)} = VO_2 \text{ (mL/min)} / C_aO_2 - C_vO_2 \text{ (mL/L)}$$

Όπου : CO = καρδιακή παροχή, VO_2 = κατανάλωση οξυγόνου, $C_aO_2 - C_vO_2$ = αρτηριοφλεβική διαφορά της περιεκτικότητας του αίματος σε οξυγόνο

Σχήμα 9. Καρδιακή Παροχή

Πρακτικά, οι ασθενείς με ΧΚΑ δεν είναι ικανοί να επιτύχουν την VO_2max λόγω περιοριστικών συμπτωμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς υπολογίζουμε την VO_2peak που ορίζεται ως ο μέσος όρος της κατανάλωσης οξυγόνου στα τελευταία 20 δευτερόλεπτα της άσκησης και ονομάζεται η *μέγιστη επιτευχθείσα κατανάλωση οξυγόνου*. Η VO_2peak διαφοροποιείται σε σχέση με την VO_2max γιατί μπορεί να μην αντιστοιχεί στην VO_2 ενός σταθερού μέγιστου επιπέδου στο τέλος της άσκησης [62]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η τιμή της μέγιστης VO_2 , εξαρτάται και από το πρωτόκολλο άσκησης (κυλιόμενος τάπητας ή ποδηλάτου, αργού ή γρήγορου πρωτοκόλλου) [63].

1.2 Αναερόβιος ουδός

Ο αναερόβιος ουδός θεωρείται ότι εκτιμά την αρχή της μεταβολικής οξέωσης που προκαλείται κυρίως από την αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος κατά τη διάρκεια άσκησης αυξανόμενης έντασης [64]. Σε κυτταρικό επίπεδο κατά τον αναερόβιο ουδό, η παραγωγή ενέργειας στους σκελετικούς μυς πραγματοποιείται και μέσω αναερόβιου μεταβολισμού λόγω μη ικανοποιητικής απόδοσης και χρησιμοποίησης του οξυγόνου από τους ιστούς στις υψηλότερες εντάσεις έργου. Συγκεκριμένα κατά την άσκηση σε επίπεδα ανώτερα του αναερόβιου ουδού, η γλυκόλυση εξελίσσεται με ταχύτερο ρυθμό από εκείνον, με τον οποίο το πυροσταφυλικό οξύ μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον Κύκλο του Krebs, με αποτέλεσμα την μετατροπή του σε γαλακτικό οξύ (Σχήμα 9). Κατά συνέπεια όταν η άσκηση επιτελείται σε επίπεδα ανώτερα από αυτόν τον "ουδό", δεν μπορεί να παραταθεί για μεγάλα χρονικά διαστήματα και γρήγορα επέρχεται μυϊκή κόπωση (άρα πρακτικώς δείχνει το όριο αντοχής των εξεταζομένων στις καθημερινές δραστηριότητες) [65].

Στα φυσιολογικά άτομα (με καθιστική ζωή) ο αναερόβιος ουδός κυμαίνεται περίπου στο 50–60% του προβλεπόμενου VO_2max [66]. Σε γυμνασμένα άτομα, που επιτελούν κυρίως αερόβια άσκηση, η τιμή αυτή είναι μεγαλύτερη. Στους ασθενείς με ΧΚΑ ο αναερόβιος ουδός εμφανίζεται σε μικρότερα επίπεδα άσκησης και κατά συνέπεια σε μικρότερες απόλυτες τιμές και ποσοστά του προβλεπόμενου VO_2max από ότι στα φυσιολογικά άτομα [67] με αποτέλεσμα την πρόωρη κόπωση του ασθενούς. Στον προσδιορισμό έχουν σημασία η ηλικία και το πρωτόκολλο της άσκησης (πχ ποδήλατο ή κυλιόμενο τάπητα, άσκηση βραχιόνων ή ποδιών κτλ) [65,68]. Η προπόνηση αυξάνει την τιμή τόσο σε απόλυτες τιμές όσο και ως ποσοστό του προβλεπόμενου VO_2max [69-70]. Τιμές μικρότερες από 40% του προβλεπόμενου VO_2max είναι παθολογικές [66].

1.6 Προβληματισμοί που υπάρχουν για την επίτευξη μέγιστης καρδιοαναπνευστικής κόπωσης στη ΧΚΑ - Μειονεκτήματα.

Η VO_2max ορίζεται ως η τιμή της VO_2 στην οποία η μεταβλητή αυτή, παραμένει σταθερή (plateau), παρά την αύξηση του έργου της άσκησης. Η VO_2max συνεπώς, αντιπροσωπεύει την μέγιστη ποσότητα οξυγόνου, που μπορεί να καταναλώσει ένα άτομο κατά την φυσική δραστηριότητα και επιπλέον εκτιμά την μέγιστη ικανότητα μεταφοράς του οξυγόνου από το καρδιαγγειακό σύστημα και τούς περιφερικούς ιστούς [76].

Όταν μετράται η VO_2max σε φυσιολογικά άτομα, είναι ένας αντικειμενικός και αναπαραγώγιμος δείκτης, που εκτιμά την λειτουργική ικανότητα των ατόμων. Παρόλα αυτά, εικόνα σταθερής κατάστασης (plateau- VO_2max), στο μέγιστο της άσκησης, σπάνια καταγράφεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, γιατί δεν είναι ικανοί να διατηρήσουν μέγιστη προσπάθεια για χρόνο περισσότερο από λίγα δευτερόλεπτα [77-78]. Σε αυτούς τους ασθενείς υπολογίζουμε την VO_2peak , που ορίζεται ως η VO_2 , που υπολογίζεται στα τελευταία 20 δευτερόλεπτα της μέγιστης άσκησης.

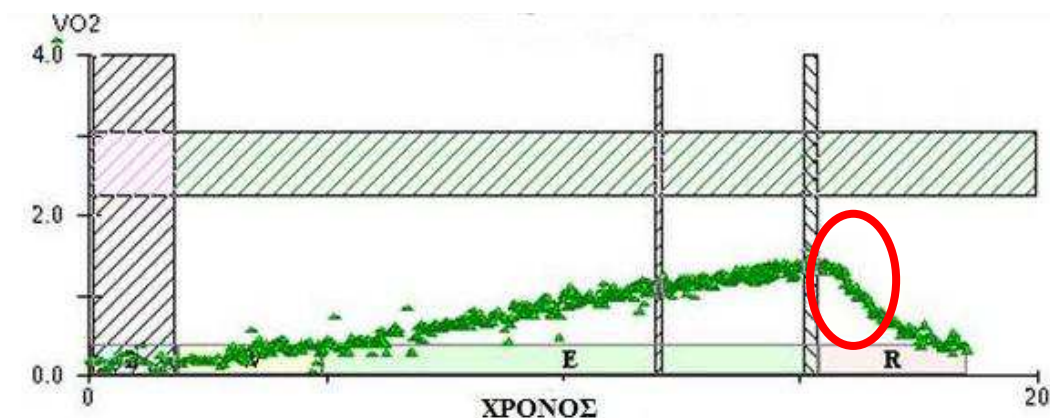
Η VO_2peak , παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς στην αξιολόγηση των επιδράσεων των εφαρμοζόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Αρχικά είναι μέτρο μέγιστης προσπάθειας και λειτουργικής ικανότητας. Ακόμα και αν είναι ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης, προσφέρει πτωχή συσχέτιση με την καθημερινή φυσική δραστηριότητα των ασθενών αυτών, καθώς αυτή μοιάζει με άθροισμα σύντομων υπομέγιστων δραστηριοτήτων. Επιπλέον σπάνια συνδέεται ως δείκτης με την καθημερινή δραστηριότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών [79-80]. Παρά την υψηλή αναπαραγωγιμότητα που παρουσιάζει το VO_2peak , έχει μικρή ευαισθησία για την εκτίμηση της εφαρμοζόμενης θεραπείας και οι μικρές μεταβολές, που παρουσιάζονται στην τιμή του (της τάξης των 1-2mg/ml/kg) δεν συνοδεύονται από ανάλογη κλινική σημασία, ιδιαίτερα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Ειδικότερα στην καρδιακή ανεπάρκεια:

- Η διαδικασία της μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης δεν είναι καλά ανεκτή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και παράλληλα αυξάνει το κίνδυνο συμβαμάτων (ιδιαίτερα σε ασθενείς με βαρύτερες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας)[81]
- Οι καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μοιάζουν περισσότερο με μικρά διαστήματα υπομέγιστων ασκήσεων [82].
- Η υπομέγιστη διαδικασία καρδιοαναπνευστικής κοπώσεως είναι καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [81].

2. Η Φάση της ανάκαμψης (Recovery)

Η ανάκαμψη (recovery), είναι το χρονικό διάστημα που ακολουθεί το πέρας της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασία κοπώσεως (Σχήμα 10). Στην διάρκεια της ανάκαμψης, μελετώνται διάφορες παράμετροι, που φαίνεται να έχουν την ίδια αξία με τις παραμέτρους της κόπωσης [81,83] και συμβάλλουν στην αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του εξεταζομένου. Έτσι μελετάται η κινητική του οξυγόνου, η καρδιακή συχνότητα και η ανάκαμψη αυτής στο πρώτο λεπτό, το ηλεκτροκαρδιογράφημα για την παρουσία αρρυθμιών ή τυχόν ισχαιμικών αλλοιώσεων καθώς και η κινητική του διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2) και του κατά λεπτόν αερισμού (V_E). Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον υπήρχε από την αρχή του 20^{ου} αιώνα για την κινητική του οξυγόνου κατά την ανάκαμψη, καθώς αυτή, αντανακλά την φυσιολογία και τις μεταβολές σε κυτταρικό επίπεδο, που συμβαίνουν στην περίοδο που ακολουθεί την άσκηση.

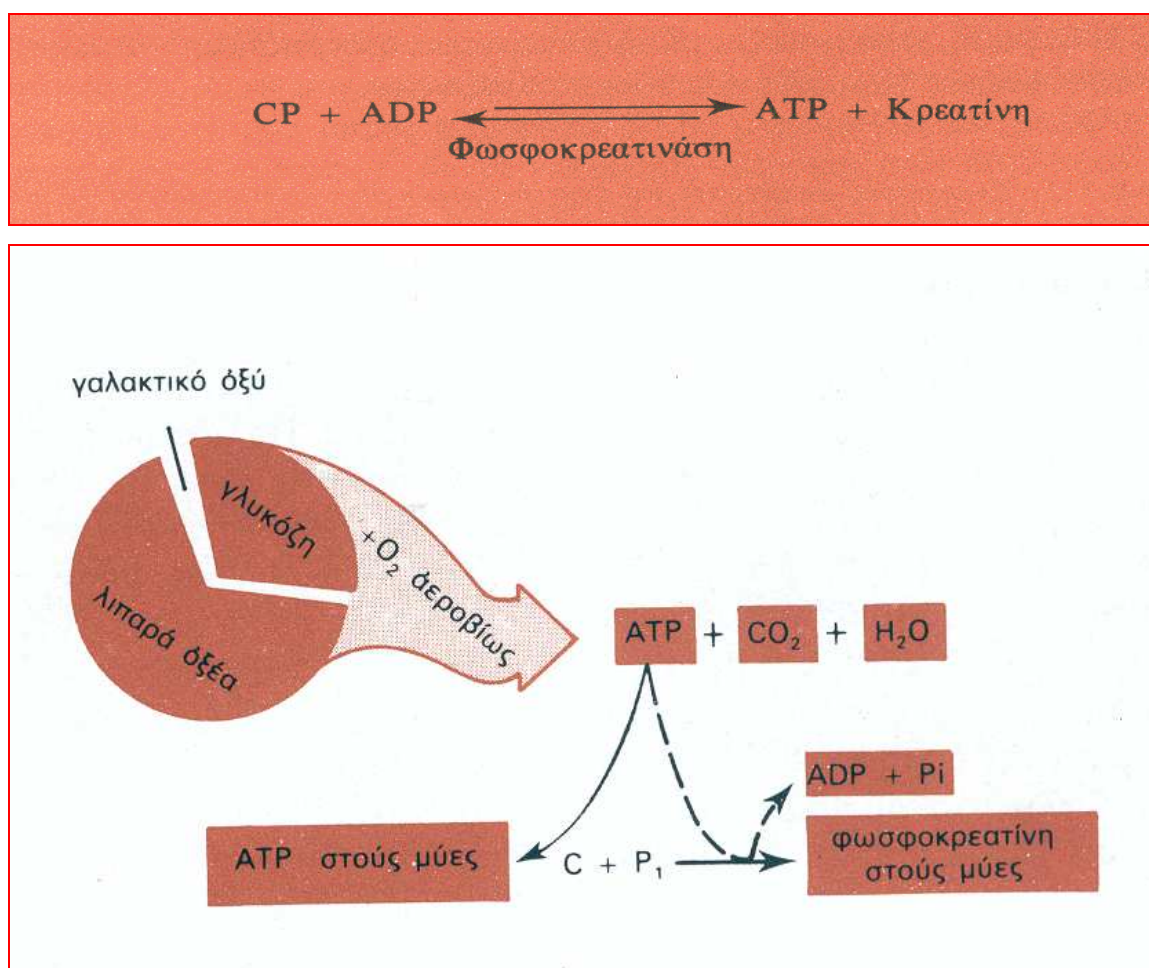


Σχήμα 11. Η κατανάλωση του οξυγόνου (VO_2), σε σχέση με τον χρόνο, όπως αποτυπώνεται σε μια μέγιστη ΚΑΔΚ, σε ασθενή με ΧΚΑ, στο εργαστήριό μας. Με κόκκινο κύκλο τονίζεται το διάστημα της πρώιμης ανάκαμψης.

Κατά την διάρκεια της άσκησης, η VO_2 αντανακλά την δυνατότητα του καρδιαγγειακού συστήματος να μεταφέρει οξυγόνο στον ασκούμενο μυ, όπως επίσης και την ικανότητα και την ανάγκη για προσφορά οξυγόνου στους ιστούς. Κατά την διάρκεια άσκησης σταθερού έργου, η VO_2 αυξάνεται κατά ψευδοεκθετικό τρόπο, μέχρι μία σταθερή κατάσταση (steady state) και ύστερα μειώνεται με παρόμοια δυναμική στα επίπεδα ηρεμίας κατά την ανάκαμψη. Κατά την διάρκεια της ανάκαμψης η κατανάλωση του οξυγόνου βρίσκεται πάνω από τα επίπεδα ηρεμίας και χαρακτηρίζεται από συνεχή πτώση μετά την παύση της άσκησης.

Πιο συγκεκριμένα μετά το πέρας της άσκησης, η κατανάλωση οξυγόνου δεν επανακάμπτει αμέσως στα επίπεδα ηρεμίας, αλλά ακολουθεί μια εκθετική μείωση σε ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα [84]. Η μείωση αυτή είναι γνωστή ως κατανάλωση οξυγόνου (VO_2) στην ανάκαμψη. Μέχρι το 1912,

όταν ο Krogh, πρώτος χρησιμοποίησε καρδιοαναπνευστικές μετρήσεις κατά την διάρκεια της άσκησης [85], το πρότυπο της κινητικής του VO_2 κατά την διάρκεια της ανάκαμψης, είχε απασχολήσει τους επιστήμονες, καθώς υπήρχε η παρατήρηση, ότι η μείωση του VO_2 δεν ήταν τόσο γρήγορη, όσο αναμενόταν. Ο Hill και ο Lupton το 1923, πρότειναν την θεωρία του χρέους οξυγόνου, υποστηρίζοντας ότι το οξυγόνο στην φάση της ανάκαμψης, χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος, που είχε συσσωρευτεί κατά την άσκηση. Η θεωρία αυτή, αργότερα επεκτάθηκε και περιέλαβε την ιδέα της ανασύνθεσης ουσιών, που περιέχουν δεσμούς υψηλής ενέργειας και συγκεκριμένα της φωσφοκρεατίνης και της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) (Σχήμα 12). Από τότε χρησιμοποιήθηκαν μαθηματικά μοντέλα που αποτύπωσαν την κινητική του οξυγόνου τόσο στην έναρξη της άσκησης, όσο και στην ανάκαμψη [86]



Σχήμα 12. Οι πηγές ενέργειας κατά την διάρκεια της άσκησης

Δύο όροι χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν την κινητική της VO_2 κατά την διάρκεια της άσκησης και της ανάκαμψης. Έλλειμμα οξυγόνου (*oxygen deficit*), που είναι η διαφορά μεταξύ του οξυγόνου που καταναλώνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης και της ποσότητας οξυγόνου που θα μπορούσε να καταναλωθεί, αν η φάση σταθεροποίησης (του αερόβιου μεταβολισμού) επιτυγχανόταν

αμέσως με την έναρξη της άσκησης (Σχήμα 12). *Χρέος οξυγόνου* (*oxygen debt*) ονομάζεται η κατανάλωση οξυγόνου στην ανάκαμψη πάνω από τα επίπεδα ηρεμίας (Σχήμα 13). Ο όρος που χρησιμοποιείται σήμερα για το χρέος οξυγόνου είναι εκσεσημασμένη κατανάλωση οξυγόνου μετά την άσκηση (EPOC: Excessive post exercise oxygen consumption), που εισήχθηκε για πρώτη φορά από τον Gaesser και συνεργάτες [87].



Σχήμα 13. Χρέος οξυγόνου (EPOC) στην ανάκαμψη και έλλειμμα οξυγόνου κατά την άσκηση

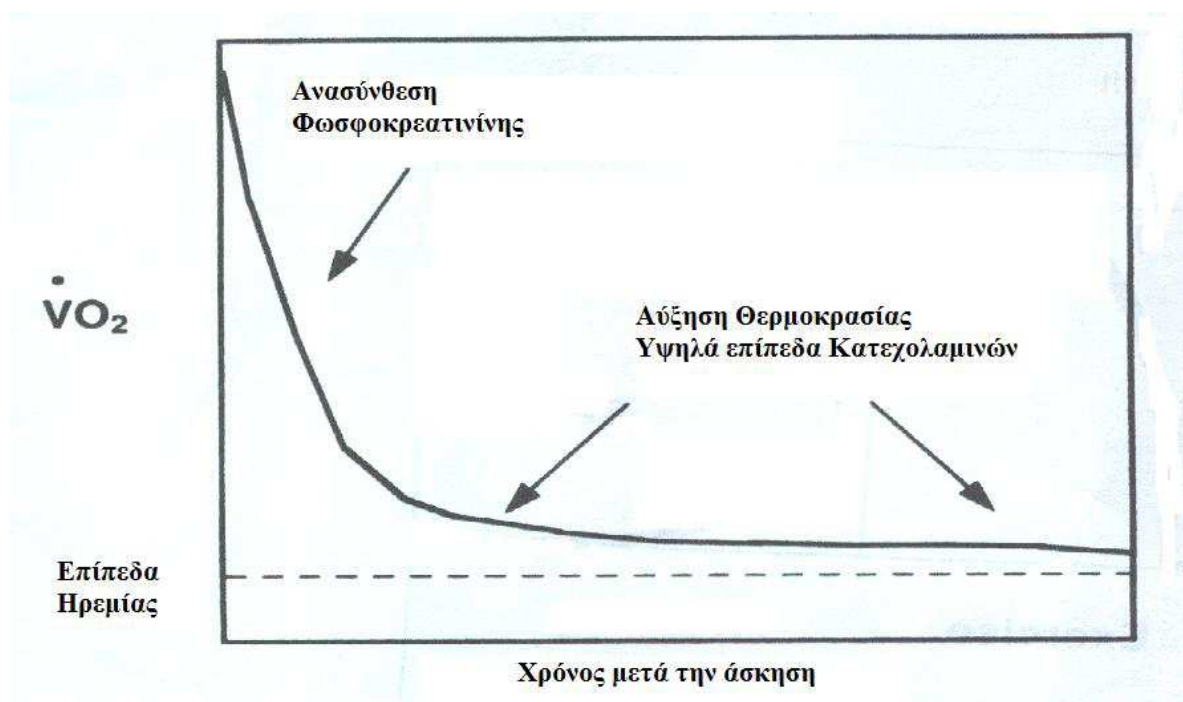
Ο όρος χρέος οξυγόνου χρησιμοποιήθηκε από τον θεμελιωτή της εργοφυσιολογίας A.V.Hill, υποστηρίζοντας ότι η κατανάλωση οξυγόνου στην ανάκαμψη χρησιμοποιείται αποκλειστικά για να αντιστρέψει τις αερόβιες εξεργασίες και να απομακρύνει το γαλακτικό οξύ που συσσωρεύεται κατά την άσκηση [88].

Η αυξημένη κατανάλωση O_2 κατά την ανάκαμψη (χρέος οξυγόνου) θεωρούνταν ότι αντιπροσώπευε την αναπλήρωση του ελλείμματος οξυγόνου σε σχέση με τις μεταβολικές απαιτήσεις κατά τα πρώτα λεπτά μετά την έναρξη της άσκησης [88]. Στο συμπέρασμα αυτό ωθεί η παρατήρηση ότι η κινητική του οξυγόνου, σε σταθερό μέτριο έργο, στην έναρξη της άσκησης, που εκφράζεται με την σταθερά χρόνου μονοεκθετικής καμπύλης, είναι ίδια με την κινητική στην περίοδο της ανάκαμψης [89-90]. Στα καρδιαγγειακά νοσήματα το έλλειμμα του οξυγόνου είναι αυξημένο και υπάρχει μια καλή συσχέτιση μεταξύ της κινητικής του οξυγόνου στην ανάκαμψη με την ανοχή στην άσκηση σε ασθενείς με Χ.Κ.Α [81].

Η ανάκαμψη μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ, είναι ένα χρονικό διάστημα, που δίνει πολύτιμες πληροφορίες για την λειτουργική κατάσταση αλλά και την πρόγνωση του εξεταζομένου. Η φάση της ανάκαμψης διακρίνεται σε *πρώιμη* (early recovery-fast component of recovery) και *όψιμη* φάση της ανάκαμψης (slower component of recovery). Η πρώιμη φάση της ανάκαμψης (Σχήμα 14),

παλαιότερα ονομαζόταν και αγαλακτική φάση του χρέους οξυγόνου [91] καθώς υπήρχε η εντύπωση ότι το οξυγόνο που χρησιμοποιείται από τον οργανισμό στην φάση αυτή δεν χρησιμεύει για τη μετατροπή του γαλακτικού οξέος σε γλυκογόνο, αλλά για την αποκατάσταση των δεσμών ενέργειας που καταναλώθηκαν κατά την άσκηση και συγκεκριμένα της φωσφοκρεατίνης και της τριφωσφορικής αδενοσίνης [92]. Η φωσφοκρεατίνη είναι η πρωταρχική πηγή ενέργειας για την ανασύσταση του ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) στους περιφερικούς μυς, πρώιμα κατά την άσκηση [93]. Έχει δειχθεί ότι η σταθερά χρόνου για την ανάκαμψη της $\dot{V}O_2$ κατά την περίοδο της ανάκαμψης μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ, δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά, από την αντίστοιχη σταθερά χρόνου για την ανασύσταση της φωσφοκρεατίνης [94-95] (Σχήμα 13). Σε φυσιολογικά άτομα, η κινητική της $\dot{V}O_2$, στην φάση αυτή της ανάκαμψης περιγράφεται από μια μονοεκθετική καμπύλη και χαρακτηρίζεται από άμεση και γρήγορη μείωση της $\dot{V}O_2$.

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού ($t_{1/2}$) της $\dot{V}O_2$ στην ανάκαμψη είναι περίπου 45 sec σε φυσιολογικά άτομα, ανεξάρτητα από την κινητική του οξυγόνου κατά την διάρκεια της άσκησης [96]. Μια πολύ σημαντική παρατήρηση που αναδεικνύει την σημαντικότητα της μελέτης της ανάκαμψης και ιδιαίτερα της πρώιμης φάσης είναι ότι η κινητική της $\dot{V}O_2$ στην φάση αυτή είναι ανεξάρτητη από την ένταση της προηγούμενης άσκησης [81,97-98].



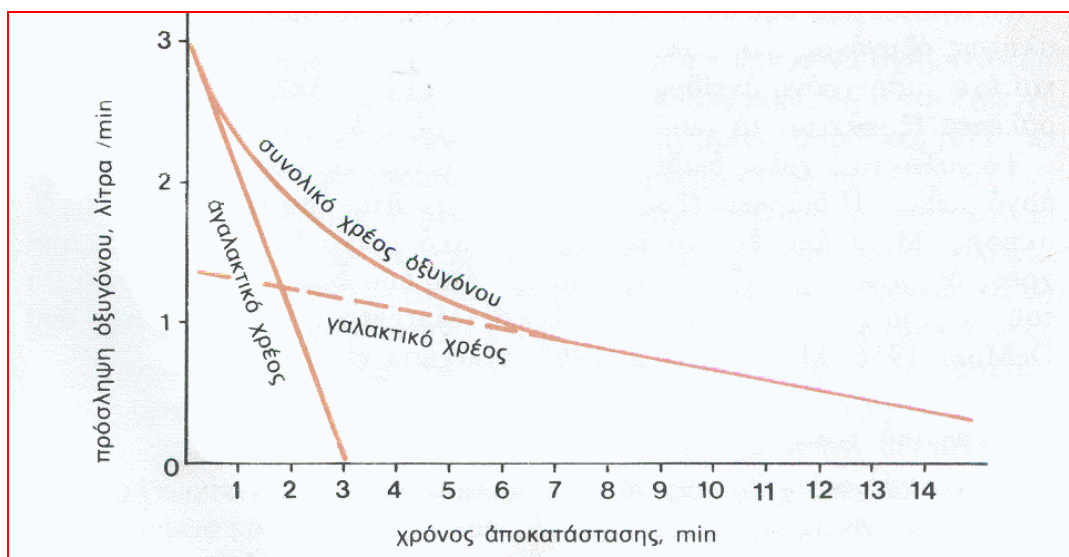
Σχήμα 14. Κινητική του οξυγόνου κατά την ανάκαμψη (πρώιμη και όψιμη)

(Τροποποιημένο από Wasserman K.. *Exercise Gas Exchange in Heart Disease*, New York: Futura Publishing Company Inc., 66, 1996)

Η όψιμη φάση της ανάκαμψης (slower component of recovery), παλαιότερα ονομαζόταν και γαλακτική φάση του χρέους οξυγόνου (Σχήμα 15) [91] καθώς υπήρχε η αντίληψη ότι το οξυγόνο που χρησιμοποιείται από τον οργανισμό στην φάση αυτή χρησιμεύει για τη μετατροπή του γαλακτικού οξέος σε γλυκογόνο. Η διάρκεια της φάσης αυτής είναι περίπου 15 λεπτά [97,99-100]. Η φάση αυτή είναι εμφανής, μόνο μετά από υψηλής μέχρι πολύ υψηλής έντασης άσκηση [97]. Η σύγχρονη αντίληψη, είναι ότι η όψιμη φάση της ανάκαμψης της VO_2 , αντικατοπτρίζει τον αυξημένο μεταβολισμό, που παρατηρείται μετά την άσκηση, εξαιτίας της αυξημένης συγκέντρωσης των κατεχολαμινών και της αυξημένης θερμοκρασίας σώματος [101-102] (Σχήμα 14).

Η θεωρία της αγαλακτικής και γαλακτικής φάσης (Σχήμα 14) στην ανάκαμψη, σύμφωνα με την προσέγγιση του Hill, δεν έχει αποδειχθεί. Συγκεκριμένα ερευνητές, που έκαναν έγχυση ραδιενεργά σεσημασμένου γαλακτικού οξέος σε επίμυες, διαπίστωσαν ότι μόνο το 25% της εγχεόμενης ουσίας παρουσιάστηκε ως γλυκογόνο και το 75% ως ραδιενεργό CO_2 [103]. Σε έρευνες σε ανθρώπους δεν παρατηρήθηκε αναπλήρωση του γλυκογόνου, ακόμα και 10 λεπτά μετά από υψηλής έντασης άσκηση, παρόλο, που τα επίπεδα του γαλακτικού είχαν μειωθεί σημαντικά. Φαίνεται ότι, οι σκελετικοί μύς, το ήπαρ, οι νεφροί και η καρδιά, χρησιμοποιούν μεγάλο μέρος του γαλακτικού, που παράχθηκε κατά την άσκηση, ως ενεργειακό υπόβαθρο, τόσο κατά την άσκηση, αλλά και κατά την ανάκαμψη [103].

Μερικοί συγγραφείς [87,104] διακρίνουν τρεις, αντί για δύο φάσεις στην ανάκαμψη του VO_2 , μετά την άσκηση: την καρδιοδυναμική (cardiodynamic) φάση, τη θεμελιώδη ή αγαλακτική (fundamental) φάση και την όψιμη φάση. Η διαφοροποίηση, έγκειται στην παρουσία μιας αρχικής καρδιοδυναμικής φάσης, η οποία συνίσταται στην αποκατάσταση των επιπέδων του οξυγόνου στο αίμα και στους ιστούς μετά την άσκηση και η διαδικασία αυτή επάγει μια παροδική καθυστέρηση στην κινητική του οξυγόνου [87,104]. Η φάση αυτή της ανάκαμψης είναι καθυστερημένη στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και φαίνεται ότι η καθυστέρηση είναι ανάλογη της βαρύτητας της νόσου [105]. Η καρδιοδυναμική φάση έχει ποσοτικοποιηθεί με την χρήση της πρώτου βαθμού κλίσης της μείωσης του VO_2 ($\text{VO}_2/\text{t-slope}$) στην ανάκαμψη και έχει χρησιμοποιηθεί για να καθορίσει την αναποτελεσματικότητα στην μεταφορά του οξυγόνου στην καρδιακή ανεπάρκεια [105] [106].



Σχήμα 15. Φάσεις της ανάκαμψης (Παλαιά θεωρία).

Το άθροισμά όλων των ως άνω φάσεων της ανάκαμψης της VO_2 , πάνω από τα επίπεδα ηρεμίας, χαρακτηρίζονται από τον όρο εκσεσημασμένη κατανάλωση οξυγόνου μετά την άσκηση (EPOC: Excessive post exercise oxygen consumption) [87]. Ο όρος αυτός αντικατέστησε την θεωρία του *χρέους οξυγόνου* (oxygen debt). Η διάρκεια της ανάκαμψης της VO_2 στα επίπεδα ηρεμίας υπολογίζεται περίπου στα 35-40 λεπτά [102], παρόλο που η διάρκεια του EPOC, εξαρτάται από την διάρκεια και την ένταση της άσκησης, που προηγήθηκε [101].

Ειδικότερα η μελέτη της πρώιμης φάσης της ανάκαμψης, έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την αξιολόγηση, των αποτελεσμάτων της προπόνησης σε μη προπονημένους αθλητές [84]. Η κινητική του οξυγόνου στην ανάκαμψη φαίνεται ότι είναι ένα αναπαραγωγίσιμο μέγεθος [97-98] και ειδικότερα σε άσκηση μέτριας έντασης, παρουσιάζει διακύμανση, που κυμαίνεται στο 1,4% [107]. Η φάση της πρώιμης ανάκαμψης, έχει αναδείξει σημαντικούς δείκτες παρακολούθησης της λειτουργικότητας και εκτίμησης της πρόγνωσης του εξεταζομένου. Δείκτες που έρχονται σε συμφωνία με τους δείκτες της μέγιστης ΚΑΔΚ [81].

Επίσης σημαντική παράμετρος της πρώιμης ανάκαμψης, είναι η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας, δηλαδή η διαφορά μεταξύ της μέγιστης επιτευχθείσας καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής συχνότητας κατά το πρώτο λεπτό της περιόδου ανάκαμψης (HRR) αμέσως μετά την άσκηση. Η καθυστερημένη ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας αποτελεί ένα έμμεσο δείκτη της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας (<12bpm) και είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας [60].

2.1 Η μελέτη της πρώιμης ανάκαμψης μπορεί να δώσει λύση στους προβληματισμούς της μέγιστης ΚΑΔΚ, σε ασθενείς με ΧΚΑ.

Η μελέτη της πρώιμης ανάκαμψης, φαίνεται ότι συμβάλλει στην λειτουργική αξιολόγηση των ασθενών με ΧΚΑ. Ειδικότερα, η κινητική του οξυγόνου στην πρώιμη ανάκαμψη φαίνεται ότι δεν μεταβάλλεται σημαντικά, είτε ο ασθενής με ΧΚΑ επιτελέσει μέγιστη είτε υπομέγιστη δοκιμασία κοπώσεως [83]. Η κλίση της $\text{VO}_2/\text{t-slope}$, δείκτης της κινητικής του οξυγόνου στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης, μετά από μέγιστη και υπομέγιστη άσκηση, είχε παρόμοια συσχέτιση στους ασθενείς με ΧΚΑ [81]. Επίσης η προγνωστική αξία ενός σημαντικού δείκτη της πρώιμης ανάκαμψης, του HRR, όπως φαίνεται σε πρόσφατη μελέτη, δεν επηρεάζεται από την ένταση της επιτελούμενης άσκησης. Η μελέτη της πρώιμης ανάκαμψης μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ, μπορεί να συμβάλλει στην λειτουργική αξιολόγηση των ασθενών με ΧΚΑ.

2.2 Μελέτη της κινητικής του οξυγόνου στην ανάκαμψη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

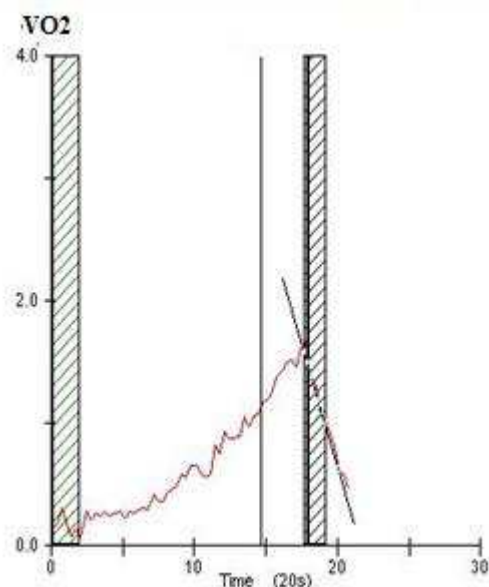
Οι παράμετροι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την μελέτη της κινητικής της VO_2 , στην ανάκαμψη, είναι οι ακόλουθοι:

- Η πρώτου βαθμού κλίση της VO_2 , στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης ($\text{VO}_2/\text{t-slope}$) (Σχήμα 16).
- Η σταθερά χρόνου (τ) μιας μονοεκθετικής συνάρτησης
- Ο χρόνος υποδιπλασιασμού ($t_{1/2}$).

Ο χρόνος που απαιτείται για την μείωση της VO_2 στο μισό της μέγιστης τιμής της κατανάλωσης μετά το πέρας της κόπωσης (χρόνος υποδιπλασιασμού – $t_{1/2}\text{VO}_2$) καθώς και η σταθερά χρόνου της ανάκαμψης έχειδειχθεί ότι έχουν μεγαλύτερες τιμές σε ασθενείς με ΧΚΑ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [83,89]. Η μελέτη της πρώτου βαθμού κλίσης της VO_2 , στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης ($\text{VO}_2/\text{t-slope}$) φαίνεται ότι [81,89] αντανακλά την περίοδο της πρώιμης αγγακτικής φάσης. Στην περίοδο αυτή, όπως αναφέρθηκε, γίνεται η αναπλήρωση των αποθεμάτων των φωσφορικών δεσμών υψηλής ενέργειας που είχαν καταναλωθεί στην έναρξη της κόπωσης [108].

Οι Νανάς και συν. έδειξαν ότι η $\text{VO}_2/\text{t-slope}$, μετά από υπομέγιστη ΚΑΔΚ, είχε καλή συσχέτιση με την VO_2 peak, αλλά και με την $\text{VO}_2/\text{t-slope}$, μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ [81]. Σε άλλη εργασία, φαίνεται ότι η κινητική οξυγόνου στην ανάκαμψη, μπορεί να είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης [109].

Οι Kemps και οι συνεργάτες [110], προσπαθώντας να ερμηνεύσουν την παθοφυσιολογία της κινητικής του οξυγόνου, κατά την έναρξη και την ανάκαμψη της άσκησης, μελέτησαν την κινητική του οξυγόνου κατά την ανάκαμψη, παράλληλα με την κινητική της καρδιακής παροχής στο ίδιο χρονικό διάστημα, μετά από υπομέγιστες δοκιμασίες κοπώσεως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-III). Βρήκαν ότι οι σταθερές χρόνου της καρδιακής παροχής και του VO_2 ήταν παρατεταμένες στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους υγιείς



Σχήμα 16. Η πρώτου βαθμού κλίση της VO_2 , στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης ($\text{VO}_2/\text{t-slope}$)

Επίσης οι σταθερές χρόνου των ως άνω παραμέτρων στην ανάκαμψη ήταν παρόμοιες, φανερώνοντας υστέρηση της παροχής οξυγόνου κατά την ανάκαμψη, παρά αδυναμία στην χρησιμοποίηση του προσφερόμενου οξυγόνου.

Αντίθετα οι Hanada και συν, προγενέστερα, είχαν δείξει ότι η καθυστερημένη ανάκαμψη της αναπλήρωσης της φωσφοκρεατίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οφείλεται στην παθολογική χρησιμοποίηση του οξυγόνου, παρά στον αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης και στην πιθανή παθολογική μεταφορά του οξυγόνου [111].

Επίσης έχει δειχθεί ότι μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ, ο μέσος όρος του χρόνου υποδιπλασιασμού ($T_{1/2}$) του VO_2 σε φυσιολογικά άτομα είναι μεταξύ 60 και 90 δευτερόλεπτα [112]. Η τιμή αυτή φαίνεται να παρατείνεται στην μεγάλη ηλικία. Επιπλέον το $t_{1/2}$ της VO_2 στην ανάκαμψη φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητο της έντασης της άσκησης, αρκεί το επίπεδο της άσκησης να παραμένει άνω του 75% του VO_2peak . Το γεγονός αυτό έχει σημασία για την εκτίμηση των ασθενών με καρδιολογικά νοσήματα, που σταματούν την άσκηση πριν την μέγιστη προσπάθεια, λόγω συμπτωμάτων, πτώχής ενθάρρυνσης και φόβου. Έτσι όταν σε μία ΚΑΔΚ καταγράφεται χαμηλό $\text{VO}_2\text{ peak}$, η παρουσία

φυσιολογικού $T_{1/2}$ του VO_2 στην ανάκαμψη, αναδεικνύει την πραγματοποίηση υπομέγιστης άσκησης. Αντίθετα η παρουσία ενός παρατεταμένου $T_{1/2}$ της VO_2 στην ανάκαμψη βοηθά στην περαιτέρω εκτίμηση ενός χαμηλού VO_2 peak [112].

Σε άλλη μελέτη επίσης διαπιστώθηκε ότι η κινητική του VO_2 στην ανάκαμψη ήταν παρατεταμένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια υπομέγιστων δοκιμασιών έργου και για το ίδιο επίπεδο έργου σε σχέση με υγιείς [113].

Επίσης στην ανάκαμψη έχει μελετηθεί το κόστος της κατανάλωσης οξυγόνου για το αντίστοιχο έργο. Έχει φανεί ότι η αναλογία VO_2/W στην ανάκαμψη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι αυξημένη και οφείλεται σε παθολογική μεταφορά του οξυγόνου στους ασκούμενους μυς κατά την διάρκεια της άσκησης, καταλήγοντας σε αυξημένο χρέος οξυγόνου κατά την ανάκαμψη [114] [115].

Οι Scutino και συν. έδειξαν ότι ο $T_{1/2}$ της VO_2 στην ανάκαμψη είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θανάτου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [116].

Παρατεταμένη κινητική του οξυγόνου στην πρώιμη ανάκαμψη μετά από ΚΑΔΚ στην καρδιακή ανεπάρκεια, συμβάλλει στην αναγνώριση των ασθενών με πτωχή πρόγνωση [117-118]. Η συσχέτιση αυτών των παραμέτρων με την VO_2 peak ενισχύει την αξιολόγηση της πρόγνωσης στην ΧΚΑ [117]. Η μείωση της εισπνευστικής δύναμης των αναπνευστικών μυών (P_{imax}) μετά ΚΑΔΚ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με την παρατεταμένη ανάκαμψη του VO_2 στην ανάκαμψη και εξηγεί κατά ένα ποσοστό την παρατηρούμενη δυσανεξία στην άσκηση σε αυτούς τους ασθενείς [105].

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια NYHA II-III, η κινητική του οξυγόνου και η συγκεκριμένα η σταθερά χρόνου της VO_2 κατά την ανάκαμψη έχει δειχθεί ότι είναι πιο εύκολα αναπαραγώγιμη σε σχέση με τις μετρήσεις της κινητικής στην αρχή της άσκησης (VO_2 onset kinetics) σε υπομέγιστες δοκιμασίες έργου (50% της VO_2 peak) [119].

Οι αναπνευστικές παράμετροι της ανάκαμψης φαίνεται ότι συνδέονται και με την πρόγνωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, σε σχετική μελέτη, προγνωστική αξία φαίνεται ότι έχει ο χρόνος υποδιπλασιασμού της VO_2 peak και ο χρόνος υποδιπλασιασμού του οξυγόνου παλμού [120].

2.3 Μελέτη αναπνευστικών παραμέτρων στην ανάκαμψη, πέρα από την VO_2

Εκτός από την κινητική του οξυγόνου στην πρώιμη ανάκαμψη μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει μελετηθεί και η κινητική άλλων αναπνευστικών παραμέτρων

το ίδιο διάστημα, όπως ο κατά λεπτόν αερισμός (V_E) και η αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2).

Οι Shimizu N και συνεργάτες, έδειξαν ότι σε ασθενείς μετά από πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι σταθερές χρόνου στην ανάκαμψη για τις μεταβλητές V_E , VCO_2 και VO_2 ήταν παρατεταμένες στην υψηλού έργου άσκηση, σε σχέση με την χαμηλού έργου. Επίσης οι σταθερές χρόνου για την VO_2 ήταν ίδιες τόσο στην άσκηση, όσο και στην ανάκαμψη και στα δύο επίπεδα έργου, ενώ οι σταθερές χρόνου για το V_E και την VCO_2 ήταν μικρότερες στην ανάκαμψη, από ότι στην άσκηση. Επιπλέον οι σταθερές χρόνου για το V_E και την VCO_2 στην ανάκαμψη ήταν παρατεταμένες σε σχέση με την σταθερά χρόνου της VO_2 [121].

Σε άλλη μελέτη ασθενείς, 6 με 8 εβδομάδες μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική κόπωση σταθερού έργου. Παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες τιμές της VCO_2 έναντι της VO_2 στην ανάκαμψη και πιο αργή ανάκαμψη του σε σχέση με την VO_2 . Επίσης η κινητική τόσο της VCO_2 όσο και του V_E , ήταν παράλληλες με την κινητική της καρδιακής παροχής και παρατεταμένες σε χρονική διάρκεια [122].

Μελετήθηκε η μεταβολή του V_E/VCO_2 στην ανάκαμψη και παρατηρήθηκε ότι στην καρδιακή ανεπάρκεια έχουμε μεγαλύτερες τιμές στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε συσχέτιση παραμέτρων της μυϊκής δύναμης με τις τιμές του V_E/VCO_2 και της VO_2 στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης [123].

Επίσης στην προσπάθεια να αξιολογηθούν και άλλες παράμετροι της ανάκαμψης ο E. Klainman και συνεργάτες, μελέτησαν την κινητική του οξυγόνου στην ανάκαμψη σε 104 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με σκοπό να εκτιμήσουν εκτός από την λειτουργική κατάσταση και την πρόγνωση (τελικό καταληκτικό σημείο-θάνατος και επανεισαγωγές). Εκτιμήθηκαν ο χρόνος υποδιπλασιασμού της VO_2 στην ανάκαμψη καθώς και ο χρόνος υποδιπλασιασμού του οξυγόνου παλμού. Επίσης εκτιμήθηκε και ο ολικός χρόνος ανάκαμψης της VO_2 . Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της VO_2 και του οξυγόνου παλμού αναδείχθηκαν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες, ισάξιοι με τις παραμέτρους της κόπωσης [120].

3. Υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης

Η μέγιστη επιτευχθείσα κατανάλωση οξυγόνου (VO_2 peak), είναι μια χρήσιμη παράμετρος για να εκτιμήσουμε την ικανότητα του εξεταζομένου για άσκηση και εκτιμάται μετά από μια μέγιστη ΚΑΔΚ. Παρ' όλα αυτά η παράμετρος αυτή είναι συχνά δύσκολη να εκτιμηθεί σε ασθενείς με

καρδιαγγειακές νόσους, εξαιτίας των αντικειμενικών περιορισμών, που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς. Τέτοιοι περιορισμοί, μπορεί να είναι το στηθαγχικό άλγος, η δύσπνοια, ο μυϊκός κάματος των κάτω άκρων, πριν επιτευχθεί η στόχος της μέγιστης καρδιακής συχνότητας. Επιπλέον η VO_2 peak, η οποία είναι η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου που επιτυγχάνεται κατά την διάρκεια της ΚΑΔΚ, επηρεάζεται από το επίπεδο κινητοποίησης του εξεταζομένου, αλλά και από την εκτίμηση του εξεταστή όσον αφορά τον τερματισμό της εξέτασης. Σε όλους αυτούς τους προβληματισμούς φαίνεται ότι μπορεί να δώσει λύση η χρήση των υπομέγιστων δοκιμασιών κοπώσεως.

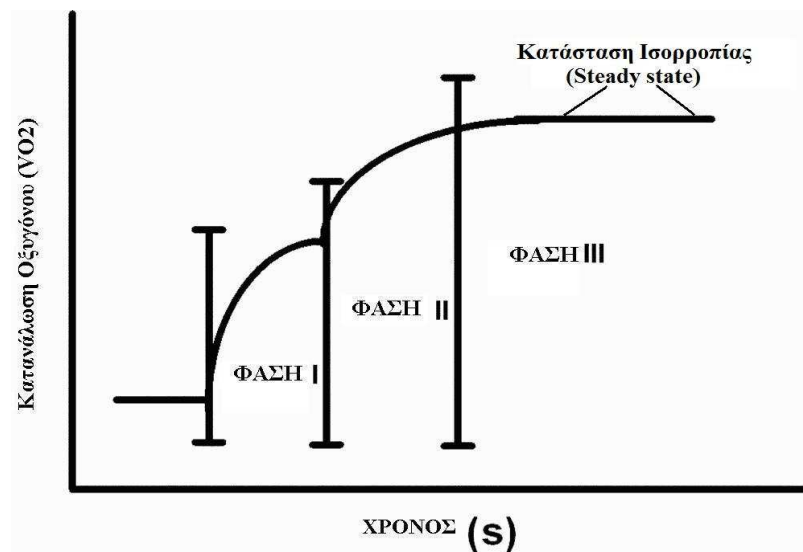
Υπομέγιστη ΚΑΔΚ ορίζεται ως η δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής άσκησης, που επιτελείται σε επίπεδα χαμηλότερα του αναερόβιου ουδού. Πραγματοποιείται σε ένα προκαθορισμένο επίπεδο έργου και η διαδικασία ολοκληρώνεται σε προκαθορισμένο επίσης χρόνο, σε αντίθεση με την μέγιστη ΚΑΔΚ, που η άρτια εκτέλεσή της συνήθως απαιτεί ένα χρονικό διάστημα 8-12 λεπτών για να επιτευχθεί η $\text{VO}_{2\text{max}}$ [63]. Ενδεικτικά μια υπομέγιστη κόπωση σε σταθερό έργο 30 Watt (έργο που αντιστοιχεί βάδισμα αργού ρυθμού) στην πλειοψηφία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια δεν θα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αναερόβιου ουδού και την έντονη παραγωγή γαλακτικού οξέος. Κατά συνέπεια είναι πιο εύκολη η ολοκλήρωση της υπομέγιστης ΚΑΔΚ σε αυτούς τους ασθενείς.

Στην υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης δύναται να μελετήσουμε την κινητική οξυγόνου με την έναρξη της άσκησης ή στην ανάκαμψη. Έχουμε δύο τύπους υπομέγιστης δοκιμασίας άσκησης : Σταθερού έργου και αυξανόμενου έργου.

3.1 Υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης σταθερού έργου

Στην υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης σταθερού έργου η επιβάρυνση είναι σταθερή καθ'όλη την διάρκεια της δοκιμασίας και εφαρμόζεται από την έναρξη της διαδικασίας. Η μορφολογία της VO_2 κατά την διάρκεια της υπομέγιστης δοκιμασίας ακολουθεί τρεις φάσεις [62] (Σχήμα 17) . Στην φάση I, που χαρακτηρίζεται από άμεση αύξηση της VO_2 στην έναρξη της άσκησης και διαρκεί περίπου 20 δευτρόλεπτα. Η φάση II, στην οποία παρατηρείται μια επακόλουθη εκθετική αύξηση, που διαρκεί γύρω στα δυο με τρία λεπτά και τέλος η φάση III, ή φάση σταθερής κατάστασης (steady-state level) που η VO_2 έχει ένα σταθερό επίπεδο και αρχίζει στα 3 λεπτά μετά την έναρξη της άσκησης. Ειδικότερα για την φάση III, αν η άσκηση σε σταθερό έργο (υπομέγιστη δοκιμασία κοπώσεως) είναι μέσου ή ηπίου επιπέδου (για επίπεδο παραγωγής έργου μέχρι 150 Watts) η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μέσα σε τρία λεπτά. Αν τα επίπεδα άσκησης στην υπομέγιστη συνδέονται με

αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέως (επίπεδο έργου πάνω από 150 Watts) η VO_2 συνεχίζει να αυξάνει και πέρα των τριών λεπτών.



Σχήμα 17. Η φάσεις της κινητικής του οξυγόνου στην έναρξη της άσκησης σε υπομέγιστη άσκηση σταθερού έργου
(Τροποποιημένο από HK J Paediatr (New Series) 2010;15:35-47)

Σημαντική παράμετρος των πρωτοκόλλων αυτών είναι ο Μέσος Χρόνος Απόκρισης (MXA, MRT-Mean Response Time), χαρακτηρίζει την κινητική του οξυγόνου των φάσεων I και II και υπολογίζεται με την εφαρμογή μιας μονοεκθετικής συνάρτησης. Αποτελεί την σταθερά χρόνου της συνάρτησης αυτής και εκφράζει το χρόνο που απαιτείται, ώστε η κατανάλωση οξυγόνου (κατά την άσκηση) να ισούται με το 63% της τιμής της κατανάλωσης οξυγόνου στην κατάσταση ισορροπίας [62].

Τα πρωτόκολλα σταθερού έργου κερδίζουν συνεχώς έδαφος στην ΧΚΑ και αποτελούν σημαντικό πεδίο έρευνας γιατί είναι πιο προσιτά στον εξεταζόμενο, αφού μοιάζουν περισσότερο στις καθημερινές δραστηριότητες από ότι τα πρωτόκολλα μέγιστης δοκιμασίας. Στα πρωτόκολλα σταθερού έργου, η δοκιμασία άσκησης πραγματοποιείται σε σταθερά επίπεδα έργου, που προσεγγίζουν τις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς (π.χ. 3μηρη σε κυλιόμενο τάπητα ή 50 watt σε κυκλοοργόμετρο επί τουλάχιστον 6 λεπτά). Μια άλλη μορφή δοκιμασία κόπωσης σταθερού έργου είναι η κόπωση στο 70% του μέγιστου έργου επί 6-8 λεπτά.

3.2 Υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης αυξανόμενου έργου

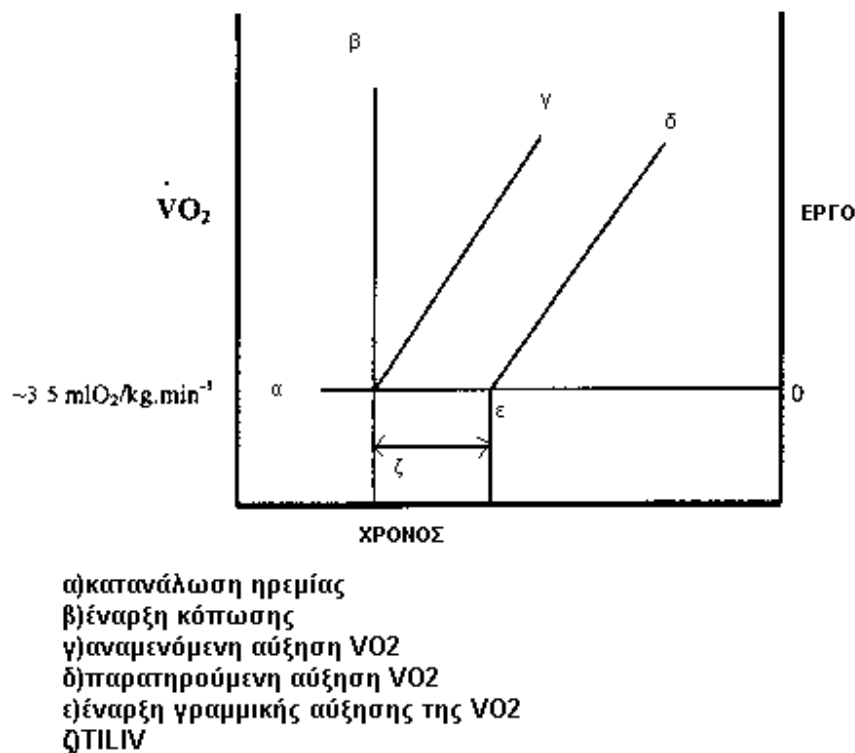
Ένας άλλο χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών με ΧΚΑ, είναι η υπομέγιστη ΚΑΔΚ, αυξανόμενου έργου. Κατά την δοκιμασία αυτή εφαρμόζεται σταδιακή επιβάρυνση έργου, αλλά η διαδικασία περατώνεται με την επίτευξη ενός προκαθορισμένου έργου-στόχου, κάτω από το επίπεδο του αναερόβιου ουδού.

Η μέγιστη ΚΑΔΚ σε ασθενείς με ΧΚΑ, είναι ευρέως εφαρμοζόμενη και τα στοιχεία που προκύπτουν χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της λειτουργικότητας τους, αλλά και τον καθορισμό προγραμμάτων αποκατάστασης. Η παρατεταμένη κινητική της VO_2 στη έναρξη της άσκησης σε αυτούς τους ασθενείς (VO_2 -on kinetics), έχει ως αποτέλεσμα την καταγραφή μιας απόκλισης μεταξύ μετρούμενων και προβλεπόμενων τιμών VO_2 peak. Η απόκλιση αυτή, γίνεται πιο έντονη όσο πιο απαιτητικό είναι το εφαρμοζόμενο πρωτόκολλο, καθώς στους ασθενείς αυτούς δεν είναι πάντα εφικτό να επιτευχθεί η VO_2 peak. Αντίθετα πρωτόκολλα άσκησης με σταδιακή επιβάρυνση του εφαρμοζόμενου έργου, καθώς είναι καλύτερα ανεκτά σε ασθενείς με ΧΚΑ, φαίνεται ότι συμβάλλουν στην πιο εύκολη προσέγγιση του υπολογισμού του πραγματικού για αυτά τα άτομα VO_2 peak [124]. Επίσης η καταγραφή των VO_2 -on kinetics σε υπομέγιστες δοκιμασίες κοπώσεως, που είναι εύκολα ανεκτές και ανεξάρτητες από την προσπάθεια, φαίνεται ότι βελτιώνει την προγνωστική ακρίβεια των μετρήσεων σε αυτούς τους ασθενείς [125].

Ένας δείκτης που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των ασθενών αυτών, σε υπομέγιστες δοκιμασίες, αυξανόμενου έργου, είναι η μεταβολή της VO_2 σε σχέση με το έργο, που είναι συνήθως γραμμική, επιτρέποντας τον υπολογισμό της κλίσης (VO_2/W). Η κλίση υπολογίζεται από το σημείο που αρχίζει η γραμμική σχέση έως τον αναερόβιο ουδό και εξαρτάται από το επίπεδο του εφαρμοζόμενου έργου. Στα πρωτόκολλα απότομης αύξησης της επιβάρυνσης στην αρχή του σταδίου (incremental), όπως το στο πρωτόκολλο Bruce, παρατηρείται μείωση του λόγου VO_2/W [124,126] και αύξηση της μεταβολής μεταξύ του επιτευχθέντος και του προβλεπόμενου VO_2 . Αντίθετα στα πρωτόκολλα σταδιακής επιβάρυνσης (ramp protocols), η κλίση VO_2/W έχει μεγαλύτερες τιμές και συνεπώς μικρότερη μεταβολή μεταξύ του επιτευχθέντος και του προβλεπόμενου VO_2 . Παράλληλα, ανεξάρτητα από το εφαρμοζόμενο πρωτόκολλο, η κλίση του VO_2/W εκφράζει την επάρκεια του μηχανισμού μεταφοράς και πρόσληψης του οξυγόνου [127]. Επίσης η κλίση αυτή φαίνεται ότι είναι περισσότερο επηρεασμένη σε ασθενείς με βαρύτερες μορφές ΧΚΑ, όπως αυτή εκφράζεται από την κατηγοριοποίηση κατά Weber [128].

Η κινητική του οξυγόνου στην έναρξη της άσκησης σε υπομέγιστη ΚΑΔΚ αυξανόμενου έργου μπορεί να εκτιμηθεί και με την γραμμική αύξηση της VO_2 σε σχέση με τον χρόνο [129] (time

interval to linear increase in VO_2 –TILIV, Σχήμα 18), που θεωρητικά ισοδυναμεί με το MXA, που υπολογίζεται στην υπομέγιστη δοκιμασία σταθερού έργου [127]. Για τον υπολογισμό του, η VO_2 και το έργο (W) τοποθετούνται στον άξονα των ψ και ο χρόνος στον άξονα των χ . Εκφράζει την χρονική διαφορά ανάμεσα στην αναμενόμενη γραμμική αύξηση της VO_2 σε σχέση με την μετρούμενη γραμμική αύξηση αυτού (Σχήμα 18). Κατά συνέπεια ένα εξεταζόμενο άτομο με καταγεγραμμένη πιο γρήγορη κινητική της VO_2 στην έναρξη της άσκησης θα έχει μικρότερο TILIV, σε σχέση με ένα άτομο με παρατεταμένη κινητική της VO_2 στην έναρξη της άσκησης. Ο TILIV, φαίνεται ότι είναι επηρεασμένος σε ασθενείς με ΧΚΑ και είναι ανάλογος με την λειτουργική τους κατάσταση [129].



Σχήμα 18. Διάγραμμα μεταβολής της VO₂ και του έργου σε σχέση με το χρόνο σε υπομέγιστη άσκηση αυξανόμενου έργου
(Τροποποιημένο από Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Measurement of oxygen consumption on-kinetics during exercise: implications for patients with heart failure. J Card Fail. 2001 Dec;7(4):302-10.)

3.3 Μελέτη της ανάκαμψης σε υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης σε ασθενείς με ΧΚΑ

Η ανάκαμψη και ιδιαίτερα η πρόωγη ανάκαμψη (early recovery), έχει μελετηθεί, και στις υπομέγιστες δοκιμασίες άσκησης, σε ασθενείς με ΧΚΑ, στην προσπάθεια να εξαχθούν δείκτες

αξιολόγησης της λειτουργικής ικανότητας, καθώς αυτού του τύπου οι δοκιμασίες, όπως έχει αναφερθεί, είναι πιο εύκολα ανεκτές και προσομοιάζουν με τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών αυτών.

Συγκεκριμένα, έχειδειχθεί ότι ο χρόνος υποδιπλασιασμού σε δευτερόλεπτα ($t_{1/2}$) του VO_2 στην ανάκαμψη (recovery), μετά από υπομέγιστη ΚΑΔΚ, σχετίζεται με την λειτουργική κατάσταση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και είχε παραπλήσιες τιμές είτε η άσκηση ήταν μέγιστη ή υπομέγιστη [83].

Επίσης οι Koike και συν. έδειξαν ότι η σταθερά χρόνου της μείωσης της VO_2 στην ανάκαμψη σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ήταν μειωμένη στην ΚΑΔΚ και στην σταθερού έργου δοκιμασία άσκησης και είχαν καλή συσχέτιση με την VO_2 peak. Έτσι η σταθερά χρόνου της μείωσης του VO_2 στην ανάκαμψη μετά από άσκηση σταθερού έργου, που δεν απαιτεί την μέγιστη προσπάθεια του εξεταζομένου, είναι ένας χρήσιμος και αντικειμενικός δείκτης της ικανότητας για άσκηση στους ασθενείς αυτούς [130].

Παράλληλα έχειδειχθεί ότι η κινητική του οξυγόνου στην ανάκαμψη, σε υπομέγιστες δοκιμασίες άσκησης, μπορεί να εκτιμηθεί πιο αξιόπιστα και είναι πιο αναπαραγώγιμη μέθοδος, από την κινητική του οξυγόνου στην έναρξη της άσκησης [119] (VO_2 -onset kinetics) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και έτσι χρησιμεύει ως δείκτης αξιολόγησης της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών αυτών.

Οι σταθερές χρόνου της VO_2 και της VCO_2 μελετήθηκαν για διάφορα επίπεδα έργου (15%, 25% και 50% του μέγιστου έργου) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με υγιείς. Καταγράφηκε παράταση της κινητικής της VO_2 και VCO_2 σε σχέση με του υγιείς. Επίσης οι σταθερές χρόνου είχαν μεγαλύτερες τιμές, ανάλογα με την ένταση της άσκησης. Υπήρχε όμως συσχέτιση μεταξύ της VO_2 peak και των σταθερών χρόνου της VO_2 στην ανάκαμψη στα διάφορα επίπεδα έργου, κάτι που τονίζει την σημασία της μελέτης της ανάκαμψης, ακόμα και σε υπομέγιστες κοπώσεις σε αυτούς τους ασθενείς [131].

Η κινητική της VO_2 στην ανάκαμψη ήταν παρατεταμένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σε σχέση με τους υγιείς, κατά τη διάρκεια υπομέγιστων δοκιμασιών άσκησης και για το ίδιο επίπεδο [113].

Ο Belardinelli και συνεργάτες, μελέτησαν ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με φυσιολογικούς, με δοκιμασία άσκησης σταθερού έργου στο 60% του VO_2 peak. Εκτιμήθηκε η ανάκαμψη της VO_2 και ο μέσος χρόνος απόκρισης (MXA) της VO_2 στην έναρξη της άσκησης. Επίσης μελετήθηκε η οξυγόνωση των έξω μηριαίων μυών κατά τη διάρκεια της άσκησης και της ανάκαμψης με την μέθοδο NIRS. Δείχθηκε ότι η ανάκαμψη της VO_2 και ο MXA και ήταν παρατεταμένοι στους ασθενείς και σχετίζονταν αντίστροφα με την τιμή της VO_2 peak. Επίσης η

οξυγόνωση των περιφερικών μυών, όπως εκτιμήθηκε με το NIRS ήταν παθολογική στους ασθενείς [132].

Επίσης, η κινητική του οξυγόνου και η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας, χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της επίδρασης άσκησης σε υπομέγιστη δοκιμασία κοπώσεως. Δείχθηκε ότι μετά από άσκηση η κινητική των παραμέτρων αυτών είναι βελτιωμένη σε διάφορα επίπεδα έργου [133].

Σε άλλη μελέτη, οι Kemps και συνεργάτες, παρατήρησαν ότι η σταθερά χρόνου της VO_2 στην ανάκαμψη μετά από υπομέγιστη δοκιμασία έργου, φαίνεται ότι είναι ένας αξιόπιστος δείκτης αξιολόγησης των επιδράσεων της άσκησης σε ασθενείς με ΧΚΑ, καθώς δεν εξαρτάται από την προσπάθεια του ασθενούς (effort independent exercise variable) [134]. Επίσης ο ίδιος ερευνητής, μελέτησε την κινητική του οξυγόνου στην ανάκαμψη και την καρδιακή παροχή στο ίδιο χρονικό διάστημα, μετά από υπομέγιστη ΚΑΔΚ, σταθερού έργου, σε ασθενείς με ΧΚΑ, διαπιστώνοντας βραδύτερη ανάκαμψη των παραμέτρων αυτών, σε σχέση, με τους υγιείς [110].

Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη, η προγνωστική αξία ενός σημαντικού δείκτη της ανάκαμψης, του HRR, στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης, φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από το επίπεδο της άσκησης στην οποία υποβάλλεται ο ασθενής με ΧΚΑ [135].

4. Προγράμματα αποκατάστασης στην καρδιακή ανεπάρκεια

Σημαντική επιδίωξη στην θεραπευτική προσέγγιση της ΧΚΑ είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Η δυνατότητα αυτοεξυπηρέτησης, της επίτευξης των απλών καθημερινών εργασιών και δραστηριοτήτων και κατά συνέπεια της ικανότητας για άσκηση σχετίζονται άμεσα με την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών. Παρά την επιτευχθείσα πρόοδο στο επίπεδο της φαρμακευτικής αγωγής, την κλινική εικόνα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια εξακολουθούν να χαρακτηρίζουν συμπτώματα σχετιζόμενα με τη φυσική δραστηριότητα, όπως δύσπνοια και μυϊκή αδυναμία, καθώς και περιορισμένη ικανότητα για άσκηση με συνέπεια τη μη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Το θεραπευτικό ενδιαφέρον, τις τελευταίες δεκαετίες, επικεντρώθηκε στην περιφέρεια και ειδικότερα στην παθολογία του σκελετικού μυός [54], για την ερμηνεία των συμπτωμάτων αυτών, και στην άσκηση για τη βελτίωσή τους.

Έχει δειχθεί ότι η άσκηση επάγει πολλαπλές ευεργετικές επιδράσεις στους ασθενείς με ΧΚΑ, καθώς βελτιώνει το αιμοδυναμικό προφίλ, τη λειτουργική ικανότητα, αλλά και την επιβίωση [136-137]. Η άσκηση συντείνει στην αύξηση της καρδιακής παροχής ηρεμίας και της ροής του αίματος στους σκελετικούς μυς στην ΧΚΑ, με συνέπεια τη βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών αυτών [138]. Η λειτουργική ικανότητα των ασθενών, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την αύξηση

της μέγιστης επιτευχθείσας πρόσληψης του οξυγόνου (VO_2peak) καθώς και με την αύξηση του χρόνου άσκησης, βελτιώνεται σημαντικά με συνακόλουθη ελάττωση των περιοριστικών συμπτωμάτων της δύσπνοιας και της μυϊκής αδυναμίας [136]. Επίσης βελτιώνεται σημαντικά η ικανότητα για υπομέγιστη άσκηση, η οποία είναι ουσιαστική για την ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς οι περισσότερες δραστηριότητες της καθημερινότητας συμβαίνουν σε υπομέγιστο έργο, κάτω από το επίπεδο του αναερόβιου ουδού [139]. Παράλληλα μελέτες δείχνουν ότι η συμμετοχή σε προγράμματα αποκατάστασης έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο επίπεδο ζωής των ασθενών αυτών, όπως αυτό αναδεικνύεται από ειδικά ερωτηματολόγια αξιολόγησης [140].

Επιπλέον οι ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης, φαίνεται ότι ανακόπτουν μια σειρά παθοφυσιολογικών διαταραχών, που οδηγούν στην εκδήλωση και στην εξέλιξη του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα, με τη συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης παρατηρείται μείωση του αυξημένου τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (γεγονός που αποτυπώνεται με χαμηλότερες σφύξεις ηρεμίας και καλύτερη ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας μετά την άσκηση) με αποτέλεσμα την αναστροφή της αυτόνομης δυσλειτουργίας, χαρακτηριστικό της καρδιακής ανεπάρκειας [141]. Βελτίωση παρουσιάζει επίσης η ενδοθηλιακή λειτουργία και η μικροκυκλοφορία των ασθενών αυτών, γεγονός που έχει συνδεθεί με χαμηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα [142]. Ένας ακόμα σημαντικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που χαρακτηρίζει την ΧΚΑ, είναι η παθολογική ενεργοποίηση του συστήματος αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η άσκηση προκαλεί ελάττωση της ενεργοποίησης του νευροορμονικού συστήματος, μειώνοντας τα επίπεδα αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, την υπέρμετρη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών ($\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-6) στον ορό και στο σκελετικό μυ [143].

Παλαιότερα η ενδεδειγμένη οδηγία για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν η αποφυγή της άσκησης. Σήμερα, όμως, μετά από τη διαπίστωση των πολλαπλών ευεργετικών επιδράσεών της, οι ασθενείς ενθαρρύνονται να ασκούνται και να συμμετέχουν σε προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής και της αμερικάνικης καρδιολογικής εταιρείας, υπάρχει πλέον η σύσταση, με υψηλό βαθμό ένδειξης για άσκηση και συμμετοχή σε προγράμματα αποκατάστασης [1-2]. Έχουν εφαρμοστεί διάφοροι τύποι άσκησης στα πλαίσια των προγραμμάτων αυτών από τους οποίους ο καθιερωμένος και ευρύτερα χρησιμοποιούμενος είναι αυτός της αερόβιας συνεχούς τύπου άσκησης [144]. Η διαλειμματικού τύπου υψηλής έντασης άσκησης είναι ένας εναλλακτικός τρόπος αερόβιας άσκησης, που εφαρμόζεται ολοένα και περισσότερο τελευταία. Η διαλειμματική άσκηση, που συνίσταται σε διαστήματα ηρεμίας, που παρεμβάλλονται ανάμεσα στις περιόδους άσκησης υψηλής έντασης [145], φαίνεται να προσδίδει μεγαλύτερα οφέλη τόσο όσον αφορά την αερόβια ικανότητα όσο και την

ανάστροφη της αναδιαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας, τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου και την οξειδωτική ικανότητα των μιτοχονδρίων, ακόμα και σε ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας [146]. Πρόσφατες, επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι οι ισοτονικές ασκήσεις ενδυνάμωσης τόσο των περιφερικών σκελετικών μυών όσο και των αναπνευστικών μυών βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ και φαίνεται να κερδίζουν έδαφος στο χώρο της αποκατάστασης των συγκεκριμένων ασθενών [147-148]. Αξιολογώντας το ρόλο της περιφέρειας στην καρδιακή ανεπάρκεια η προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης στα προγράμματα αποκατάστασης φαίνεται ότι προσφέρει περισσότερα ευεργετικά οφέλη. Ειδικότερα σε μελέτες φαίνεται ότι ο συνδυασμός μυϊκής ενδυνάμωσης στην αερόβια άσκηση, έχει ευνοϊκή επίδραση στην αερόβια ικανότητα, στην μυϊκή ισχύ, στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στην ποιότητα ζωής. Επιπλέον η συμμετοχή σε προγράμματα αποκατάστασης, που περιλαμβάνουν συνδυασμό μυϊκής ενδυνάμωσης με διαλειμματικού τύπου άσκηση εκτός από την μυϊκή ισχύ και την αερόβια ικανότητα, βελτιώνουν την αγγειοδραστικότητα [148-149].

Τέλος η εφαρμογή ενός νέου τρόπου άσκησης, του ηλεκτρομυϊκού ερεθισμού, θα μπορούσε να αποτελέσει ασφαλή εναλλακτική επιλογή σε ομάδα βαρέως πασχόντων ασθενών που δεν δύνανται να ασκηθούν συμβατικά με ευεργετικές επιδράσεις στη λειτουργική τους κατάσταση. Ο ηλεκτρομυϊκός ερεθισμός χρησιμοποιεί την εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος με σκοπό την ενεργοποίηση του σκελετικού μυός και την πρόκληση μυϊκής σύσπασης. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η εκγύμναση των μυών χωρίς να προϋποτίθεται η ενεργητική κίνηση των μελών του σώματος [150].

V. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Υπόθεση

- Οι παράμετροι της μέγιστης ΚΑΔΚ παρουσιάζουν καλή συσχέτιση με την βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας.
- Η κινητική του οξυγόνου στην ανάκαμψη (Recovery) μετά από μέγιστη ή υπομέγιστη άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται με τη βαρύτητα της νόσου.
- Η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας στο 1ο λεπτό της ανάκαμψης από μέγιστη άσκηση είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας.

1. Υποθέσαμε ότι και οι υπόλοιπες αναπνευστικές παράμετροι της ΚΑΔΚ, όταν μελετηθούν στην ανάκαμψη, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, θα συνδέονται με την βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου.

- Τα προγράμματα αποκατάστασης φαίνεται να αναστρέφουν την παρούσα στην καρδιακή ανεπάρκεια μυϊκή ατροφία, να ελαττώνουν την παραγωγή κυτταροκινών και να βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών και την ποιότητα ζωής τους.
- Η κινητική του οξυγόνου στην ανάκαμψη και η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας στο 1ο λεπτό της ανάκαμψης φαίνεται ότι βελτιώνονται μετά από την συμμετοχή των ασθενών σε προγράμματα αποκατάστασης.

2. Υποθέσαμε ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης θα επεκτείνονται και σε άλλες αναπνευστικές παραμέτρους της πρώιμης ανάκαμψης, μετά από μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

B. Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι να μελετήσουμε την πρώιμη ανάκαμψη μετά από μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Ειδικότερα:

- Η συσχέτιση των αναπνευστικών παραμέτρων της πρώιμης ανάκαμψης που με παραμέτρους βαρύτητας και την πρόγνωση της νόσου.
- Η μελέτη της επίδρασης προγράμματος αποκατάστασης, διαλειμματικής άσκησης, σε αναπνευστικές παραμέτρους κατά την πρώιμη ανάκαμψη, σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Γ. Μελέτη παραμέτρων της ανάκαμψης σε σχέση με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας

1. Υλικό και Μεθοδολογία

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 90 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (68 άνδρες /22 γυναίκες) σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, κλινικά σταθεροί για τουλάχιστον 1 μήνα, που παραπέμφθηκαν στο εργαστήριο μας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν FEV1/FVC>74 ώστε να αποκλειστούν οι ασθενείς με σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών.

Οι ασθενείς προέρχονταν από το ιατρείο χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας της Θεραπευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Παραπέμφθηκαν στο Εργοσπιρομετρικό Εργαστήριο του Ευγενίδειου Νοσοκομείου, της Μονάδας Νοσημάτων Θώρακος, της Α Κλινικής Εντατικής Θεραπείας, για έλεγχο με μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) στα πλαίσια εκτίμησης της πορείας της νόσου τους και της ανταπόκρισης τους στη θεραπευτική αγωγή.

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας τέθηκε ύστερα από λεπτομερή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος περιλάμβανε εξετάσεις αίματος, ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας 12 απαγωγών, ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα καρδιάς, δεξιό καθετηριασμό καρδιάς, ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία. Σε όσους υπήρχε η κλινική ένδειξη γινόταν στεφανιογραφία και βιοψία του μυοκαρδίου. Οι εξετάσεις αυτές έγιναν στο αιμοδυναμικό εργαστήριο της Θεραπευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Οι ασθενείς δεν είχαν υποστεί πρόσφατα έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν παρουσίαζαν ενεργό ισχαιμία ή αναπνευστική ανεπάρκεια και δεν εμφάνιζαν κάποιο πρόβλημα που να εμποδίζει την εκτέλεση της δοκιμασίας κοπώσεως (βαριά νευρομυϊκά ή ορθοπεδικά νοσήματα, συμπτωματική αποφρακτική αρτηριοπάθεια κάτω άκρων). Οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρίας Θώρακα για την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως [151].

Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 49 ± 13 έτη και ο δείκτης μάζας σώματος 27.8 ± 4.2 kg/m². 37 ασθενείς ανήκαν στην κατηγορία I κατά NYHA, 43 στην κατηγορία II και 8 στην κατηγορία III. Η μέση τιμή του κλάσματος εξωθήσεως της (ΑΡ) κοιλίας ήταν 37 ± 11 % (πίνακας 5).

Πίνακας 5. Βασικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών κατά την ένταξή τους στη μελέτη

	Όλοι οι ασθενείς
Ηλικία, έτη	49±13
Άνδρες/Γυναίκες	68/22
Body mass index (BMI), kg/m ²	27.8±4.2
Ταξινόμηση κατά NYHA	
I	38
II	43
III	9
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF), %	37±11
Weber A/ B/ C/ D	83/ 52/ 75/ 9
Αίτια ΧΚΑ	
Μυοκαρδιοπάθεια	
Διατατική	64
Ισχαιμική	20
Άλλη	6
Φαρμακευτική αγωγή	%
A-MEA	82
B-αναστολείς	77
Διουρητικά	80
Σπιρονολακτόνη	61
Διγοξίνη	36
Νιτρώδη	11
Αμιωδαρόνη	51

Μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή αριθμός παρατηρήσεων

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, NYHA: Ταξινόμηση ασθενών κατά New York Heart Association functional class, LVEF: Κλάσμα εξώθησεως της αριστερά κοιλίας, ΧΚΑ: Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, A-MEA: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

Η αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν η διατατική μυοκαρδιοπάθεια σε 64 ασθενείς, η ισχαιμική νόσος σε 20 ασθενείς και άλλα αίτια (π.χ. η βαλβιδοπάθεια) σε 6 ασθενείς.

Οι ασθενείς βρίσκονταν σε σταθερή κλινική κατάσταση και ήσαν υπό θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (82%), διουρητικά (80%), διγοξίνη (36%), νιτρώδη (11%), αποκλειστές β-υποδοχέων (76,6%), αμιωδαρόνη (51%), ανταγωνιστές αλδοστερόνης (61%).

2. Υπολογισμός κλάσματος εξώθησεως

Για του υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (LVEF), οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία. Σε όσους ασθενείς δεν πραγματοποιήθηκε κοιλιογραφία, το κλάσμα εξώθησης υπολογίστηκε με υπερηχογράφημα καρδιάς, με τη μέθοδο Simpsons' (biplane).

3. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης τουλάχιστον τρεις ώρες μετά τη λήψη του τελευταίου γεύματος. Η δοκιμασία έγινε σε κυλιόμενο τάπητα (Marquette Electronics 2000) ή σε ηλεκτρομαγνητικό κυκλοοργόμετρο (Cateye Ergociser, EC1600; Tokyo, Japan). Το πρωτόκολλο άσκησης που χρησιμοποιήθηκε, όσον αφορά τον κυλιόμενο τάπητα, ήταν το Bruce ramp ή το τροποποιημένο πρωτόκολλο Naughton, ανάλογα με την φυσική δραστηριότητα του εξεταζόμενου, με στόχο η διάρκεια της άσκησης να κυμαίνεται από 8 έως 12 λεπτά. Το πρωτόκολλο άσκησης, όσον αφορά το ηλεκτρομαγνητικό κυκλοοργόμετρο βασίστηκε σε αύξηση έργου ανά λεπτό, όπως αυτή εκτιμάται από την εξίσωση του Hansen et al. [152], για να επιτευχθεί η ιδανική διάρκεια δοκιμασία κοπώσεως 8-12 λεπτά σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Θώρακος [151]. Ο χρόνος αυτός αρκεί για τη συλλογή όλων των στοιχείων, ώστε να εκτιμηθεί ο αναερόβιος ουδός και η κατανάλωση οξυγόνου στο μέγιστο της άσκησης (VO_2peak). Το μέγιστο έργο στην άσκηση με κυκλοοργόμετρο, ορίστηκε ως το υψηλότερο επίπεδο έργου, που επιτεύχθηκε σε συχνότητα περιστροφής των πεταλιών, όχι μικρότερη των 50 rpm για 30 sec.

Υπήρχε συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση με τη χρήση του συστήματος MAX1 (Marquette Electronics) και κάθε λεπτό γινόταν καταγραφή του ΗΚΓφήματος. Γινόταν μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν την κόπωση με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο και επαναλαμβανόταν η μέτρηση κάθε 2 λεπτά κατά τη διάρκεια της κόπωσης και της φάσης της ανάκαμψης. Ένα παλμικό οξύμετρο χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση του κορεσμού οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης, το οποίο συνδεόταν με τον δείκτη του αριστερού χεριού του εξεταζόμενου. Οι ασθενείς ενθαρρύνονταν συνεχώς από το γιατρό να ασκηθούν μέχρι εξαντλήσεως. Η δοκιμασία τελείωνε όταν ο εξεταζόμενος δεν μπορούσε να ασκηθεί άλλο, λόγω δύσπνοιας ή λόγω μυϊκής κόπωσης. Η εμφάνιση αισθήματος ζάλης, προκάρδιου άλγους, σοβαρής αρρυθμίας, η σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης (>20 mmHg), η υπερβολική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (συστολική πίεση >250 mmHg ή διαστολική

πίεση >115 mmHg) και η τεχνική αδυναμία παρακολούθησης του ΗΚΓ επέβαλαν τη διακοπή της κόπωσης.

Σε όλη τη διάρκεια της κόπωσης οι ασθενείς ανέπνεαν μέσω επιστομίου που συνδεόταν με βαλβίδα τριπλού αυλού με τον πνευμοταχογράφο, ενώ η μύτη ήταν αποφραγμένη με ένα ρινοπίεστρο. Καθημερινά γινόταν βαθμονόμηση του πνευμοταχογράφου με τη δίοδο γνωστού όγκου αέρα, χρησιμοποιώντας σταθερή σύριγγα όγκου 3 λίτρων. Καταγραφόταν, αναπνοή προς αναπνοή, η κατανάλωση οξυγόνου (VO_2), η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2) και η ροή αέρα (V_E) με το σύστημα πνευμονικών και μεταβολικών δοκιμασιών Vmax 229 της Sormedics. Για την καταγραφή αυτή χρησιμοποιήθηκαν ταχέως αποκρινόμενοι αναλυτές οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα στους οποίους γινόταν βαθμονόμηση πριν από κάθε δοκιμασία με τη χρήση μείγματος αερίων γνωστής συγκέντρωσης.

Οι μετρήσεις των παραμέτρων έγιναν πριν την έναρξη της κόπωσης και για χρονικό διάστημα δύο λεπτών, κατά τη διάρκεια της κόπωσης και σε καθιστή θέση στη φάση της ανάκαμψης για χρονική περίοδο 5 λεπτών. Υπολογίσθηκαν η κατανάλωση οξυγόνου ηρεμίας (baseline VO_2) ως ο μέσος όρος της κατανάλωσης οξυγόνου για 2 λεπτά πριν την έναρξη της άσκησης, ενώ οι μέγιστες τιμές της πρόσληψης οξυγόνου (VO_2 peak), της αποβολής διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2), το πηλίκο ανταλλαγής αερίων ($\text{RER} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$) κατά την άσκηση, υπολογίσθηκαν ως ο μέσος όρος των μετρήσεων τα τελευταία 20 δευτερόλεπτα πριν τη διακοπή της κόπωσης.

3.1 Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO_2 peak)

Κατά τη διάρκεια της αυξανόμενου έργου άσκησης η πρόσληψη οξυγόνου καθορίζεται από την κυτταρική κατανάλωση οξυγόνου και από την απόδοση και μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς. Από την εξίσωση του Fick προκύπτει ότι:

$\text{VO}_2 = \text{HR} \times \text{SV} \times [\text{C}(\text{A}-\text{V})\text{O}_2]$ όπου HR=καρδιακή συχνότητα, SV=όγκος παλμού,

$\text{C}(\text{A}-\text{V})\text{O}_2$ =αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου.

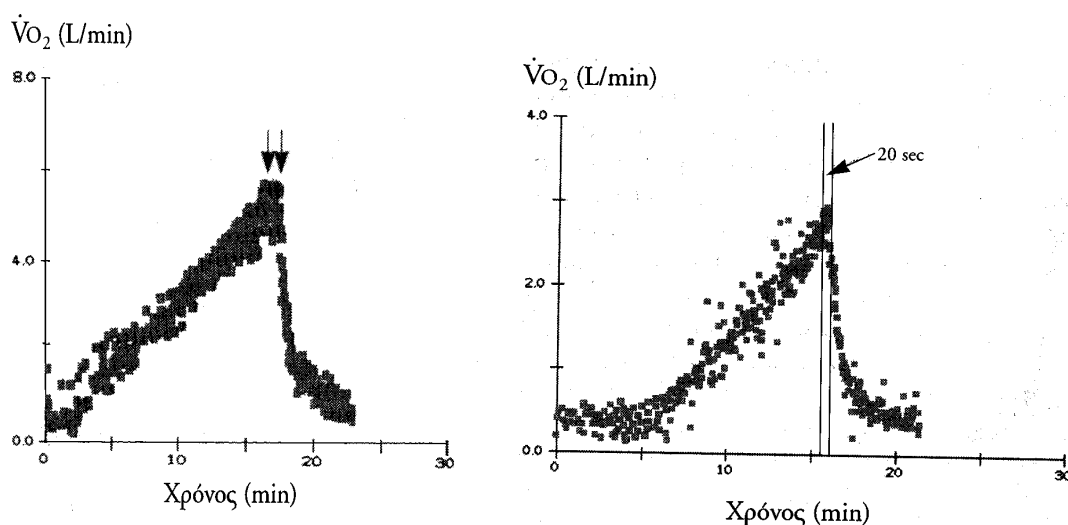
Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν την πρόσληψη οξυγόνου:

- Η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στο αίμα [επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb), καμπύλη κορεσμού Hb- O_2)
- Η καρδιακή λειτουργία [καρδιακή συχνότητα (HR), όγκος παλμού (SV)]
- Η κατανομή της αιματικής ροής στους περιφερικούς ιστούς
- Η άντληση οξυγόνου από τους ιστούς (τριχοειδική πυκνότητα, μιτοχονδριακή πυκνότητα και λειτουργία, καταλληλότητα της άρδευσης και της ιστικής διάχυσης)

Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου αποτελεί την αντικειμενική μέτρηση της ικανότητας για άσκηση και είναι ο καλύτερος δείκτης αερόβιας ικανότητας αντανακλώντας το μέγιστο επιτευχθέν επίπεδο οξειδωτικού μεταβολισμού των μεγαλύτερων μυϊκών ομάδων. Η $\dot{V}O_{2max}$ επιτυγχάνεται όταν η κατανάλωση οξυγόνου κατά την άσκηση φτάσει σε ένα επίπεδο (plateau) και δεν αυξάνει περαιτέρω παρά την αύξηση του έργου που παράγει ο ασθενής. Στην καθημερινή κλινική πρακτική και ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΚΑ, σε απουσία διακριτού plateau, η υψηλότερο $\dot{V}O_2$ που στην πραγματικότητα επιτυγχάνεται στη δοκιμασία ορίζεται πιο σωστά ως $\dot{V}O_{2peak}$. Ως $\dot{V}O_{2peak}$ ορίζεται ο μέσος όρος της κατανάλωσης οξυγόνου στα τελευταία 20 δευτερόλεπτα της άσκησης (Σχήμα 19). Οι δύο αυτοί όροι χρησιμοποιούνται πλέον ως συνώνυμοι στην κλινική πράξη.

Είναι πολύ σημαντικό να υπογραμμισθεί ότι η $\dot{V}O_{2peak}$ μπορεί να επηρεασθεί από διάφορους παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε εσφαλμένη εκτίμηση της αερόβιας ικανότητας. Η $\dot{V}O_2$ peak επηρεάζεται από το φύλο, από την ηλικία, από το σωματικό βάρος, από το ύψος, από την αθλητική δραστηριότητα, από ψυχολογικούς παράγοντες (κίνητρο για την επίτευξη της μέγιστης προσπάθειας) και μεθοδολογικούς παράγοντες (είδος πρωτοκόλλου άσκησης/ κυκλοεργόμετρο ή τάπητας). Για το λόγο αυτό στην αξιολόγηση της $\dot{V}O_2$ peak πρέπει πάντα να συνυπολογίζονται και οι παραπάνω παράγοντες.

Στη μελέτη μας, η προβλεπόμενη τιμή της $\dot{V}O_2$ peak ($\dot{V}O_2$ peak % predicted) υπολογίσθηκε με την εξίσωση του Hansen και των συνεργατών με βάση την ηλικία, το φύλο, το βάρος και το ύψος [152]. Κατά Hansen : Βάρος* $[50.75 - (0.372 * \text{Ηλικία})]$ σε άντρες και σε γυναίκες (Βάρος + 43) * $[22.78 - (0.17 * \text{Ηλικία})]$. Συμβατική κατηγοριοποίηση για τις επί τοις % προβλεπόμενες τιμές της $\dot{V}O_2$ peak είναι: >80% φυσιολογικό, 79-71% ήπια μείωση, 70%-51% μέτρια μείωση και <50% σοβαρή μείωση.



Σχήμα 19. Υπολογισμός της μέγιστης επιτευχθείσας κατανάλωσης οξυγόνου ($\dot{V}O_2$ peak)

3.2 Αναερόβιος ουδός

Ο αερόβιος και ο αναερόβιος μεταβολισμός είναι δύο διαδικασίες που συνυπάρχουν δυναμικά από την αρχή της άσκησης. Ο αναερόβιος ουδός (AT) είναι η τιμή της πρόσληψης οξυγόνου που επισημαίνει την μετάβαση από τη φάση της άσκησης, στην οποία παρατηρείται μικρή συμμετοχή της αναερόβιας γλυκόλυσης και άρα μικρή αλλαγή στην συγκέντρωση του αρτηριακού γαλακτικού οξέος, σε φάση στην οποία παρατηρείται μετάβαση σε αναερόβιο κυρίως μεταβολισμό και αύξηση στην συγκέντρωση του γαλακτικού (επίσης γνωστό ως ουδός του γαλακτικού). Εκφράζεται είτε ως απόλυτη τιμή, είτε ως ποσοστό της μέγιστης προβλεπόμενης (για το φύλο, ύψος, βάρος και ηλικία) πρόσληψης οξυγόνου.

Για τον εντοπισμό της κατανάλωσης του οξυγόνου στον ουδό αναερόβιου μεταβολισμού (AT) χρησιμοποιήθηκαν τρεις μέθοδοι που βασίζονται στην ανταλλαγή των αερίων από το αναπνευστικό σύστημα. Ο πιο γνωστός και αξιόπιστος μη επεμβατικός τρόπος υπολογισμού του VO_2AT είναι η σχεδίαση της VCO_2 ως προς την VO_2 σε άσκηση αυξανόμενου έργου (μέθοδος V-slope).

Μετά από 2 λεπτά περίπου από την έναρξη της άσκησης και ενώ οι αποθήκες του CO_2 αυξάνουν, η σχέση $\text{VCO}_2\text{-VO}_2$ αποκτά μία κλίση περίπου 1. Αυτή η πρώτη (S1) κλίση αντικατοπτρίζει την χρησιμοποίηση υδατανθράκων ως το κύριο μεταβολικό υπόστρωμα. Όταν το γαλακτικό οξύ αρχίζει να αθροίζεται, η σχέση $\text{VCO}_2\text{-VO}_2$ αποκτά πιο απότομη κλίση (S2) (Σχήμα 20) λόγω της περίσσειας CO_2 που παράγεται από την εξουδετέρωση του γαλακτικού από τα διττανθρακικά. Συνήθως, όταν η άσκηση αυξανόμενου έργου έχει ιδανική διάρκεια (8-12) το σημείο καμπής μπορεί εύκολα να αναγνωριστεί, εφαρμόζοντας 2 ευθείες γραμμές στο διάγραμμα $\text{VCO}_2\text{-VO}_2$ (Σχήμα 20)[64]. Επίσης, η V-slope τεχνική φαίνεται να πλεονεκτεί από τις υπόλοιπες μη επεμβατικές τεχνικές επειδή εξαρτάται μόνο από τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση του pH από τα διττανθρακικά και όχι από την ευαισθησία των χημειούποδοχέων του αναπνευστικού.

Μία άλλη μέθοδος χρησιμοποιεί τα διαγράμματα των αναπνευστικών ισοδυνάμων ($\text{V}_\text{E}/\text{VO}_2$ και $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$) και των τελοεκπνευστικών πιέσεων ($\text{P}_{\text{ET}}\text{O}_2$ και $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$) ως προς το χρόνο, το έργο, ή το VO_2 . Το VO_2AT σηματοδοτεί την έναρξη του υπεραερισμού ως προς την πρόσληψη οξυγόνου. Άρα το $\text{V}_\text{E}/\text{VO}_2$ και το $\text{P}_{\text{ET}}\text{O}_2$ αναμένονται να παρουσιάσουν συστηματική αύξηση, μετά απ' αυτό το σημείο. Ταυτόχρονα, επειδή ο αερισμός συνδέεται πάντα με την κατανάλωση διοξειδίου, οι παράμετροι $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ και $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ παραμένουν σταθεροί. Η αναγνώριση του σημείου καμπής $\text{V}_\text{E}/\text{VO}_2$ ή $\text{P}_{\text{ET}}\text{O}_2$ ενώ το $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ και $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ παραμένουν σταθερά, είναι γνωστή ως διπλά κριτήρια για τον καθορισμό του VO_2AT [62]. Ο καθορισμός του VO_2AT πρέπει να γίνεται πάντα από έμπειρο παρατηρητή. Ο αυτόματος καθορισμός του VO_2AT μέσω του λογισμικού των προγραμμάτων των

ηλεκτρονικών υπολογιστών είναι αρκετά αξιόπιστος αλλά πάντα θέλει έλεγχο από έμπειρο παρατηρητή και συναξιολόγηση και των τριών τεχνικών για αποφυγή λαθών.

Οι μονάδες μέτρησης του VO_2AT όπως και της κατανάλωσης οξυγόνου είναι l/min ή ml/kg/min. Τιμές αναφοράς για το VO_2AT μπορούν να υπολογισθούν από δημοσιευμένους αλγορίθμους .

Το VO_2AT πρέπει να ερμηνεύεται ως προς το προβλεπόμενο VO_2max

VO_2AT % προβλεπόμενου VO_2max	Ερμηνεία
80-60	Αθλητές
60-50	Καθιστική ζωή
50-40	Κακή φυσική κατάσταση
<40	Νόσος

Τιμές VO_2AT μικρότερες από 40% του προβλεπομένου VO_2max σημαίνουν κάποιο σοβαρό παθολογικό πρόβλημα (καρδιολογικό, αναπνευστικό, μυϊκό), έτσι έχει μικρή διαφοροδιαγνωστική αξία. Παίζει όμως σημαντικό ρόλο στη συνταγογράφηση άσκησης και την εκτίμηση της αερόβιας ικανότητας, καθώς εκφράζει το ανώτερο όριο της άσκησης που μπορεί να επιτευχθεί σχεδόν εξ ολοκλήρου αερόβια (άρα πρακτικά όλες τις δραστηριότητες της καθημερινότητας). Η βελτίωση της παραμέτρου αυτής ύστερα από φαρμακευτική, χειρουργική ή προπονητική αγωγή είναι σημαντική για την ποιότητα ζωής των ασθενών γιατί η εμφάνιση αναερόβιου ουδού αντιστοιχεί και σε έναρξη μυϊκού κάματος. Επίσης ο καθορισμός της είναι ανεξάρτητος από την προσπάθεια του ασθενούς, έτσι είναι μια υπομέγιστη παράμετρος χρήσιμη στην κλινική πράξη, αν και δεν έχει κατοχυρωθεί πλήρως.

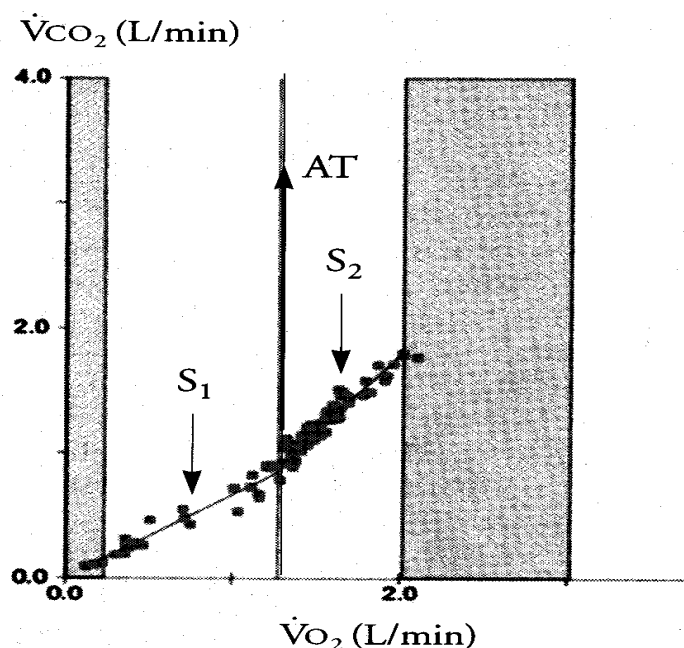
3.3 Αναπνευστική απόκριση κατά την άσκηση (κλίση V_E/V_{CO_2})

Ο κατά λεπτό αερισμός (V_E) παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με την παραγωγή CO_2 (V_{CO_2}) κατά τη διάρκεια της άσκησης και έως τον αναπνευστικό ουδό. Ο αναπνευστικός ουδός έπεται του αναερόβιου ουδού και συμβαίνει όταν πλέον η περίσσεια CO_2 δεν μπορεί να εξουδετερωθεί και πρέπει να γίνει αναπνευστική αντιρρόπηση. Η κλίση της γραμμικής αυτής συνάρτησης, μέσω μοντέλου γραμμικής συσχέτισεως του κατ' όγκον αερισμού ως προς την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα από την αρχή της άσκησης έως τον αναερόβιο ουδό όπου η σχέση είναι γραμμική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει την αναπνευστική απόκριση στην άσκηση [153].

Όσο πιο απότομη η κλίση τόσο λιγότερο αποδοτική είναι η αναπνοή, δηλαδή απαιτείται μεγαλύτερος αερισμός για την αποβολή του CO_2 .

Λόγω της γραμμικής συσχέτισης που εμφανίζει το $\dot{V}_E$ με την $\dot{V}CO_2$ μέχρι τον AT (σχήμα 20), η κλίση $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ μπορεί εύκολα να υπολογισθεί από μία γραμμική εξίσωση. Σε φυσιολογικά άτομα η κλίση αυτή έχει τιμές που κυμαίνονται μεταξύ 20 και 30.

Σε ασθενείς με ΧΚΑ, κυρίως λόγω υπεραερισμού με αύξηση του λόγου νεκρού χώρου/αναπνεόμενου όγκου (V_D/V_T) και διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, αυτή η κλίση είναι αυξημένη. Έχειδειχθεί ότι κλίση του $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2 > 34$ σχετίζεται με μείωση της καρδιακής παροχής και αύξηση της PCWP κατά την άσκηση και έχει αναδειχθεί, όπως αναφέρθηκε σε σημαντικό δείκτη βαρύτητας της ΧΚΑ και σε άριστο προγνωστικό δείκτη επιβίωσης [59].

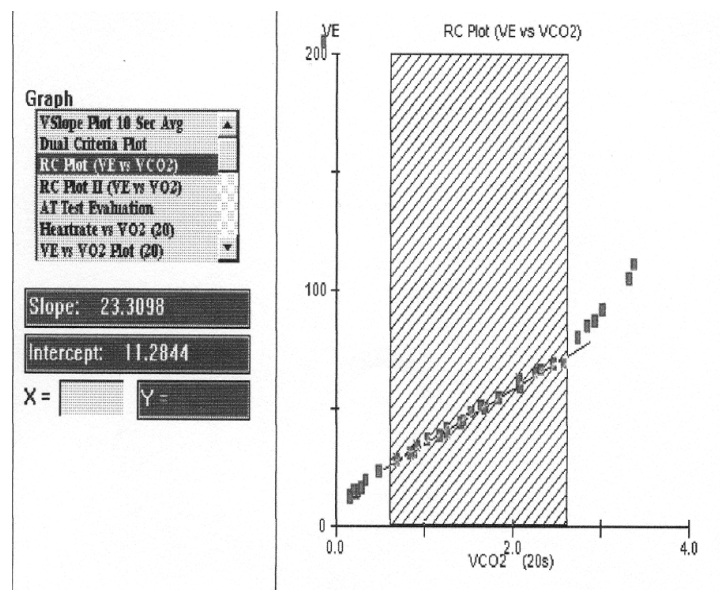


Σχήμα 20. Έντοπισμός του αναερόβιου ουδού μέσω της μεθόδου «V slope»

3.4 Μελέτη αναπνευστικών παραμέτρων κατά τη περίοδο της πρώιμης ανάκαμψης μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ.

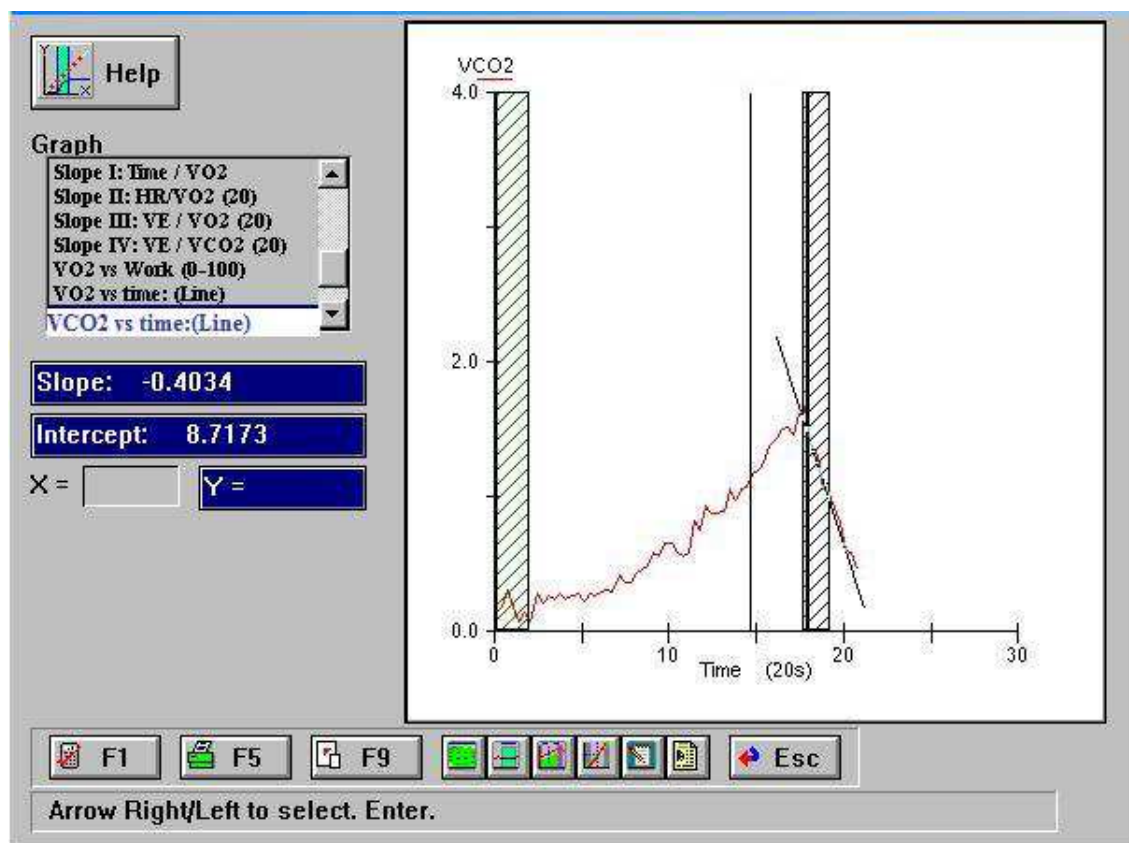
Προκειμένου να υπολογισθεί η κινητική του οξυγόνου στη φάση της ανάκαμψης μετρήθηκε η πρώτου βαθμού κλίση της μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου ($\dot{V}O_2/t$ -slope) στο πρώτο λεπτό της φάσης της ανάκαμψης με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού (Vmax 229, SensorMedics), όπως έχει διενεργηθεί και σε προηγούμενες μελέτες του εργαστηρίου μας [81,105,154-155]. Το πρώτο λεπτό επιλέχθηκε επειδή οι μετρήσεις σε αυτή την περίοδο αντανακλούν την αγγακτική φάση του χρέους του οξυγόνου κι έτσι μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε εξίσωση πρώτου βαθμού και όχι εκθετική.

Επίσης, με την ίδια διαδικασία υπολογίστηκε η πρώτου βαθμού κλίση της αποβολής διοξειδίου ($\text{VCO}_2/\text{t-slope}$, Σχήμα 22) και του κατά λεπτόν αερισμού ($\text{V}_\text{E}/\text{t-slope}$) κατά το πρώτο λεπτό της ανάκαμψης. Παράλληλα υπολογίστηκε και ο χρόνος υποδιπλασιασμού ($t_{1/2}$) των παραμέτρων αυτών στην ανάκαμψη. Δηλαδή ο χρόνος που απαιτείται ώστε η τιμή της παραμέτρου να λαμβάνει το μισό της τιμής, που είχε στο μέγιστο της κόπωσης. Είναι ένας επιπλέον δείκτης λειτουργικής επάρκειας του εξεταζομένου, που έχει χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κινητικής του οξυγόνου στην ανάκαμψη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [81,83].



Σχήμα 21. Υπολογισμός της κλίσεως του αναπνευστικού ισοδυνάμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα (κλίση $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$)

Οι αναπνευστικές παράμετροι της ανάκαμψης μελετήθηκαν σε σχέση με την βαρύτητα με βάση το VO_2peak και την κλίση $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$. Για το $\text{VO}_2\text{ peak}$, χρησιμοποιήθηκε η διάμεσος τιμή του δείγματος των ασθενών που καθορίστηκε στα 19 ml/kg/min. Επιπροσθέτως για την αξιολόγηση της βαρύτητας των ασθενών με βάση την κλίση του $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$, χρησιμοποιήθηκε η τιμή 34, που φαίνεται ότι διαφοροποιεί τους ασθενείς αυτούς ως προς την πρόγνωση [59]. Παράλληλα οι παράμετροι της ανάκαμψης εξετάστηκαν ως προς την βαρύτητα και με βάση το % του προβλεπομένου $\text{VO}_2\text{ peak}$, ως ακόμα πιο αντικειμενικός δείκτης της αερόβιας ικανότητας του εξεταζομένου, αφού συνεκτιμά το φύλο, την ηλικία και τον σωματότυπο του εξεταζομένου. Χρησιμοποιήθηκε η διάμεσος τιμή του δείγματος, η οποία υπολογίστηκε στο 63 % του προβλεπομένου $\text{VO}_2\text{ peak}$.



Σχήμα 22. Αξιολόγηση της κινητικής του αποβαλλομένου διοξειδίου κατά την ανάκαμψη της άσκησης μέσω της 1^ο βαθμού κλίσεως της VCO₂ (VCO₂/t-slope).

3.5 Στατιστική ανάλυση

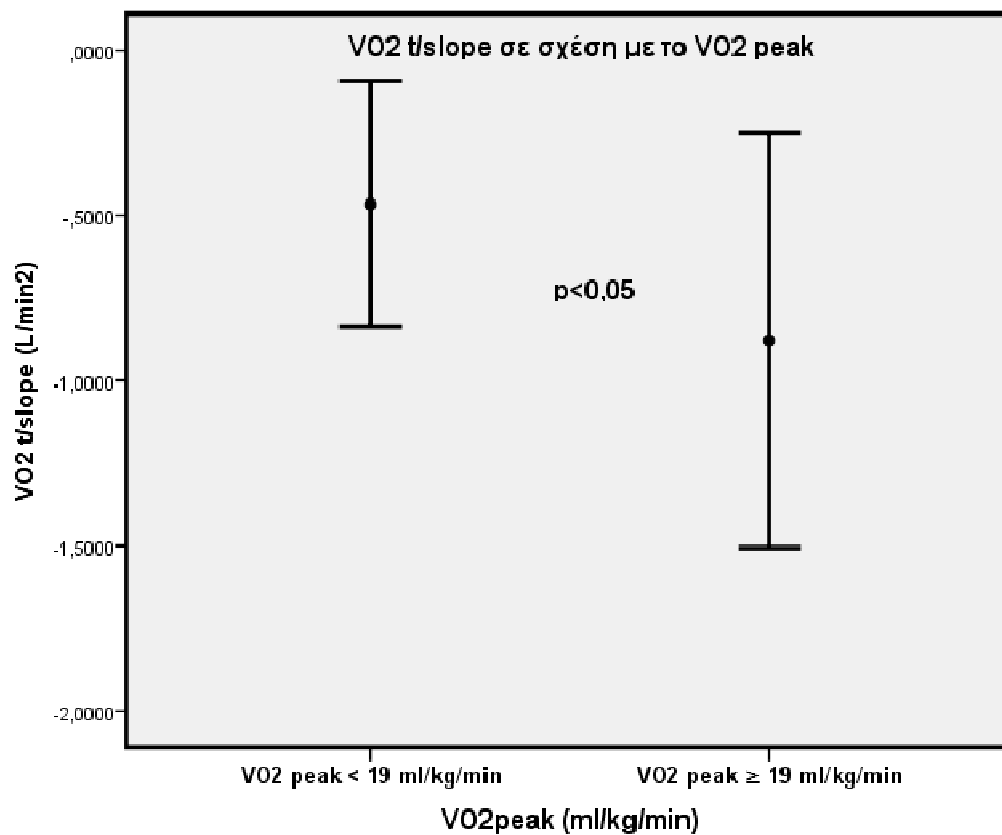
Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση. Η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς μεταξύ των μέσων τιμών συνεχών μεταβλητών των διαφορετικών ομάδων υπολογίστηκε με τη δοκιμασία t-test. Η δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς μεταξύ των τιμών κατηγορικών παραμέτρων. Για τον υπολογισμό των συσχετίσεων μεταξύ των παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε ο απλός συντελεστής συσχέτισης Pearson, αφού προηγήθηκε έλεγχος των μεταβλητών ως προς την κανονικότητα. Πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης (Linear regression analysis-stepwise). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν το $p < 0,05$. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν από το στατιστικό πακέτο SPSS, έκδοση 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL).

4. Αποτελέσματα

4.1 Οι αναπνευστικοί παράμετροι στην ανάκαμψη σε σχέση με την βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας.

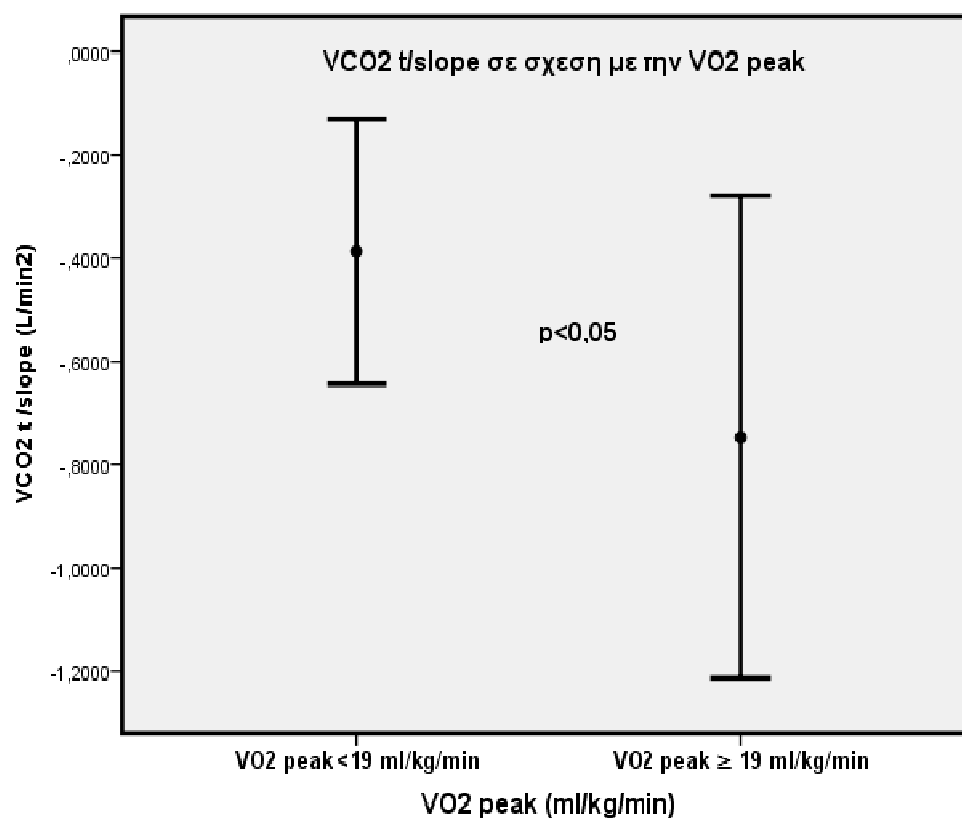
Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη βαρύτητα σύμφωνα με την κατανομή με βάση το VO_2 peak (διάμεσος τιμή 19,0ml/kg/min) και την κλίση V_E/VCO_2 (όριο η τιμή 34) παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά βραδύτερη μείωση στις $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ και $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ στην ανάκαμψη (Σχήματα 23-24-25-26). Η $V_E/\text{t-slope}$, παρουσιάζει καλύτερη κλίση (γρηγορότερη ανάκαμψη) με στατιστική σημαντικότητα στους λιγότερο επιβαρυσμένους ασθενείς με βάση το VO_2 peak (Πίνακας 6). Επίσης ο χρόνος υποδιπλασιασμού της VO_2 και της VCO_2 ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς με μικρότερη VO_2 peak και μεγαλύτερη κλίση V_E/VCO_2 . Ο αντίστοιχος χρόνος υποδιπλασιασμού στην ανάκαμψη για την VCO_2 , παρουσίασε στατιστική σημαντική μείωση στους ασθενείς μειωμένης βαρύτητας σε σχέση με την κλίση V_E/VCO_2 . Δηλαδή στους ασθενείς μειωμένης βαρύτητας παρατηρείται πιο γρήγορη μείωση (ανάκαμψη) των αναπνευστικών παραμέτρων.

Παράλληλα, οι παράμετροι της ανάκαμψης εξετάστηκαν και ως προς την βαρύτητα και με βάση το % του προβλεπομένου VO_2 peak, ως ακόμα πιο αντικειμενικός δείκτης της αερόβιας ικανότητας του εξεταζομένου, αφού συνεκτιμά το φύλο, την ηλικία και τον σωματότυπο του εξεταζομένου. Χρησιμοποιήθηκε η διάμεσος τιμή του δείγματος ως προς την % του προβλεπομένου VO_2 peak, η οποία υπολογίσθηκε στο 63 % του προβλεπομένου VO_2 peak. Κατά την ανάλυση διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0,05$) μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την πρώτη βαθμού κλίση στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης για τις παραμέτρους VO_2 , VCO_2 και V_E (Σχήματα 27-28-29). Δηλαδή οι ασθενείς με υψηλότερη τιμή του % του προβλεπομένου VO_2 peak, παρουσίαζαν ταχύτερη μείωση των ως άνω παραμέτρων στην πρώιμη ανάκαμψη. Διαπιστώθηκε επίσης μικρότερος χρόνος υποδιπλασιασμού ($t \frac{1}{2}$) για τις VO_2 και VCO_2 με στατιστική σημαντικότητα ($p<0,05$) (Πίνακας 7).



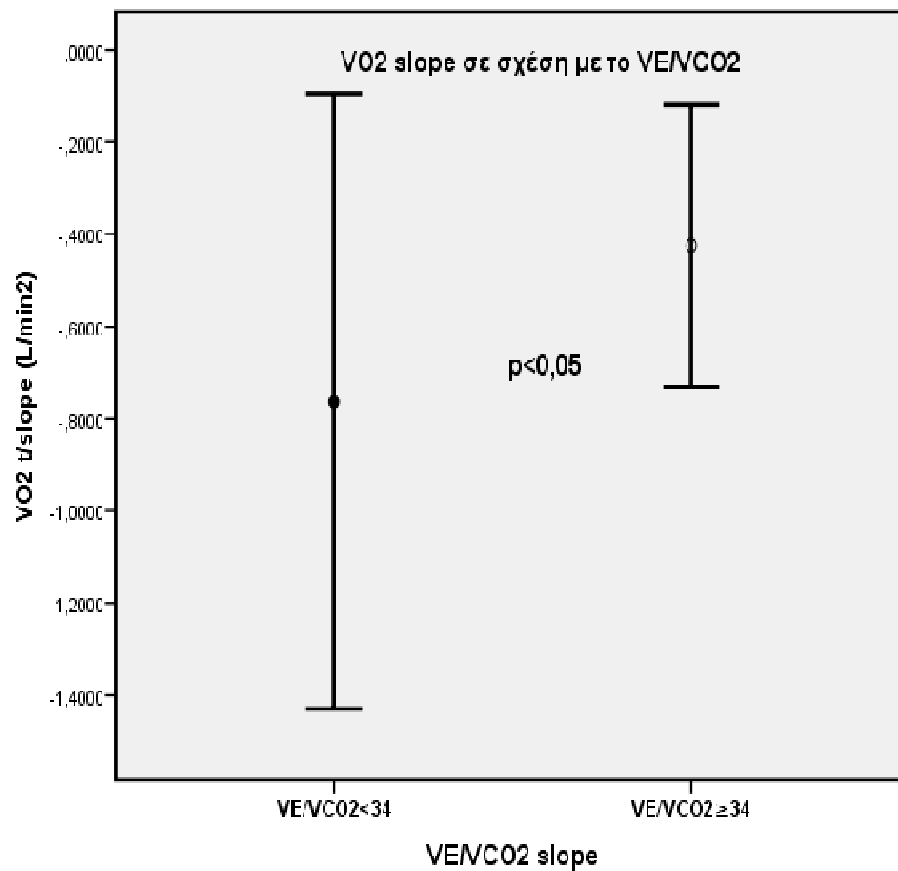
Σχήμα 23. VO₂/t-slope σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση την VO₂ peak.

Το διάγραμμα παριστά μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (means ± SD)

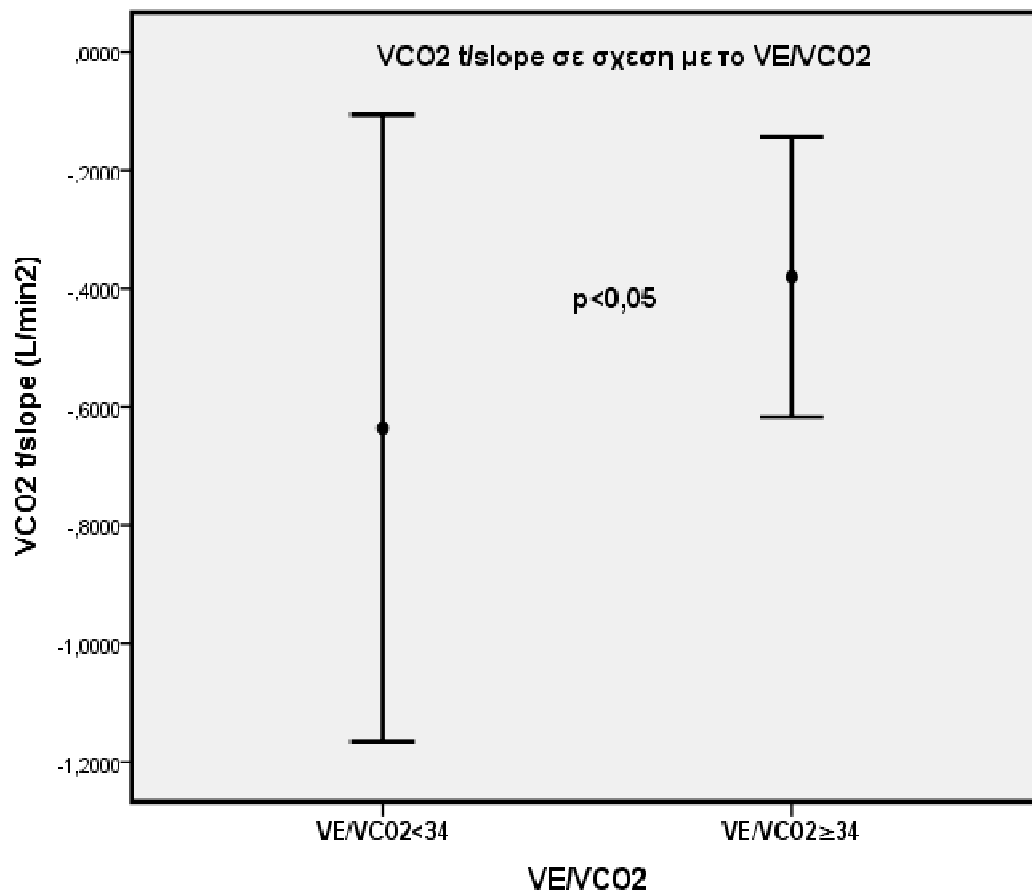


Σχήμα 24. VCO₂/t-slope σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση την VO₂ peak.

Το διάγραμμα παριστά μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (means ± SD).



Σχήμα 25. VO₂/t-slope σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση την κλίση του V_E/VCO₂. Το διάγραμμα παριστά μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (means ± SD).

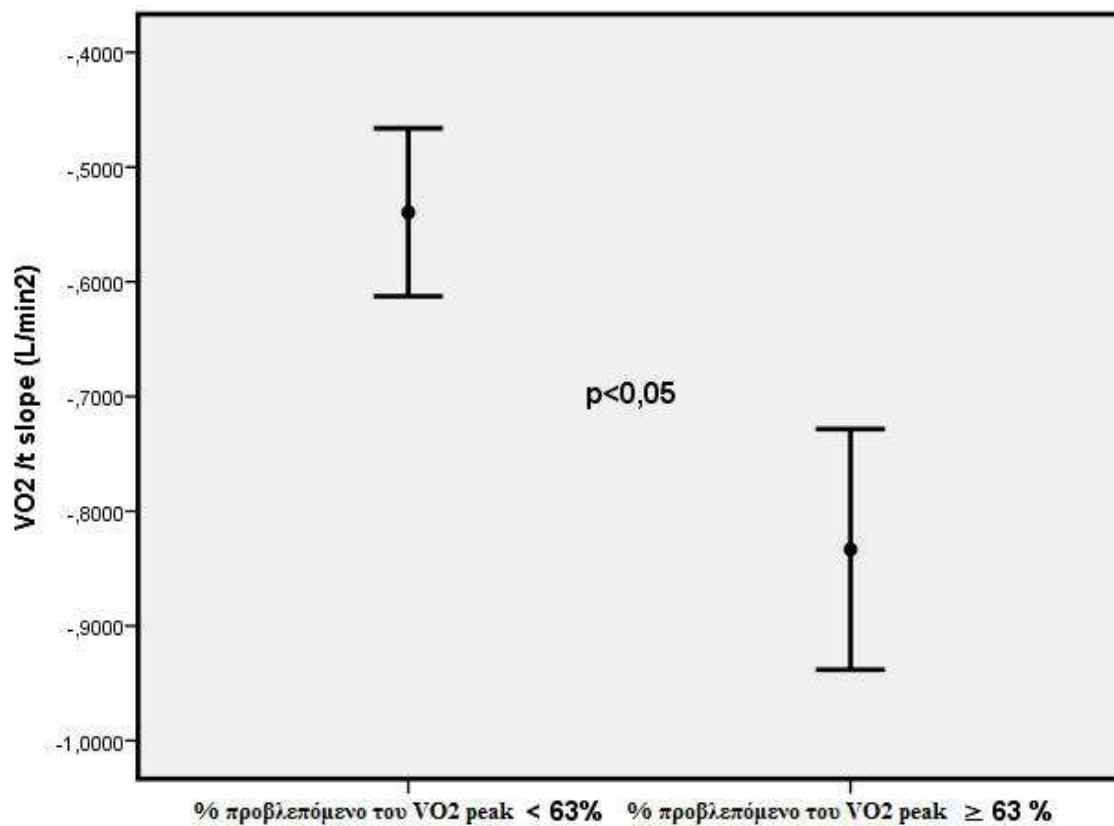


Σχήμα 26. VCO₂/t-slope σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση την κλίση του V_E/VCO₂.

Το διάγραμμα παριστά μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (means ± SD)

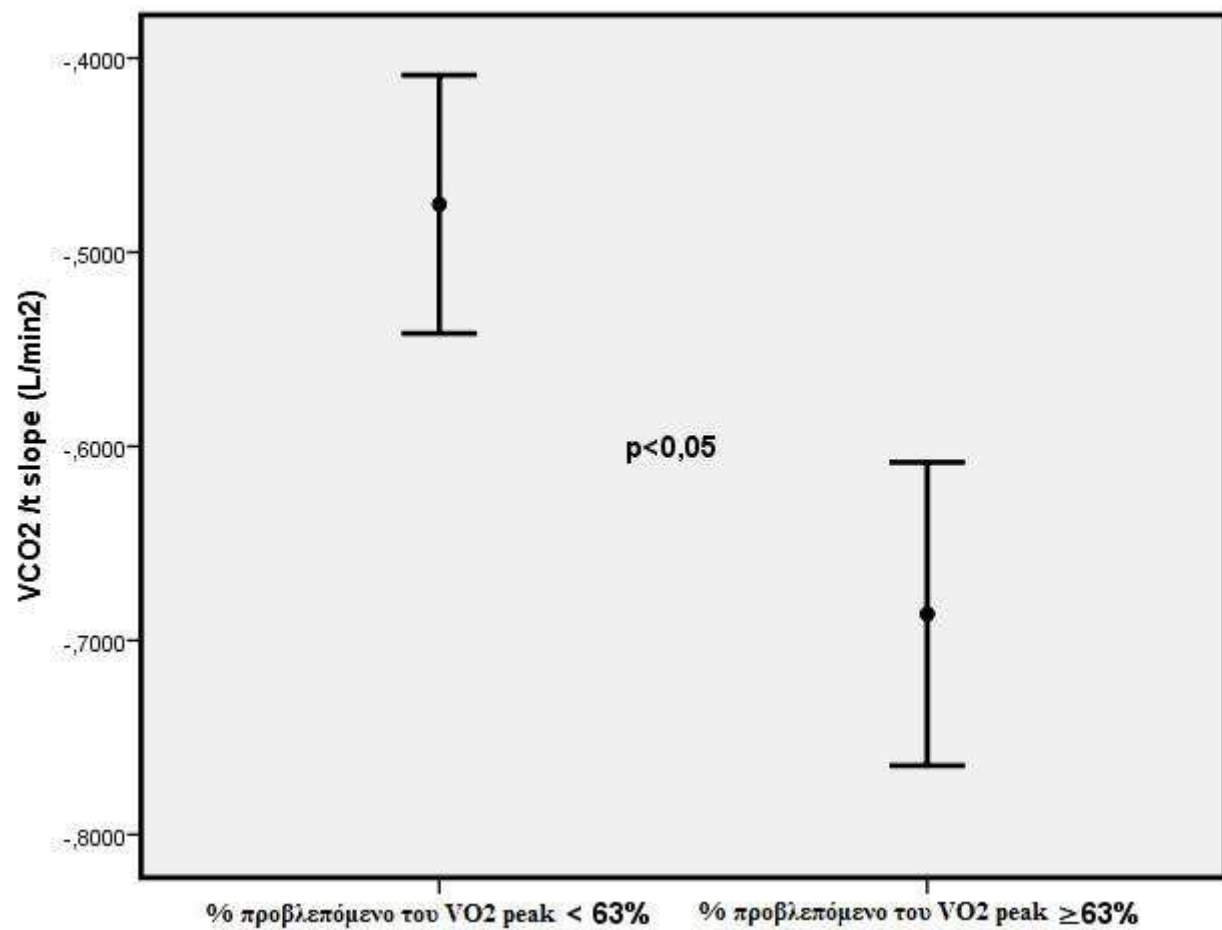
Πίνακας 6. Αναπνευστικοί παράμετροι της ανάκαμψης σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση την VO_2 peak και την Κλίση V_E/VCO_2

	VO_2 peak (ml/min/Kg)		Κλίση V_E/VCO_2	
	<19	≥ 19	<34	≥ 34
VO_2 t $\frac{1}{2}$ rec (sec)	93 $\pm$ 25	78 $\pm$ 23 *	80 $\pm$ 21	102 $\pm$ 29 *
VCO_2 t $\frac{1}{2}$ rec (sec)	113 $\pm$ 32	104 $\pm$ 33	104 $\pm$ 30	128 $\pm$ 32 *
V_E t $\frac{1}{2}$ rec (sec)	131 $\pm$ 41	121 $\pm$ 37	124 $\pm$ 38	130 $\pm$ 43
$\text{V}_E/\text{t-slope}$ (L/min 2)	-12,3 $\pm$ 6,1	-19,0 $\pm$ 7,0*	-16,1 $\pm$ 7,3	-15,5 $\pm$ 7,5
* p<0,05				
Μέση τιμή $\pm$ σταθερή				
VO_2 : Κατανάλωση O_2 , VCO_2 : Αποβολή CO_2 , V_E : Κατά λεπτόν αερισμός,				



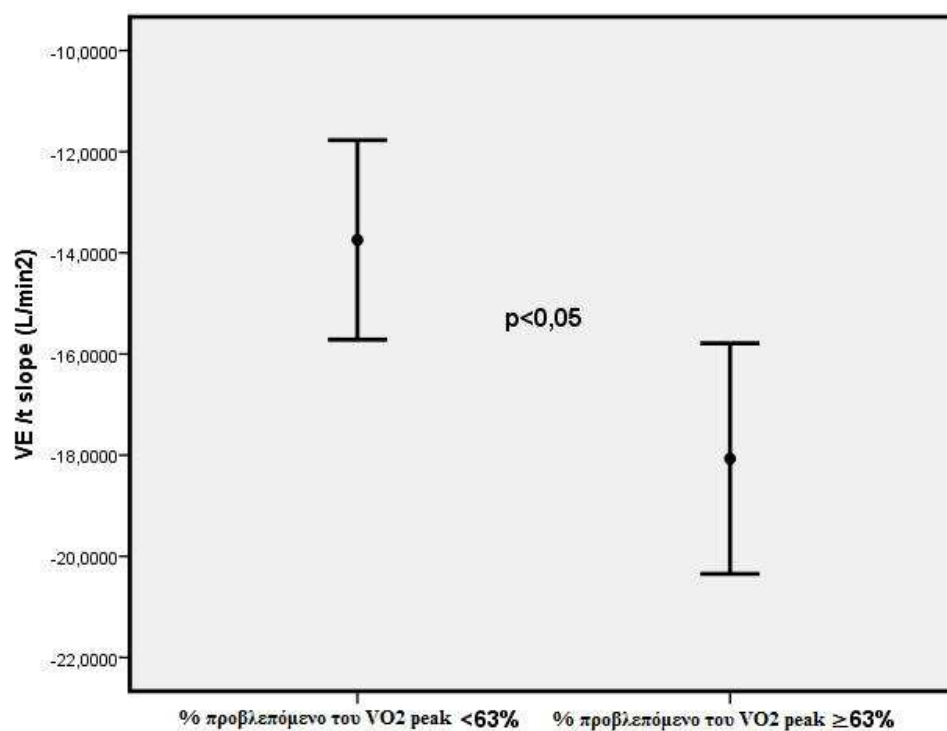
Σχήμα 27. VO₂/t-slope σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση το % προβλεπόμενο του VO₂ peak (VO₂peak %predicted).

Το διάγραμμα παριστά μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (means ±SD)



Σχήμα 28. VCO₂/t-slope σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση το % προβλεπόμενο του VO₂peak (VO₂peak %predicted).

Το διάγραμμα παριστά μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (means±SD)



Σχήμα 29. V_E/t slope σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση το % προβλεπόμενο του VO_2 peak ($VO_{2peak} \%predicted$).
Το διάγραμμα παριστά μέση τιμή και σταθερή απόκλιση (means $\pm$ SD)

Πίνακας 7. Χρόνοι υποδιπλασιασμού ($t_{1/2}$) των VO_2 , VCO_2 και V_E στην ανάκαμψη σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση το % του προβλεπομένου VO_2 peak.

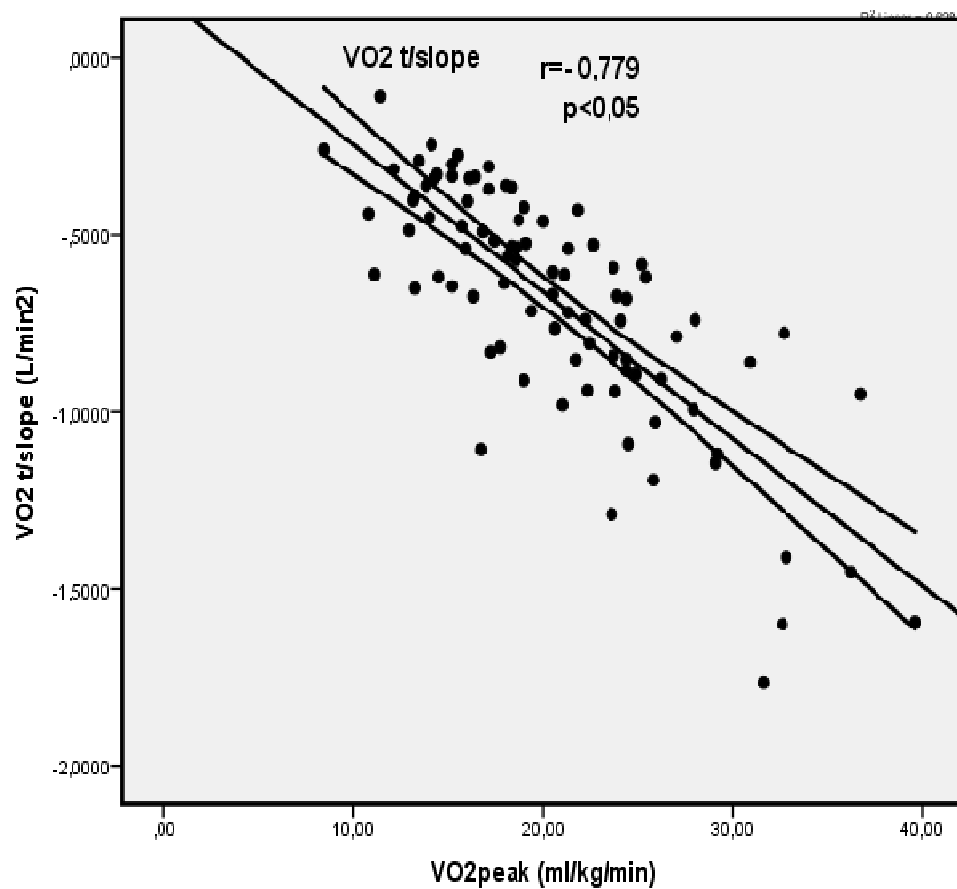
	% του προβλεπομένου VO_2 peak	
	<63%	≥63%
VO_2 $t_{1/2}$ rec (sec)	87 ± 25	82 ± 24*
VCO_2 $t_{1/2}$ rec (sec)	107 ± 30	110 ± 35*
V_E $t_{1/2}$ rec (sec)	123 ± 38	127 ± 40
Μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση		
* $p < 0,05$		

VO_2 : Κατανάλωση O_2 , VCO_2 : Αποβολή CO_2 , V_E : Κατά λεπτόν αερισμός,

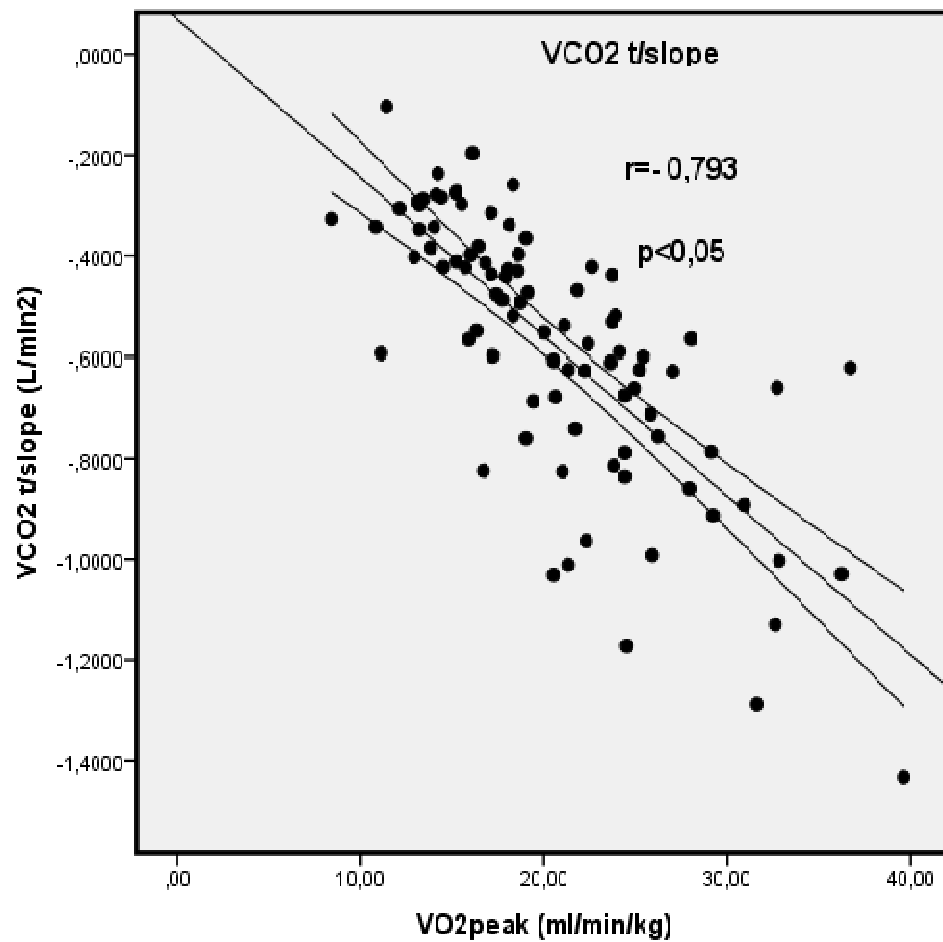
4.2 Ανάλυση συσχετίσεων

Στην ανάλυση συσχετίσεων διαπιστώθηκε ικανοποιητική συσχέτιση μεταξύ της VO_2 peak και της πρώτου βαθμού κλίσης της VO_2 ($\text{VO}_2/\text{t-slope}$), της VCO_2 ($\text{VCO}_2/\text{t-slope}$) και ασθενή συσχέτιση με την πρώτου βαθμού κλίση του κατά λεπτόν αερισμού V_E ($\text{V}_E/\text{t-slope}$). Συγκεκριμένα οι ως άνω συσχετίσεις της VO_2 peak με τις αναπνευστικές παραμέτρους, έλαβαν τις αντίστοιχες τιμές (Correlation VO_2 peak- $\text{VO}_2/\text{t-slope}$, $r = -0,779$, $p < 0,05$ Σχήμα 30), (Correlation VO_2 peak- $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$, $r = -0,793$, $p < 0,05$, Σχήμα 30), (Correlation VO_2 peak- $\text{V}_E/\text{t-slope}$, $r = -0,570$ $p < 0,05$, Σχήμα 32).

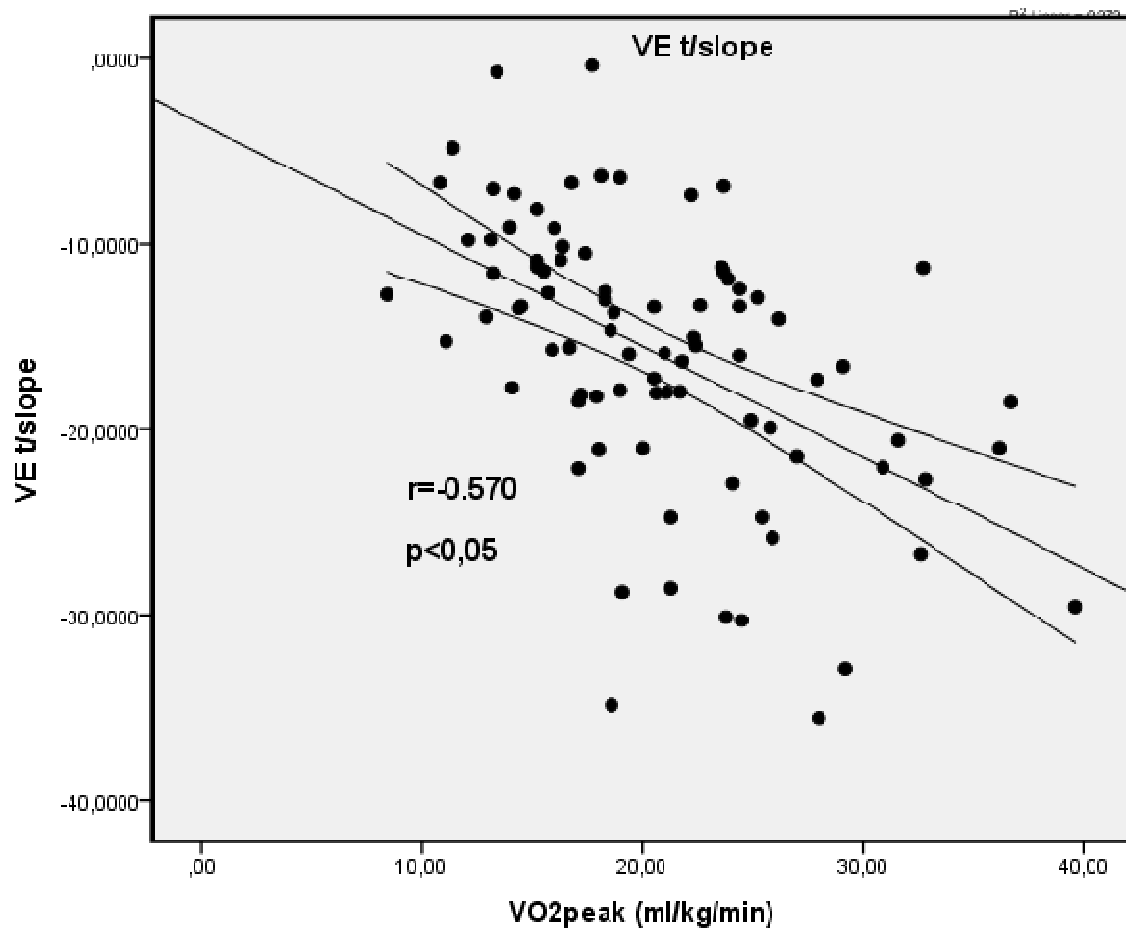
Επίσης συσχετίστηκε η κλίση του αναπνευστικού ισοδύναμου ως προς το διοξείδιο (V_E/VCO_2 slope), που ως παράμετρος της ΚΑΔΚ, είναι δείκτης βαρύτητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [59] με τις $\text{VO}_2/\text{t-slope}$, $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ και $\text{V}_E/\text{t-slope}$ στην ανάκαμψη. Διαπιστώθηκαν ικανοποιητικές συσχετίσεις της κλίσης του V_E/VCO_2 με τα $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ και $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ (Correlation V_E/VCO_2 - $\text{VO}_2/\text{t-slope}$, $r = -0,617$, $p < 0,05$ Σχήμα 33) (Correlation V_E/VCO_2 - $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$, $r = -0,690$, $p < 0,05$, Σχήμα 34). Η συσχέτιση του V_E/VCO_2 με την $\text{V}_E/\text{t-slope}$, ήταν ασθενής (Correlation V_E/VCO_2 - $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$, $r = -0,281$, $p < 0,05$, Σχήμα 35).



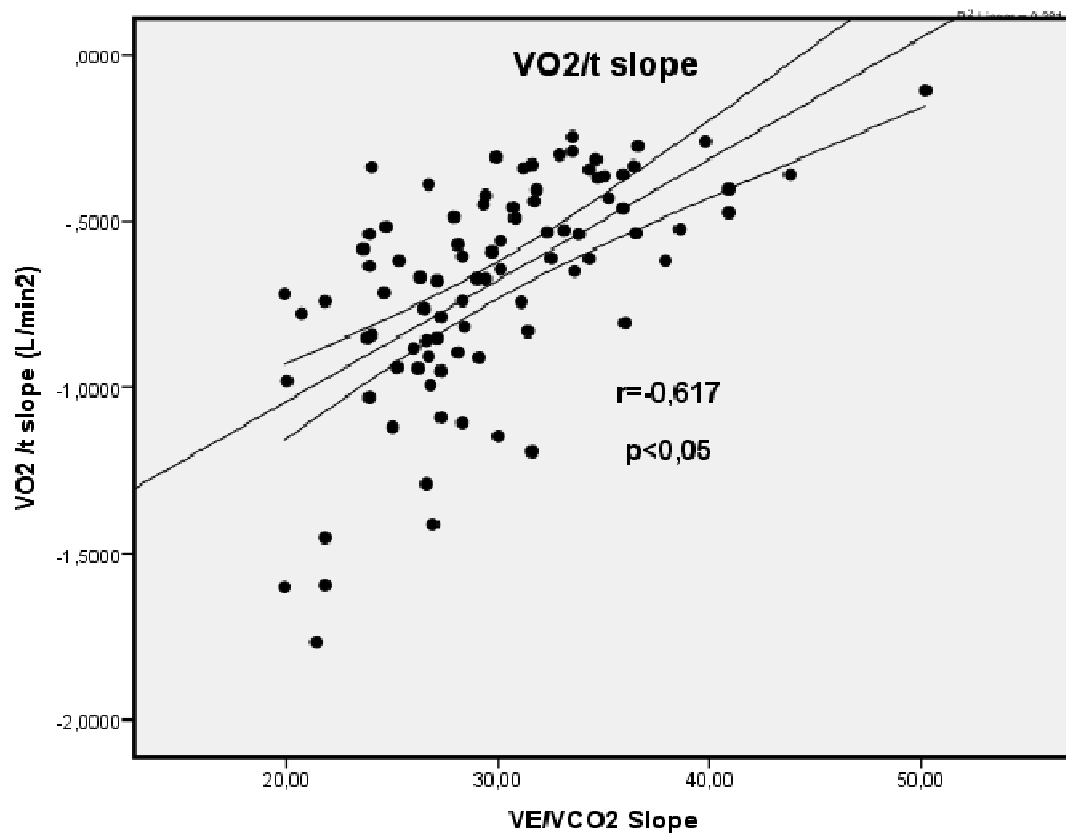
Σχήμα 30. Συσχέτιση της VO₂/t-slope με την VO₂ peak.
Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval for mean)



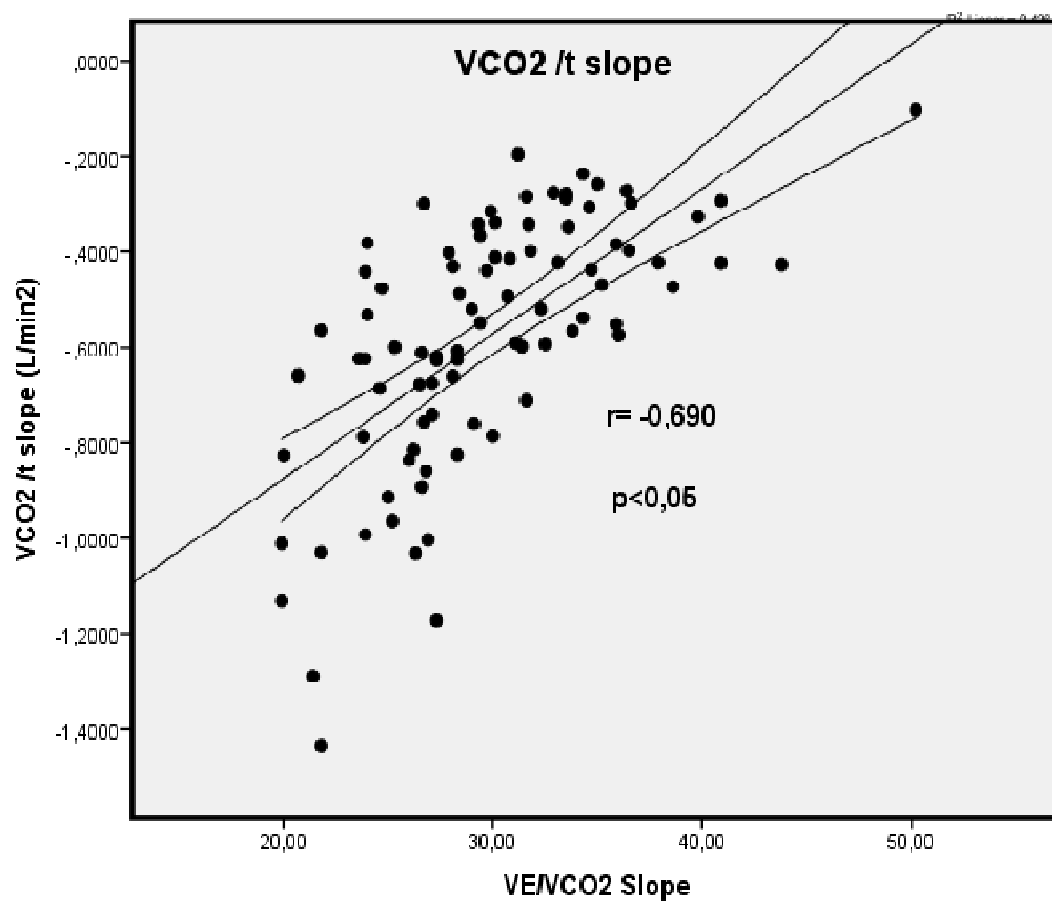
Σχήμα 31. Συσχέτιση της $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ με την VO_2 peak.
Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval for mean)



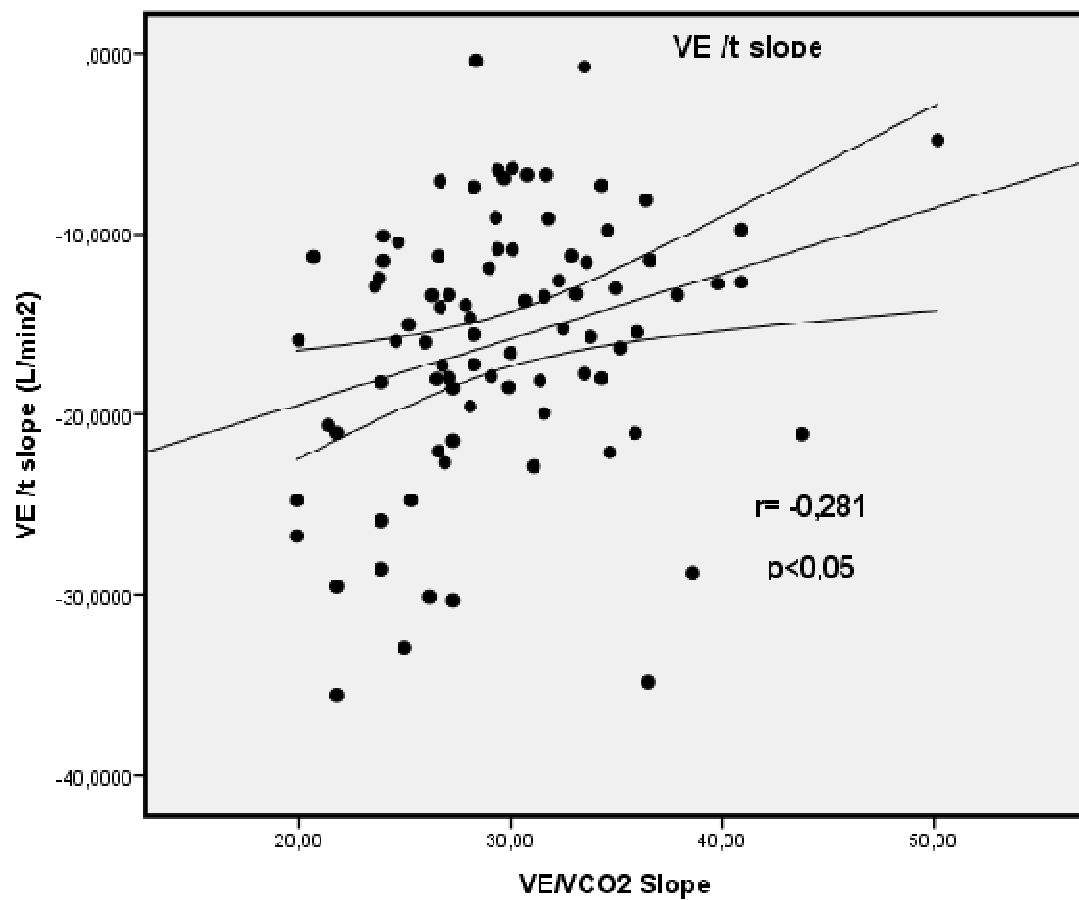
Σχήμα 32. Συσχέτιση της $V_E/t\text{-slope}$ με την VO_2 peak.
Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval for mean).



Σχήμα 33. Συσχέτιση της VO_2/t -slope με την κλίση V_E/VCO_2 .
Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval for mean)



Σχήμα 34. Συσχέτιση της VCO_2/t -slope με την κλίση V_E/VCO_2 . Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval for mean).



Σχήμα 35. Συσχέτιση της V_E/t -slope με την κλίση V_E/VCO_2 . Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence interval for mean).

4.3 Πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης (Linear regression analysis)

Στην πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης (Linear regression analysis- stepwise) χρησιμοποιήσαμε αρχικά την $\text{VO}_2/\text{t slope}$ ως την εξαρτημένη μεταβλητή και τις αναπνευστικές παραμέτρους της ΚΑΔΚ, δηλαδή την $\text{VO}_2 \text{ peak}$ και την κλίση του $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$, που συσχετίζονται σημαντικά καθώς και την απόλυτη μεταβολή του VO_2 στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης, ως τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες που προβλέπουν το $\text{VO}_2/\text{t slope}$ είναι η κλίση του $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ ($\text{beta}=0,214$, $p<0,05$) και η μεταβολή του VO_2 στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης ($\text{beta}= -0,659$, $p<0,05$).

Επίσης στην ίδια ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν ως εξαρτημένες μεταβλητές οι $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ και $\text{V}_\text{E}/\text{t-slope}$ και παραμέτρους της ΚΑΔΚ, που συσχετίζονται σημαντικά με αυτές, όπως η $\text{VO}_2 \text{ peak}$, την κλίση του $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ και η απόλυτη μεταβολή των παραγόντων αυτών στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης, ως τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Η ανάλυση έδειξε ότι οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες που προβλέπουν το $\text{VCO}_2/\text{t slope}$ είναι η κλίση του $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ ($\text{beta}=0,266$, $p<0,05$) ενώ για το $\text{V}_\text{E}/\text{t-slope}$ είναι η απόλυτη μεταβολή του V_E στο 1^ο λεπτό ($\text{beta}=-0.596$, $p<0,05$).

Δ. Άσκηση και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

1. Μελέτη επίδρασης της άσκησης στη ΧΚΑ - Υλικό και μεθοδολογία

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτελούσαν 42 διαδοχικοί ασθενείς με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε μεγιστοποιημένη φαρμακευτική αγωγή, σταθεροί κλινικά για τουλάχιστον 1 μήνα σε NYHA≤III, με κλάσμα εξωθήσεως (AP) κοιλίας $\leq 50\%$, που παραπέμφθηκαν στο εργαστήριό μας από το ιατρείο χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας της Θεραπευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών για να συμμετάσχουν σε πρόγραμμα καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης του εργοσπιρομετρικού κέντρου αποκατάστασης του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Ευγενίδειο Νοσοκομείο.

Οι ασθενείς δεν είχαν χρειαστεί νοσηλεία για τουλάχιστον δύο μήνες και η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν ήταν σταθερή και βελτιστοποιημένη τουλάχιστον για το ίδιο χρονικό διάστημα. Η αγωγή των ασθενών περιελάμβανε β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, διουρητικά, νιτρώδη, σπιρονολακτόνη, αμιωδαρόνη και διγοξίνη. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρίας Θώρακα για να υποβληθούν με ασφάλεια σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως [151] και δεν έπασχαν από σοβαρή Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια ή σημαντική βαλβιδική νόσο. 69 ασθενείς έλαβαν μέρος στην τελική τυχαιοποίηση. Οι 27 τέθηκαν εκτός μελέτης, οι 3 λόγω λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος που χρειάστηκαν νοσηλεία, οι 2 λόγω επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας και οι υπόλοιποι είτε γιατί δεν ήταν δυνατό να παρακολουθήσουν το πρόγραμμα για προσωπικούς λόγους είτε λόγω ορθοπεδικών προβλημάτων (18 ασθενείς). Επίσης σε 4 ασθενείς δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστούν οι παράμετροι στην ανάκαμψη λόγω τεχνικών προβλημάτων. Τα βασικά χαρακτηριστικά των 42 ασθενών (35 άνδρες και 7 γυναίκες) περιγράφονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8. Βασικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών και με βάση τον τύπο άσκησης κατά την ένταξή τους στο πρόγραμμα αποκατάστασης

	Όλοι οι ασθενείς	Ομάδα αερόβιας άσκησης	Ομάδα συνδυασμένης άσκησης
Ηλικία, έτη	54±11	53±11	55±12
Ανδρες/Γυναίκες	35/7	19/1	16/6
Body mass index, kg/m ²	27,7±4,4	27,4±4,5	28,1±4,4
Ταξινόμηση κατά NYHA			
I	11	5	6
II	26	14	12
III	5	1	4
Κλάσμα εξώθησης Αρ. κοιλίας (LVEF), %	34±10	34±11	35±10
Αίτια ΧΚΑ			
Μυοκαρδιοπάθεια			
Διατατική	24	11	13
Ισχαιμική	15	7	8
Βαλβιδοπάθεια	3	2	1
Φαρμακευτική αγωγή			
A-MEA	35	17	18
B-αναστολείς	37	18	19
Διουρητικά	38	19	19
Σπιρονολακτόνη	25	12	13
Διγοξίνη	12	6	6
Νιτρώδη	2	2	-
Αμιωδαρόνη	15	6	9

Μέση τιμή±σταθερή απόκλιση ή αριθμός παρατηρήσεων

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, NYHA: Ταξινόμηση ασθενών κατά New York Heart Association functional class, LVEF: Κλάσμα εξώθησης της αριστερά κοιλίας, ΧΚΑ: Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, A-MEA: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μία ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη, παράλληλη μελέτη, σε δύο ομάδες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ανάλογα με το VO₂peak (cut-off 16 ml/kg/min) και την ηλικία (cut-off 50 έτη) σε δύο ομάδες (διαστρωμάτωση σε δύο ομάδες), είτε σε πρόγραμμα αποκατάστασης με διαλειμματική άσκηση, είτε σε πρόγραμμα αποκατάστασης με συνδυασμένη διαλειμματική άσκηση και άσκηση με βάρη. Και οι δύο ομάδες ολοκλήρωσαν πρόγραμμα αποκατάστασης διάρκειας 3 μηνών.

Ο κύριος στόχος ήταν η μελέτη της επίδρασης της άσκησης σε αναπνευστικές παραμέτρους της πρώιμης ανάκαμψης. Η μελέτη επίσης στόχευε στο να αναδειχθούν, εφόσον υπήρχαν, διαφορές ανάμεσα στους 2 τύπους άσκησης. Ο μελετητής που πραγματοποιούσε τις μετρήσεις της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως, δεν γνώριζε σε ποιο τύπο άσκησης είχε τυχαιοποιηθεί ο ασθενής. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως και σε όλες τις αναπνευστικές μετρήσεις πριν και μετά την συμπλήρωση του προγράμματος. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, NYHA, την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, το κλάσμα εξωθήσεως ή τη φαρμακευτική αγωγή.

2. Συνταγογράφηση άσκησης

Όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν πρόγραμμα αερόβιας άσκησης με ή χωρίς την προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης σε ηλεκτρομαγνητικό ποδήλατο (Cateye Ergociser, EC1600; Tokyo, Japan) 3 φορές την εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Οι ασκούμενοι αναπλήρωναν τις τυχόν απολεσθείσες συνεδρίες στο τέλος του προγράμματος ώστε όλοι οι ασθενείς να συμπληρώσουν 36 συνεδρίες.

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν μόνο σε αερόβια άσκηση ασκούσαν στο 50% του αρχικού Steep Ramp Test (SRT) (που ελάμβανε χώρα σε διαφορετική ημέρα από την μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως) εναλλάσσοντας 30 sec άσκησης με 60 sec ανάπαυσης για 40 min σε κάθε συνεδρία [162]. Η ένταση της άσκησης επαναπροσαρμοζόταν ανά 6 συνεδρίες σύμφωνα με ένα νέο SRT. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην συνδυασμένη άσκηση ασκούσαν στο 50% του αρχικού SRT εναλλάσσοντας 30 sec άσκησης με 60 sec ανάπαυσης για 20 min ανά συνεδρία και στην συνέχεια εκτελούσαν ασκήσεις ενδυνάμωσης. Ο συνολικός χρόνος ασκήσεως ήταν ο ίδιος και στις δύο ομάδες.

Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης περιελάμβαναν άσκηση των τετρακεφάλων στο 55-65% της δοκιμασίας των 2 μέγιστων επαναλήψεων (δηλαδή η μέγιστη αντίσταση που μπορεί να υπερνικήσει ο ασκούμενος σε 2 επαναλήψεις) - 2 resistant maximum (2RM) , των ιγνυακών μυών στο 55-65 % του 2RM μείον 1 κιλό και άσκηση των δικεφάλων και των μυών της ωμικής ζώνης σε ένταση που οριζόταν από τα κιλά που μπορούσε να σηκώσει ο ασθενής έως 10 επαναλήψεις. Κάθε μυϊκή ομάδα ασκούσαν σε κάθε άκρο ξεχωριστά, με διάλειμμα 30 sec μεταξύ των μυϊκών ομάδων.

Κατά τη διάρκεια των συνεδριών άσκησης υπήρχε επιτήρηση των ασθενών από ιατρούς, από κατάλληλα εκπαιδευμένους φυσιοθεραπευτές, από εργοφυσιολόγους και συμπεριλάμβανε συνεχή

καταγραφή ΗΚΓ, περιοδικές μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, παρακολούθηση του κορεσμού οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης με οξύμετρο και αξιολόγηση της κλίμακας Borg.

3. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως

Όλοι οι ασθενείς πριν και μετά τη συμπλήρωση του προγράμματος αποκατάστασης υποβλήθηκαν σε μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, αυξανόμενου έργου σε ηλεκτρομαγνητικό κυκλοεργόμετρο (Ergoline 800; Sensor Medics, Anaheim, California, USA). Το πρωτόκολλο άσκησης που χρησιμοποιήθηκε βασίστηκε σε αύξηση έργου ανά λεπτό, όπως αυτή εκτιμάται από την εξίσωση του Hansen et al. [152], για να επιτευχθεί η ιδανική διάρκεια δοκιμασία κοπώσεως 8-12 min σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Θώρακος [151]. Οι μετρήσεις των ανταλλασσόμενων αερίων έγιναν με τον ασθενή να αναπνέει μέσω μιας βαλβίδας χαμηλής αντίστασης, με εφαρμογή ρινοπιέστρου και με το σύστημα Vmax 229D (SensorMedics) βαθμονομημένο με γνωστό μείγμα αερίων πριν από κάθε δοκιμασία.

Όλες οι μεταβολικές μετρήσεις καταγράφονταν για 2 min στην ηρεμία, για 3 min κατά τη διάρκεια άσκησης χωρίς επιβάρυνση έργου και καθόλη τη διάρκεια αυξανόμενου έργου άσκησης, καθώς και κατά τα 5 min της περιόδου ανάκαμψης της άσκησης. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα του ασθενούς και ο κορεσμός παρακολουθούνταν διαρκώς και η αρτηριακή πίεση μετρούνταν ανά 2 λεπτά με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο. Ο ασθενής ενθαρρυνόταν να ασκηθεί μέχρι εξαντλήσεως.

Το μέγιστο έργο ορίστηκε ως το υψηλότερο επίπεδο έργου κατά την στατική ποδηλασία που διατηρείται σε συχνότητα όχι μικρότερη των 50 rpm για 30 sec.

Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια της ανάκαμψης και συγκεκριμένα κατά το 1^ο λεπτό υπολογίσαμε τις μεταβολές των εξής παραμέτρων: Vt (αναπνεόμενος όγκος-Tidal volume), RR (Respiratory Rate-αναπνευστική συχνότητα) V_E (κατά λεπτόν αερισμός), VO₂ (κατανάλωση του O₂), VCO₂ (αποβολή του CO₂) και της πρώτου βαθμού κλίσης της καμπύλης μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου (VO₂/t-slope) και του διοξειδίου του άνθρακα VCO₂/t-slope). Οι παράμετροι αυτοί μετρήθηκαν (εκτός από τις κλίσεις που υπολογίστηκαν με τη χρήση του λογισμικού του μηχανήματος καρδιοαναπνευστικής κόπωσης) στο μέγιστο της άσκησης, στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης και υπολογίστηκε και η μεταβολή τους στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης (rec1). Επίσης προσδιορίστηκε η % μεταβολή των ως άνω αναπνευστικών παραμέτρων στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης. Όλες αυτές οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν ενώ ο ασθενής βρισκόταν σε καθιστή θέση και ανέπνεε μέσω του επιστομίου ενώ οι ρινικές κοιλότητες παρέμεναν κλειστές, μέσω της εφαρμογής ρινοπιέστρου.

4. Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή και σταθερή απόκλιση. Η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς μεταξύ των μέσων τιμών συνεχών μεταβλητών των διαφορετικών ομάδων υπολογίστηκε με τη δοκιμασία t-test. Η δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς μεταξύ των τιμών κατηγορικών παραμέτρων. Οι παράμετροι καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως πριν και μετά την αποκατάσταση, συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία t-test ή Wilcoxon signed rank test, σύμφωνα με τον έλεγχο της κανονικότητας των παραμέτρων. Η σύγκριση των παραμέτρων μεταξύ των διαφορετικών ομάδων υπολογίστηκε με τη δοκιμασία repeated measures ανάλυση (ANOVA). Η % ποσοστιαία μεταβολή των μεταβλητών στην ανάκαμψη υπολογίστηκε σύμφωνα με τη παρακάτω εξίσωση: [(τιμή μεταβλητής στο μέγιστο της κόπωσης-μέση τιμή μεταβλητής στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης) x 100 / τιμή μεταβλητής στο μέγιστο της κόπωσης].

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν το $p < 0,05$. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν από το στατιστικό πακέτο SPSS, έκδοση 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL).

5. Αποτελέσματα

5.1 Μελέτη της πρώιμης ανάκαμψης μετά από συμμετοχή σε πρόγραμμα αποκατάστασης σε ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια

Το σύνολο των ασθενών παρουσίασε βελτίωση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ($p < 0,05$) (Πίνακας 9), αλλά υπήρχε τάση μεγαλύτερης βελτίωσης του $VO_2\text{peak}$ στην ομάδα των ασθενών που ακολούθησαν συνδυασμένη άσκηση ($p = 0,06$). Επίσης δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ των δυο ομάδων άσκησης όσον αφορά το $VO_2\text{ AT}$, το Peak WR (μέγιστο επιτευχθέν έργο), το $V_E\text{ peak}$ και την κλίση του V_E/VCO_2 (Πίνακας 9). Το $VO_2/t\text{-slope}$ βελτιώθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δυο ομάδες άσκησης με επίσης τάση μεγαλύτερης στην ομάδα της συνδυασμένης άσκησης ($p = 0,07$) (Πίνακας 10). Αντίθετα μόνο οι ασθενείς που ακολούθησαν συνδυασμένη μορφή άσκησης παρουσίασαν βελτίωση του $VCO_2/t\text{-slope}$ ($0,37 \pm 0,20$, vs. $0,53 \pm 0,26$, $p < 0,005$) σε σχέση με τους ασθενείς που ακολούθησαν αερόβια άσκηση μόνο (Πίνακας 10, Σχήμα 38). Επίσης και η απόλυτη μεταβολή του κατά λεπτού αερισμού (V_E) ($19,2 \pm 11,2$ vs $26,3 \pm 15,5$, $p < 0,05$) και της αναπνευστικής συχνότητας (RR) (8 ± 6 , vs 11 ± 6 $p < 0,05$) κατά το πρώτο λεπτό της

ανάκαμψης μετά την περάτωση του προγράμματος αποκατάστασης, βελτιώθηκε στη συνδυασμένη άσκηση (Πίνακας 10, Σχήμα 36,37), όπως επίσης και η % μεταβολή των παραμέτρων αυτών (Πίνακας 10). Αντίθετα οι ασθενείς που ανήκαν στην αερόβια ομάδα άσκησης δεν παρουσίασαν βελτίωση των ως άνω παραμέτρων. Το Vt δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά σε καμία από τις δύο ομάδες.

Πίνακας 9. Σύγκριση των παραμέτρων της ΚΑΔΚ, πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση)

	Ομάδα αερόβιας άσκησης			Ομάδα συνδυασμένης άσκησης			<i>P</i> ^a
	Πριν	Μετά	<i>P</i> ^b	Πριν	Μετά	<i>P</i> ^b	
VO₂ peak , mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	16,6 ± 4,2	17,9 ± 4,7	,008	15,8 ± 5,4	18,6 ± 5,9	<,001	,06
VO₂ AT , mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	10,6 ± 2,5	11,3 ± 2,7	,10	10,3 ± 3,1	11,6 ± 2,8	,003	,29
Peak WR , watt	105 ± 28	120 ± 27	<,001	97 ± 43	118 ± 49	<,001	,32
V_E/VCO₂ , slope	31,8 ± 6,6	31,0 ± 6,3	,48	32,1 ± 6,1	31,0 ± 5,9	,16	,67
V_E peak , L/min	63 ± 17	67 ± 15	,25	58 ± 17	69 ± 25	,02	,15

^a Μεταβολή μεταξύ των ομάδων (ANOVA)^b Μεταβολή στην ίδια ομάδα πριν και μετά την αποκατάσταση (Paired-samples t-test ή Wilcoxon's signed-rank test).VO₂ peak: Μέγιστη επιτευχθείσα κατανάλωση O₂ (ο μέσος όρος της VO₂ στα τελευταία 20 δευτερόλεπτα της άσκησης).VO₂ AT: Η τιμή της κατανάλωσης O₂ (VO₂), στον αναερόβιο ουδό.

Peak WR: Μέγιστο επιτευχθέν έργο.

V_E/VCO₂ slope: Η κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου ως προς το VCO₂.V_E peak: Ο μέσος όρος του κατά λεπτόν αερισμού (V_E) στα τελευταία 20 δευτερόλεπτα της άσκησης.

Πίνακας 10. Παράμετροι της πρώιμης ανάκαμψης πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση)

	Ομάδα αερόβιας άσκησης			Ομάδα συνδυασμένης άσκησης			P value ^a
	Πριν	Μετά	P value ^b	Πριν	Μετά	P value ^b	
V_E recovery , L/min	21,9±10,3	19,7±10,4	,43	19,2±11,2	26,3±15,5	,04	,03
V_t recovery , L	0,22±0,22	0,19±0,21	,63	0,25±0,17	0,24±0,25	,48	,81
RR recovery , breaths/min	9,0±5,0	8,0±4,0	,31	8,0±6,0	11,0±6,0	,03	,02
VO₂ recovery , mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	6,2±3,3	6,6±3,8	,54	6,6±4,3	8,4±4,3	,006	,09
VCO₂ recovery , mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	5,8±3,5	6,0±4,0	,79	5,9±3,7	7,6±4,3	,02	,11
V_E recovery , %	34,0±12,5	28,5±10,9	,12	31,8±13,4	36,5±13,6	,18	,04
V_t recovery , %	12,5±12,5	10,7±11,5	,43	16,1±11,5	13,7±13,7	,20	,91
RR recovery , %	23±11	20±9	,25	19±12	27±11	,02	,01
VO₂ recovery , %	37±11	37±15	,68	39±15	43±12	,14	,35
VCO₂ recovery , %	29±11	27±13	,49	32±14	34±12	,58	,39
VO₂/t-slope , L/min ²	-0,48±0,20	-0,57±0,21	,01	-0,43±0,21	-0,61±0,29	<,001	,07
VCO₂/t-slope , L/min ²	-0,45±0,21	-0,45±0,24	,97	-0,37±0,20	-0,53±0,26	,001	,02

^a Μεταβολή μεταξύ των ομάδων (ANOVA)

^b Μεταβολή στην ίδια ομάδα πριν και μετά την αποκατάσταση (Paired-samples t-test ή Wilcoxon's signed-rank test).

VO₂: Κατανάλωση O₂, VCO₂: Αποβολή CO₂, V_E: Κατά λεπτόν αερισμός, V_t: Αναπνεόμενος όγκος (tidal volume), RR: Αναπνευστική συχνότητα

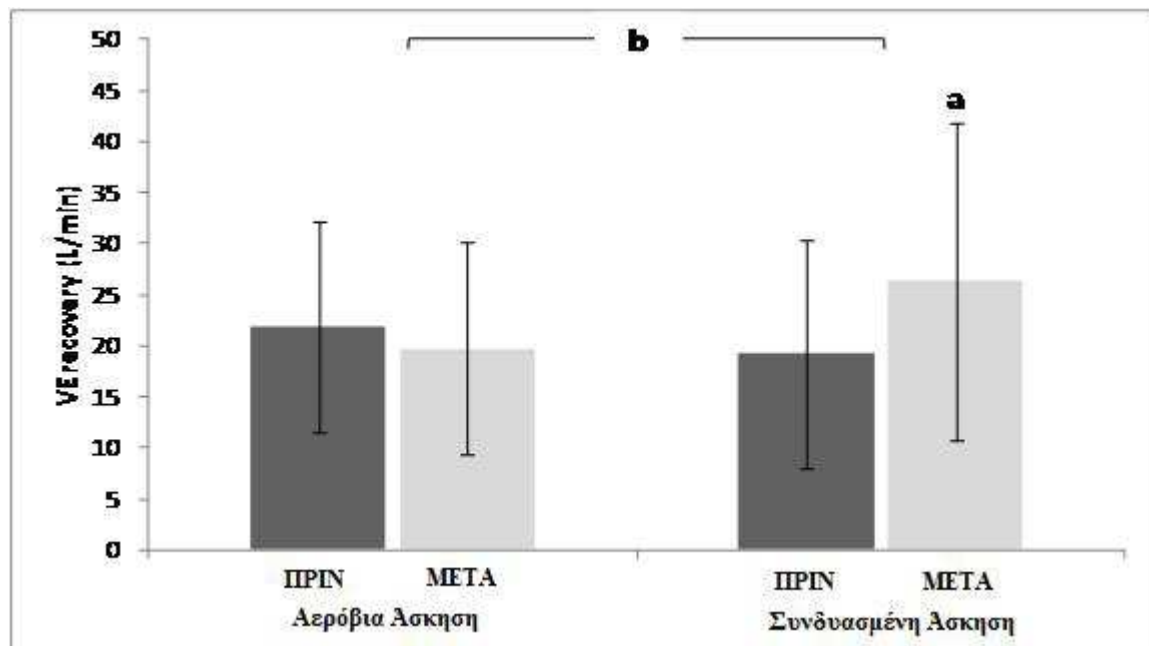
VO₂/t-slope: Η πρώτου βαθμού κλίσης του O₂ στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης,

VCO₂/t-slope: Η πρώτου βαθμού κλίσης του CO₂ στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης

VO₂ recovery, VCO₂ recovery, V_E recovery, V_t recovery και RR recovery: Η μέγιστη τιμή στην κόπωση μείον την τιμή της μεταβλητής στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης

Η % μεταβολή των αναπνευστικών παραμέτρων (V_E, V_t, RR, VO₂, VCO₂) στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης.

Π.χ.: % V_E recovery = (V_E peak – V_E στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης) *100/ V_E peak.

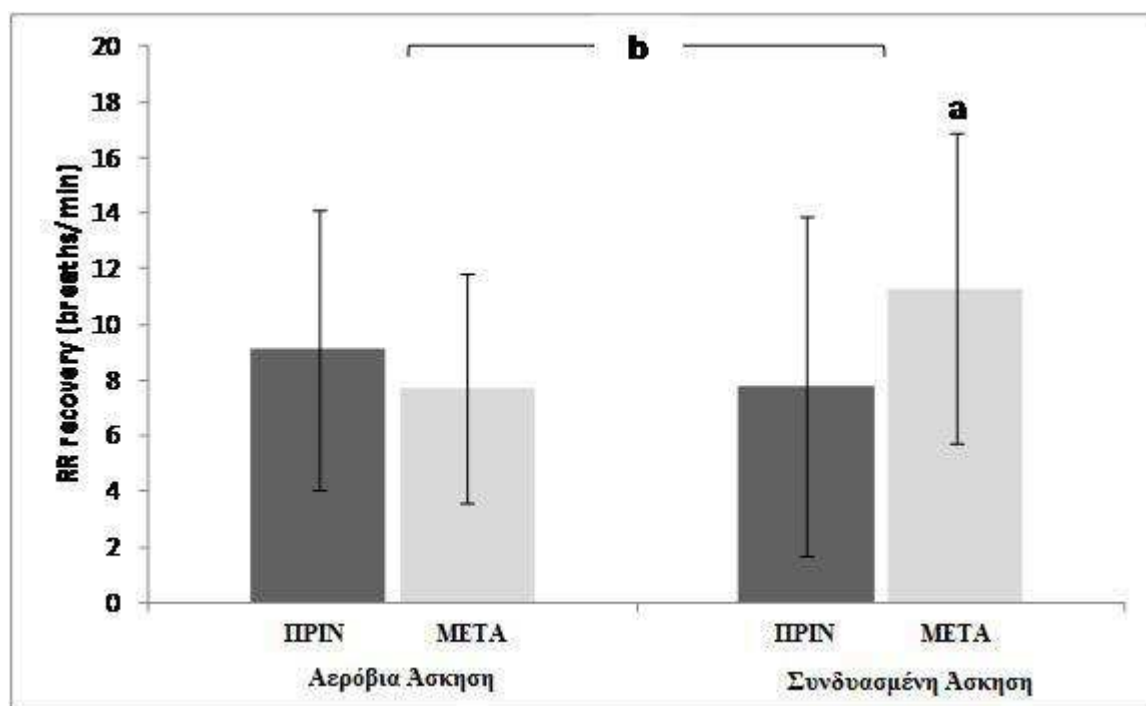


Σχήμα 36. Μεταβολή του κατά λεπτόν αερισμού (V_E) στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης.

[(V_E recovery= V_E peak- V_E στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης), μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση]

^a Μεταβολή στην ίδια ομάδα πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης (Paired-samples t-test ή Wilcoxon's signed-rank test)

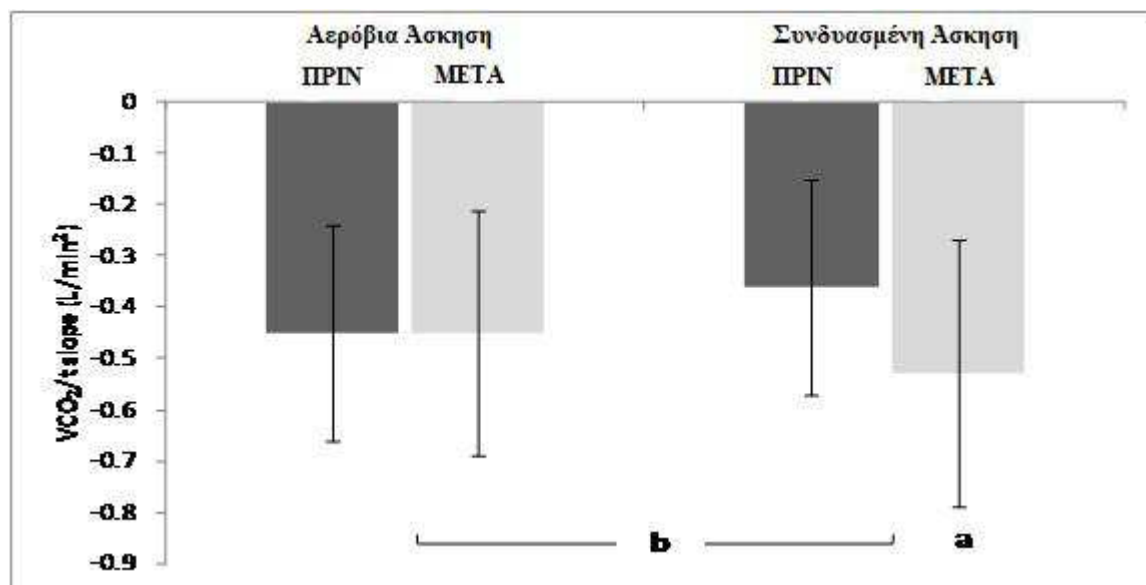
^b Μεταβολή μεταξύ των ομάδων (ANOVA)



Σχήμα 37. Μεταβολή της αναπνευστικής συχνότητας (RR) στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης.
 [(RR recovery = RR peak - RR στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης), μέση τιμή ± τυπική απόκλιση]

^a Μεταβολή στην ίδια ομάδα πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης (Paired-samples t-test ή Wilcoxon's signed-rank test)

^b Μεταβολή μεταξύ των ομάδων (ANOVA).



Σχήμα 38. Μεταβολή της πρώτου βαθμού κλίσης του CO₂ στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης (VCO₂/t-slope) πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης.
[Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση]

^a Μεταβολή στην ίδια ομάδα πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης (Paired-samples t-test ή Wilcoxon's signed-rank test)

^b Μεταβολή μεταξύ των ομάδων (ANOVA)

VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας, έδειξαν ότι οι αναπνευστικές παράμετροι της πρώιμης ανάκαμψης μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου και συσχετίζονται με καθιερωμένες παραμέτρους της κόπωσης, όπως το $\dot{V}O_2$ peak και την κλίση του $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$.

Έτσι, η αξιολόγησή τους μπορεί να συμβάλει στην πιο ολοκληρωμένη εκτίμηση της ΚΑΔΚ και κατά συνέπεια της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών αυτών, ακόμα και όταν δεν είναι εφικτή η επίτευξη μέγιστης ΚΑΔΚ. Επιπλέον, αυτή η μελέτη είναι η πρώτη προοπτική του είδους, η οποία κατέδειξε την ευεργετική επίδραση της συνδυασμένης με μυϊκή ενδυνάμωση, διαλειμματικού τύπου άσκησης, σε αναπνευστικές παραμέτρους της πρώιμης ανάκαμψης μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ.

Το διάστημα της πρώιμης ανάκαμψης, μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ και ειδικότερα η κινητική του οξυγόνου έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ειδικότερα έχει βρεθεί ότι η κινητική του οξυγόνου σε αυτό το χρονικό διάστημα, συνδέεται με την αποκατάσταση των υψηλών δεσμών ενέργειας δηλαδή της φωσφοκρεατίνης και του ATP [83]. Επίσης έχει βρεθεί ότι συνδέεται με την λειτουργική κατάσταση του ασθενούς και την βαρύτητα της νόσου και δεν μεταβάλλεται σημαντικά είτε ο εξεταζόμενος επιτελέσει μέγιστη ή υπομέγιστη δοκιμασία ΚΑΔΚ [81,83]. Παράλληλα, η σημασία της μελέτης του χρονικού διαστήματος της πρώιμης ανάκαμψης, αναδεικνύεται και από την μελέτη μιας άλλης παραμέτρου της περιόδου αυτής, της μείωσης της καρδιακής συχνότητας στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης (HRR). Η παράμετρος αυτή είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου [156], σχετίζεται με την βαρύτητα της πάθησης [60] και έχει την ίδια προγνωστική αξία ανεξάρτητα από την ένταση της δοκιμασίας κοπώσεως [135]. Έτσι η μελέτη και άλλων παραμέτρων στην πρώιμη ανάκαμψη, μπορεί να συμβάλει στην πληρέστερη αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα της μέγιστης προσπάθειας του εξεταζομένου.

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι ο υπολογισμός της κινητικής αναπνευστικών παραμέτρων στην πρώιμη ανάκαμψη, όπως το $\dot{V}_E$ και το $\dot{V}CO_2$, συσχετίζεται με την βαρύτητα της ΧΚΑ, όπως αυτή αποτυπώνεται από τις παραμέτρους της μέγιστης ΚΑΔΚ. Η κινητική του $\dot{V}_E$ και του $\dot{V}CO_2$ στην ανάκαμψη, είναι παρατεταμένη σε σχέση με την κινητική του $\dot{V}O_2$, όπως παρατηρείται σε μελέτες τόσο σε υγιείς [157], αλλά και σε καρδιολογικούς ασθενείς [121] και είναι σε συμφωνία με τα δικά μας ευρήματα. Οι υψηλές τιμές του κατά λεπτόν αερισμού ($\dot{V}_E$) στην ανάκαμψη φαίνεται ότι συντηρούνται από την μεταβολική οξέωση, που παρατηρείται κατά την άσκηση, λόγω της παραγωγής του γαλακτικού οξέος και κατά συνέπεια την ανάγκη αποβολής του CO_2 [157]. Ο φαύλος

κύκλος της καρδιακής ανεπάρκειας, συντηρείται επίσης από την παθολογική λειτουργία των εργοϋποδοχέων των περιφερικών μυών, γεγονός που συντελεί στον υπεραερισμό και στην αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς [158]. Η συσχέτιση της κινητικής των παραμέτρων αυτών, με την βαρύτητα της ΧΚΑ, μπορεί να οφείλεται στην παθολογική λειτουργία της περιφέρειας και ειδικότερα του σκελετικού μυός. Η κινητική του οξυγόνου στην ανάκαμψη, έχει συσχετισθεί με την απόδοση των αναπνευστικών μυών στην ΧΚΑ [105]. Επίσης είναι γνωστό ότι στην καρδιακή ανεπάρκεια η καχεξία είναι αρνητικό προγνωστικό σημείο. Παράμετροι της ανάκαμψης έχουν συσχετισθεί με την μυϊκή ισχύ [123]. Στους ασθενείς, που παρουσιάζουν καλύτερη λειτουργική κατάσταση με βάση τις παραμέτρους της κόπωσης, όπως το VO_2peak και η κλίση του V_E/VCO_2 , πιθανόν να παρατηρείται λιγότερο αρνητική επιρροή των παθολογικών μηχανισμών της περιφέρειας. Αυτό μπορεί να οδηγεί σε ταχύτερη ανάκαμψη του V_E και του VCO_2 , που μπορεί να οφείλεται στην αποτελεσματικότερη εξουδετέρωση του γαλακτικού οξέος, με συνέπεια μικρότερο ερέθισμα για αύξηση του V_E , στους λιγότερο βαριά ασθενείς. Επίσης η μικροκυκλοφορία και η αιμάτωση των περιφερικών μυών είναι παθολογικές στην ΧΚΑ. Η πιο γρήγορη αποβολή του CO_2 , στους ασθενείς με καλύτερους δείκτες λειτουργικής ικανότητας στην ΚΑΔΚ, πιθανόν να συνδέεται με λιγότερο διαταραγμένη αιμάτωση των περιφερικών μυών, με αποτέλεσμα την πιο γρήγορη μεταφορά και κατά συνέπεια την αποβολή του CO_2 , από τους πνεύμονες. Τέλος σε αυτό το σκεπτικό, θα πρέπει να συνεκτιμηθεί η επάρκεια των οξειδωτικών μηχανισμών στην περιφέρεια, που συντελεί σε πιο αποτελεσματική εξουδετέρωση του γαλακτικού οξέος και πιο γρήγορη αναστροφή της οξέωσης, που αποτελεί ένα επιπλέον ερέθισμα για την διατήρηση του αερισμού στην ανάκαμψη [157].

Σχετικά με την επίδραση της αερόβιας άσκησης σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση, σε παραμέτρους της πρώιμης ανάκαμψης έχει δείχθει ότι η καθυστερημένη επανάκαμψη του αερισμού και του VO_2 στην πρώιμη ανάκαμψη, συνδέεται με την καθυστερημένη αποκατάσταση των υψηλής ενέργειας δεσμών των σκελετικών μυών, που χρησιμοποιήθηκαν κατά την άσκηση [83]. Επίσης σε άλλες μελέτες σε ασθενείς με ΧΚΑ, έχει φανεί, ότι η καθυστερημένη ανάκαμψη της καρδιακής παροχής, οι παθολογικές μεταβολές σε επίπεδο σκελετικών μυών, η παρατεταμένη υπέρπνοια και η μειωμένη αποβολή CO_2 , μπορεί να εξηγούν την παρατεταμένη κινητική του οξυγόνου και των αναπνευστικών παραμέτρων στην ανάκαμψη [159-160]. Η μεταβολική οξέωση, που παρατηρείται μετά την άσκηση, είναι ένα επιπλέον ερέθισμα, που συμβάλλει στον υπεραερισμό, μέσω της παθολογικά αυξημένης λειτουργικότητας των εργοϋποδοχέων των περιφερικών μυών [122,157], όπως αναφέρθηκε. Η μειωμένη ικανότητα για άσκηση, που παρατηρείται στην ΧΚΑ, είναι αποτέλεσμα μεταβολών τόσο στην καρδιαγγειακή λειτουργία, αλλά και στην παθολογική λειτουργικότητα των περιφερικών μυών [161]. Στην ΧΚΑ, η επηρεασμένη αιμάτωση των

σκελετικών μυών και η παθολογία σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας [162], η παθολογική ενεργοποίηση των περιφερικών εργοϋποδοχέων [163], η μειωμένη ικανότητα των ασκούμενων μυών να χρησιμοποιήσουν το προσφερόμενο οξυγόνο [161], το αυξημένο οξειδωτικό στρες [164] συμβάλουν στην δυσανεξία στην άσκηση.

Επίσης οι ορμονικές διαταραχές, που παρατηρούνται στην ΧΚΑ, σχετίζονται με την ατροφία των σκελετικών μυών, την αναπνευστική ανεπάρκεια και κατά συνέπεια στη δυσανεξία στην κόπωση [165]. Επιπλέον, η μειωμένη λειτουργικότητα των αναπνευστικών μυών στη ΧΚΑ, έχειδειχθεί ότι συνδέεται με την βαρύτητα της νόσου και με παθολογική κινητική του οξυγόνου στην πρώιμη ανάκαμψη [105].

Η συνδυασμένη άσκηση, πέρα από την βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας, φαίνεται να έχει ευνοϊκές επιδράσεις στην λειτουργία των σκελετικών μυών και να αναστρέφει την παθολογική διαδικασία που παρατηρείται σε επίπεδο περιφέρειας στην ΧΚΑ. Συγκεκριμένα τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η μυϊκή ενδυνάμωση σε ασθενείς με ΧΚΑ, συμβάλλει στην βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της μυϊκής ισχύος [166], της αγγειοδραστικότητας [167], της ενδοθηλιακής λειτουργίας [168] και της κινητικής του οξυγόνου στην ανάκαμψη [169-170]. Ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης με την προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης, ειδικότερα, φαίνεται ότι δρα ευεργετικά στην μυϊκή ισχύ [148], στην περιφερική μικροκυκλοφορία [142], στην λειτουργία του ενδοθελίου [149] και στην κινητική του οξυγόνου [171] σε αυτούς τους ασθενείς. Στην δική μας μελέτη, επίσης, παρατηρήθηκε βελτίωση της κινητικής του οξυγόνου, στην ανάκαμψη, που αποτυπώθηκε ως η απόλυτη μεταβολή του $\dot{V}O_2$, στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης, στην ομάδα των ασθενών που ακολούθησαν το πρόγραμμα της συνδυασμένης άσκησης. Επιπροσθέτως, η άσκηση φαίνεται να μειώνει την υπερβολική ενεργοποίηση των περιφερικών εργοϋποδοχέων [172] στην ΧΚΑ και η κινητική παραμέτρων όπως η $\dot{V}O_2$ και η κλίση του $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ στην πρώιμη ανάκαμψη, φαίνεται να παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την μυϊκή ισχύ των κάτω άκρων [123]. Αξιοποιώντας τα παραπάνω σημεία, τα ευρήματα της μελέτης μας, μπορεί να εξηγηθούν, μέσω της ευνοϊκής επίδρασης της συνδυασμένης άσκησης στην αναστροφή των παθολογικών μηχανισμών στην περιφέρεια και ειδικότερα της μυϊκής ατροφίας, της πρώιμης οξέωσης, της αυξημένη δραστηριότητας των εργοϋποδοχέων, της ελάττωσης των κυτταροκινών και τοπικών αιμοδυναμικών αλλαγών.

Όλα αυτά, πιθανόν να συντείνουν στην αποτελεσματικότερη εξουδετέρωση του γαλακτικού οξέος (αποτελεσματικότερο buffering) κατά την ανάκαμψη, με αποτέλεσμα λιγότερη υπέρπνοια, που αντικατοπτρίζεται στην πιο γρήγορη πτώση του κατά λεπτού αερισμού ($\dot{V}_E$) και της αναπνευστικής συχνότητας (RR) στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης. Επίσης, η μυϊκή ενδυνάμωση είναι πιθανό να βελτιώνει την μυϊκή αιμάτωση και την επιστροφή του CO_2 στους πνεύμονες (πιο γρήγορη αποβολή του CO_2 στους ασθενείς με συνδυασμένη άσκηση). Κατά συνέπεια, οι ασθενείς αυτοί ανακάμπτουν

πιο γρήγορα μετά από άσκηση, γεγονός που έχει θετική επίδραση στην καθημερινότητά τους και μειώνει την δυσανεξία στην άσκηση, χαρακτηριστικό της ΧΚΑ. Καταλήγοντας η παρούσα μελέτη υποσημαίνει μία ακόμη ευεργετική επίδραση της άσκησης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ειδικότερα της συνδυασμένης με μυϊκή ενδυνάμωση διαλειμματικού τύπου άσκησης. Επίσης αναδεικνύει τη σημασία μέτρησης δεικτών της πρώιμης ανάκαμψης της καρδιοαναπνευστικής κόπωσης, δεικτών που δεν εξαρτώνται από την προσπάθεια του ασθενούς, αλλά μπορούν να συμβάλλουν στην αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών με ΧΚΑ.

VII. ΕΠΙΚΡΙΣΗ

Η κινητική και άλλων αναπνευστικών παραμέτρων, εκτός από την κινητική του οξυγόνου, όπως του V_E και της VCO_2 , στην πρώιμη ανάκαμψη μετά από μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, φαίνεται ότι συσχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται με την VO_2 peak και την κλίση του V_E/VCO_2 . Επίσης ένα πρόγραμμα αποκατάστασης με αερόβια άσκηση σε συνδυασμό με μυϊκή ενδυνάμωση συμβάλλει στη μεγαλύτερη βελτίωση της κινητικής των αναπνευστικών παραμέτρων στην πρώιμη ανάκαμψη σε ασθενείς με ΧΚΑ.

Μέχρι σήμερα σε διάφορες μελέτες έχειδειχθεί η συσχέτιση τη κινητικής του οξυγόνου στην πρώιμη ανάκαμψη, μετά από μέγιστη ΚΑΔΚ, με την κινητική της αποκατάστασης των υψηλών δεσμών ενεργείας των σκελετικών μυών, που επισυμβαίνει στο ίδιο χρονικό διάστημα. Παράλληλα η κινητική του οξυγόνου στην πρώιμη ανάκαμψη φαίνεται ότι συσχετίζεται με την ικανότητα για άσκηση, όπως αυτή εκφράζεται με την VO_2 peak και δεν μεταβάλλεται είτε ο ασθενής πραγματοποιήσει μέγιστη ή υπομέγιστη ΚΑΔΚ. Έτσι συμβάλλει στην πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών αυτών καθώς ο προσδιορισμός της μέγιστης ΚΑΔΚ, υπόκειται σε περιορισμούς στους ασθενείς αυτούς. Περιορισμοί που αφορούν τον εξεταζόμενο αλλά και τον εξετάζοντα, όπως έχει προαναφερθεί. Με τη παρούσα μελέτη προτείνεται η αξιολόγηση της κινητικής και άλλων αναπνευστικών παραμέτρων στο χρονικό διάστημα της πρώιμης ανάκαμψης, όπως της VCO_2 και του V_E , μπορεί να αποτελέσει ένα επιπλέον απλό, μη επεμβατικό εργαλείο αξιολόγησης της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών αυτών, καθώς φαίνεται να συνδέονται με την βαρύτητα της νόσου. Επίσης η αξιολόγηση αυτών των δεικτών μπορεί να αναδείξει μεταβολές στην λειτουργική κατάσταση των συμμετεχόντων, μετά την επίδραση προγράμματος αποκατάστασης με την προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης. Μεταβολές που μπορεί να μην αποτυπώνονται άμεσα σε καθιερωμένους δείκτες της κόπωσης, όπως το VO_2 peak και της κλίσης του V_E/VCO_2 και μπορεί να συνδέονται με τις ευεργετικές επιδράσεις της μυϊκής ενδυνάμωσης, στην περιφέρεια.

Πιθανή κριτική, που μπορεί να ασκηθεί στο πρώτο σκέλος της μελέτης, είναι ο μικρός αριθμός ασθενών και η απουσία ομάδας ελέγχου. Επίσης η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν άρρενες.

Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης, περιοριστικούς παράγοντες, αποτελούν ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων στη προοπτική μελέτη εφαρμογής προγραμμάτων άσκησης καθώς και το φύλο (το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ήταν άνδρες). Επιπλέον, ο μικρός αριθμός των ασθενών, μπορεί

να συνέτεινε στο να μην αναδειχθούν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και σε άλλες παραμέτρους, που αφορούσαν τις διαφορές μεταξύ των δύο ασκούμενων ομάδων, όπως έδειξε και η ανάλυση ισχύος. Επίσης δεν συμπεριελήφθηκε ομάδα ελέγχου, αλλά ο πρώτιστος στόχος της μελέτης ήταν να αναδειχθούν οι διαφορές μεταξύ των δύο μορφών άσκησης.

VIII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά η εκτίμηση της κινητικής αναπνευστικών παραμέτρων της πρώιμης ανάκαμψης όπως της V_{CO_2} και του V_E (πέρα από την κινητική του οξυγόνου) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, φαίνεται ότι συνδέεται με την βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται από την ικανότητα των ασθενών για άσκηση (VO_2 peak) και την κλίση του V_E/V_{CO_2} .

Επίσης μετά την συμμετοχή σε ένα τρίμηνο επιβλεπόμενο πρόγραμμα αποκατάστασης η προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης στην διαλειμματικού τύπου αερόβια άσκηση, φαίνεται ότι συντελεί στην μεγαλύτερη βελτίωση των αναπνευστικών παραμέτρων της πρώιμης ανάκαμψης, σε σύγκριση με την αερόβια άσκηση μόνο. Επιπλέον, τονίζει τον σημαντικό ρόλο της περιφέρειας και ιδιαίτερα της μυοπάθειας, που παρατηρείται στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ότι η άσκηση των περιφερικών μυών μπορεί να συμβάλλει στην αναστροφή του φαύλου κύκλου που παρατηρείται στην νόσο αυτή, μέσω πιθανής βελτίωσης της μικροκυκλοφορίας, της ποιοτικής σύστασης των μυϊκών ινών, της αγγειοδραστικότητας και της ποιοτικής λειτουργικότητας σε επίπεδο μυϊκού κυττάρου, με πιο αποτελεσματικούς αναερόβιους μηχανισμούς.

Παράλληλα, τονίζεται η σημασία της μελέτης του διαστήματος της πρώιμης ανάκαμψης, για τον υπολογισμό δεικτών, που θα συμβάλλουν στην πληρέστερη αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των εξεταζομένων, δεικτών που θα είναι ανεξάρτητοι από την ένταση της κόπωσης, γεγονός πολύ σημαντικό για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που η μέγιστη προσπάθεια δεν είναι πάντα εφικτή.

Μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών είναι απαραίτητες για να επικυρώσουν τα ευρήματα της μελέτης μας και να εξετάσουν την αξία της μελέτης και άλλων αναπνευστικών παραμέτρων ως προγνωστικού δείκτη στη ΧΚΑ, καθώς επίσης και τη προγνωστική σημασία των θετικών επιδράσεων της προθήκης μυϊκής ενδυνάμωσης στα προγράμματα αποκατάστασης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

ΙΧ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) χαρακτηρίζονται από εύκολη κόπωση, δυσανεξία στην άσκηση και διαταραχές στην λειτουργικότητα των περιφερικών μυών. Η μελέτη της κινητικής παραμέτρων, όπως η κατανάλωση οξυγόνου (VO_2) και η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας στην πρώιμη ανάκαμψη, μετά από μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) σχετίζονται με την βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου. Η άσκηση φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ποιότητα ζωής, τη λειτουργική ικανότητα και την κλινική κατάσταση των ασθενών αυτών. Η μελέτη και άλλων αναπνευστικών παραμέτρων στην ανάκαμψη και η συσχέτιση τους με την βαρύτητα της νόσου δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Επίσης η άσκηση φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ποιότητα ζωής, τη λειτουργική ικανότητα και την κλινική κατάσταση των ασθενών αυτών. Σε μελέτες, η μυϊκή ισχύ φαίνεται να συσχετίζεται με παραμέτρους της ανάκαμψης. Η αερόβια διαλειμματικού τύπου άσκηση, φαίνεται ότι βελτιώνει την βελτίωση της μυϊκής ισχύ, την αγγειοδραστικότητα και την σύσταση του σώματος (body composition). Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα για την επίδραση της συνδυασμένης διαλειμματικού τύπου άσκησης στις αναπνευστικές παραμέτρους στην πρώιμη ανάκαμψη.

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να διερευνηθεί η συσχέτιση της αναπνευστικών παραμέτρων της πρώιμης ανάκαμψης, μετά από ΚΑΔΚ, με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και στη συνέχεια να αξιολογηθούν οι πιθανές θετικές επιδράσεις ενός τριμήνου προγράμματος αποκατάστασης αερόβιας άσκησης, διαλειμματικού τύπου με ή χωρίς την προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης στην πρώιμη ανάκαμψη.

Ο πληθυσμός της μελέτης, για την συσχέτιση της βαρύτητας της ΧΚΑ, σε σχέση με παραμέτρους της πρώιμης ανάκαμψης, αποτελείτο από 90 ασθενείς (68 άνδρες / 22 γυναίκες) με σταθερή ΧΚΑ, που υποβλήθηκαν σε μέγιστη αυξανόμενου έργου ΚΑΔΚ.

Η μελέτη της επίδρασης του προγράμματος αποκατάστασης συμπεριλάμβανε 42 ασθενείς (35 άνδρες/7 γυναίκες) με σταθερή ΧΚΑ, οι οποίοι παρακολούθησαν πρόγραμμα αποκατάστασης για 12 εβδομάδες, με διαλειμματική άσκηση 3 φορές την εβδομάδα, με ή χωρίς την προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης. Οι ασθενείς αυτοί πραγματοποίησαν μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως σε κυκλοεργόμετρο πριν και μετά το τέλος του προγράμματος αποκατάστασης.

Με την τεχνική της μέτρησης, αναπνοή προς αναπνοή, μετρήθηκαν ο κατά λεπτόν αερισμός (VE), η πρόσληψη οξυγόνου και η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2). Οι μετρήσεις περιλάμβαναν τη μέγιστη επιτευχθείσα πρόσληψη οξυγόνου ($\text{VO}_{2\text{peak}}$, ml/kg/min), τη πρόσληψη οξυγόνου στον

αναερόβιο ουδό (VO_2AT , ml/kg/min), όπως επίσης με κατάλληλο λογισμικό μετρήθηκε η κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου ως προς την αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα από την αρχή της άσκησης έως τον αναερόβιο ουδό (VE/VCO_2 slope) και η 1^{ου} βαθμού κλίση της μείωσης της πρόσληψης οξυγόνου στο 1^ο λεπτό της περιόδου ανάκαμψης της άσκησης ($\text{VO}_2/\text{t-slope}$, L/min²). Επίσης, με την ίδια διαδικασία υπολογίστηκε η πρώτου βαθμού κλίση της αποβολής διοξειδίου ($\text{VCO}_2/\text{t-slope}$) και του κατά λεπτόν αερισμού ($\text{VE}/\text{t-slope}$) κατά το πρώτο λεπτό της ανάκαμψης. Παράλληλα υπολογίστηκε και ο χρόνος υποδιπλασιασμού ($t_{1/2}$) των παραμέτρων αυτών στην ανάκαμψη. Δηλαδή ο χρόνος που απαιτείται ώστε η τιμή της παραμέτρου να αριθμεί το μισό της τιμής, που είχε στο μέγιστο της κόπωσης. Είναι ένας επιπλέον δείκτης λειτουργικής επάρκειας του εξεταζομένου, που έχει χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κινητικής του οξυγόνου στην ανάκαμψη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι αναπνευστικές παράμετροι της ανάκαμψης μελετήθηκαν σε σχέση με την βαρύτητα με βάση την VO_2 peak και την κλίση του VE/VCO_2 . Για την VO_2 peak, χρησιμοποιήθηκε η διάμεσος τιμή του δείγματος των ασθενών που καθορίστηκε στα 19,0 ml/kg/min. Επιπροσθέτως για την αξιολόγηση της βαρύτητας των ασθενών με βάση την κλίση του VE/VCO_2 , χρησιμοποιήθηκε η τιμή 34, που φαίνεται ότι διαφοροποιεί τους ασθενείς αυτούς ως προς την πρόγνωση. Παράλληλα οι παράμετροι της ανάκαμψης εξετάστηκαν ως προς την βαρύτητα και με βάση το % του προβλεπομένου VO_2 peak, ως ακόμα πιο αντικειμενικός δείκτης της αερόβιας ικανότητας του εξεταζομένου, αφού συνεκτιμά το φύλο, την ηλικία και τον σωματότυπο του εξεταζομένου. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε η διάμεσος τιμή του δείγματος ως προς την % του προβλεπομένου VO_2 peak, η οποία υπολογίστηκε στο 63 % του προβλεπομένου VO_2 peak.

Οι μετρήσεις αυτές επαναλήφθηκαν και στο πρωτόκολλο του προγράμματος καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης μέσω άσκησης και έγινε σύγκριση αυτών πριν και μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ή υπερηχογράφημα καρδιάς για τον υπολογισμό του κλάσματος εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας (LVEF).

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν μειωμένη βαρύτητα σύμφωνα με την κατανομή με βάση το VO_2peak (διάμεσος τιμή 19,0ml/kg/min) και την κλίση του VE/VCO_2 (όριο η τιμή 34) παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά ταχύτερη μείωση στις $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ και $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ στην ανάκαμψη. Η $\text{VE}/\text{t-slope}$, παρουσιάζει καλύτερη κλίση (γρηγορότερη ανάκαμψη) με στατιστική σημαντικότητα στους λιγότερο επιβαρυνμένους ασθενείς με βάση την VO_2 peak. Επίσης ο χρόνος υποδιπλασιασμού της VO_2 και της VCO_2 ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένος στους ασθενείς με μικρότερη VO_2 peak και μεγαλύτερη κλίση του VE/VCO_2 . Ο αντίστοιχος χρόνος υποδιπλασιασμού στην ανάκαμψη για το VCO_2 , παρουσίασε στατιστική σημαντική μείωση στους ασθενείς μειωμένης βαρύτητας σε σχέση με την κλίση του VE/VCO_2 . Δηλαδή στους ασθενείς μειωμένης βαρύτητας παρατηρείται πιο γρήγορη μείωση (ανάκαμψη) των αναπνευστικών παραμέτρων.

Παράλληλα, όπως αναφέρθηκε, οι παράμετροι της ανάκαμψης εξετάστηκαν ως προς την βαρύτητα και με βάση το % του προβλεπομένου VO_2 . Χρησιμοποιήθηκε η διάμεσος τιμή του δείγματος ως προς την % του προβλεπομένου VO_2 peak, η οποία υπολογίστηκε στο 63% του προβλεπομένου VO_2 peak. Κατά την ανάλυση διαπιστώθηκε στατιστική σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την πρώτη βαθμού κλίση στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης για τις παραμέτρους στις $\text{VO}_2/\text{t-slope}$, $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ και $\text{V}_E/\text{t-slope}$. Δηλαδή οι ασθενείς με υψηλότερη τιμή του % του προβλεπομένου VO_2 peak, παρουσίαζαν ταχύτερη αποκατάσταση στην πρώιμη ανάκαμψη. Διαπιστώθηκε επίσης ταχύτερη ανάκαμψη των χρόνων υποδιπλασιασμού ($t_{1/2}$) για VO_2 και VCO_2 με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0,05$).

Στους ασθενείς που εντάθηκαν σε πρόγραμμα αποκατάστασης διαπιστώθηκε βελτίωση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ($p < 0,05$), αλλά υπήρχε τάση μεγαλύτερης βελτίωσης της VO_2 peak στην ομάδα των ασθενών που ακολούθησαν συνδυασμένη άσκηση ($p = 0,06$). Επίσης δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ των δυο ομάδων άσκησης σχετικά με την VO_2 AT, το Peak WR (μέγιστο επιτευχθέν έργο, watt), το V_E peak και την κλίση του V_E/VCO_2 . Η $\text{VO}_2/\text{t-slope}$, μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δυο ομάδες άσκησης με επίσης τάση βελτίωσης στην ομάδα της συνδυασμένης άσκησης ($p = 0,07$). Αντίθετα μόνο οι ασθενείς που ακολούθησαν συνδυασμένη μορφή άσκησης παρουσίασαν βελτίωση της $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ ($0,37 \pm 0,20$, vs. $0,53 \pm 0,26$, $p < 0,005$) σε σχέση με τους ασθενείς που ακολούθησαν αερόβια άσκηση μόνο. Επίσης και η απόλυτη μεταβολή του κατά λεπτού αερισμού (V_E) ($19,2 \pm 11,2$ vs $26,3 \pm 15,5$, $p < 0,05$) και της αναπνευστικής συχνότητας (RR) (8 ± 6 , vs 11 ± 6 $p < 0,05$) κατά το πρώτο λεπτό της ανάκαμψης μετά την περάτωση του προγράμματος αποκατάστασης, βελτιώθηκε στη συνδυασμένη άσκηση, όπως επίσης και η % μεταβολή των παραμέτρων αυτών. Αντίθετα οι ασθενείς που ανήκαν στην αερόβια ομάδα άσκησης δεν παρουσίασαν βελτίωση των ως άνω παραμέτρων. Ο αναπνεόμενος όγκος (V_t , L) δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά σε καμία από τις δύο ομάδες.

Συμπερασματικά η κινητική της VCO_2 και του V_E , στην πρώιμη ανάκαμψη είναι επηρεασμένη στην καρδιακή ανεπάρκεια και ο βαθμός του επηρεασμού είναι ανάλογος της βαρύτητας της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται από το VO_2 peak και την κλίση του V_E/VCO_2 .

Επίσης ένα τρίμηνο επιβλεπόμενο πρόγραμμα αποκατάστασης με διαλειμματικού τύπου αερόβια άσκηση, με την προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης, μπορεί να βελτιώσει την κινητική των αναπνευστικών παραμέτρων στην πρώιμη ανάκαμψη.

X. SUMMARY

Peak oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) is considered an established measure of functional capacity with prognostic significance in patients with chronic heart failure (CHF). However, $\text{VO}_{2\text{peak}}$ obtained by cardiopulmonary exercise testing (CPET), may not be always reproducible, because it is influenced by CHF patient's motivation, weight, deconditioning, as well as the subjective evaluation of the physician who has the responsibility to terminate the exercise. Therefore, there is considerable interest in obtaining clinically important gas exchange variables at times other than peak exercise. Data derived during the early recovery phase after maximal or submaximal CPET may predict the functional capacity in CHF patients. Prolonged VO_2 recovery kinetics associated with slower replenishment of skeletal muscle high-energy phosphate stores and excessive respiratory muscle activity are commonly observed in CHF patients.

Additionally, exercise training appears to improve recovery VO_2 kinetics. The recovery VO_2 kinetics for CHF patients appear to be similar for various intensities of exercise. Additional gas exchange variables measured during the recovery phase, such as minute ventilation (V_E) and carbon dioxide production (VCO_2), may aid in the estimation of exercise capacity. Also, an association between improvement in the recovery ventilatory equivalent for carbon dioxide production (V_E/VCO_2) and strength training has been reported. Therefore, measurement of selected early recovery gas exchange variables may be reliable markers, indicating improvement in exercise capacity after an exercise training program for CHF patients. Furthermore, recent studies showed that interval aerobic exercise and in particular combined with resistance training improves muscle strength, body composition and vascular reactivity. The differences regarding the effects between these two modalities of exercise training, aerobic interval or combined interval and resistance training on ventilatory and metabolic pattern of early recovery period in CHF patients have not been thoroughly investigated.

Aim of this study was to investigate in the first part, the correlation of early recovery ventilatory parameters with CHF severity and in the second part of this study, to evaluate and compare the effects of an exercise aerobic interval rehabilitation program alone or with the addition of resistance training these 2 modalities of exercise training on early recovery ventilatory and metabolic parameters in CHF patients.

Regarding the first part of this study, consisted of 90 stable CHF patients (68 males / 22 women), that underwent a symptom-limited cardiopulmonary exercise testing (CPET), pulmonary function

tests, measurement of ventilatory variables during the first minute of recovery. Oxygen uptake, minute ventilation and carbon dioxide output kinetics, as the 1st linear regression of oxygen uptake reduction during the 1st min of recovery period were estimated. Additionally for these variables the half time ($t_{1/2}$) values during recovery period were measured.

42 clinically stable CHF patients (35 males/7 women) participated in an exercise rehabilitation program (ERP) 3 times/week, for 12 weeks by interval training modality with or without the addition of resistance training. All patients underwent symptom-limited CPET before and after the exercise rehabilitation program.

By using the breath by breath technique the air flow, the oxygen uptake and the carbon dioxide output were calculated. Measurements included peak oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{peak}}$, ml/kg/min), oxygen uptake at anaerobic threshold ($\text{VO}_{2\text{AT}}$, ml/kg/min), as well as the slope of the linear regression of minute ventilation versus carbon dioxide output from the onset of exercise to the anaerobic threshold ($\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ slope) and the 1st linear regression of oxygen uptake reduction during the 1st min of recovery period ($\text{VO}_2/\text{t-slope}$, L/min²). Additionally, the first degree slope of VCO_2 ($\text{VCO}_2/\text{t slope}$) during the first minute of recovery was calculated. We also measured VO_2 , VCO_2 , V_E , tidal volume (Vt), respiratory rate (RR) at peak exercise and at the first minute of recovery as well as the change of these parameters during the first minute of recovery (peak - 1st minute of recovery). Ventilatory pattern during recovery period was also evaluated by the percentage difference of the ventilatory variables (V_E , VT , RR) between peak exercise and 1st minute of recovery. For example:

$$\text{V}_\text{E recovery, (\%)} = (\text{V}_\text{E peak} - \text{V}_\text{E recovery 1}^{\text{st}} \text{ minute}) * 100 / \text{V}_\text{E peak}.$$

All patients underwent radionuclide ventriculography or cardiac ultrasound in order to measure left ventricular ejection fraction.

The patients that participated in the first part of the study were divided in 2 groups according to estimated median value of $\text{VO}_{2\text{peak}}$, which was 19 ml/kg/min. Also the severity of CHF was estimated with $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ slope and cut off point value 34, as prognostic marker according to the relative bibliography. The patients in the group with $\text{VO}_2 \text{ peak} \geq 19$ ml/kg/min presented with better values referring to recovery variables. More specific, the measured values were for $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ (-0.48 ± 0.18 vs -0.88 ± 0.31 , $p < 0.001$), $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ (-0.39 ± 0.13 vs. -0.75 ± 0.23 , $p < 0.001$), $\text{V}_\text{E}/\text{t-slope}$ (-12.3 ± 6.1 vs. -19.0 ± 7.0 , $p < 0.001$) and $\text{VO}_2 t_{1/2}$ (93 ± 25 vs. 78 ± 23 , $p < 0.05$). Also the patients with lower values of $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$ slope, presented with higher $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ (-0.76 ± 0.33 vs. -0.42 ± 0.15 , $p < 0.001$), $\text{VCO}_2/\text{t slope}$ (-0.64 ± 0.26 vs. -0.38 ± 0.12 , $p = 0.001$) and better recovery half time ($t_{1/2}$) values for VO_2 (80 ± 21 vs. 102 ± 29 , $p = 0.001$) and VCO_2 (104 ± 30 vs. 128 ± 32 , $p = 0.003$). Furthermore, significant correlations were demonstrated between CPET variables and ventilatory recovery CPET indices. $\text{VO}_{2\text{peak}}$ was correlated to $\text{VO}_2/\text{t slope}$ ($r = -0.779$), VCO_2/t

slope ($r = -0.793$), and V_E/t slope ($r = -0.570$). $V_E VCO_2$ was correlated to VO_2/t slope ($r = 0.617$), VCO_2/t slope ($r = 0.690$).

In the group of patients that participated in the rehabilitation program, there were no statistically significant differences between patients assigned to aerobic interval (AIT) and aerobic interval combined with strength training group (COM), with regards to baseline characteristics. No significant differences were present between the 2 groups for baseline CPET exercise or recovery variables. In relation to exercise capacity, there were no significant between-group differences in V_E peak, VO_2AT , and peak workload. VO_2 peak tended to increase more in COM. Also COM increased V_E , RR, VO_2 , VCO_2 , VO_2/t , and VCO_2/t slopes for both absolute and relative values, while V_t was unchanged. For AIT, only VO_2/t -slope increased significantly. The between-group analysis showed significant differences ($P < .05$) in favor of COM group in V_E recovery, RR recovery, % V_E recovery, %RR recovery, and VCO_2/t slope. The VO_2/t -slope tended to increase more in COM than in AIT ($P = .07$). Both training protocols were well-tolerated and no serious adverse events occurred during the study.

Conclusively, early ventilatory recovery parameters seems to depict CHF severity, evaluated by VO_2 peak and V_E/VCO_2 . Furthermore, early recovery ventilatory indices seems to correlate with VO_2 peak and V_E/VCO_2 , as established CPET variables, adding additional estimation effort independent parameters of functional capacity in CHF patients, regarding the fact that maximal CPET, is not always feasible to be achieved in these patients.

Also, a 3-month supervised exercise rehabilitation programme by aerobic interval exercise combined with strength training, induces significant beneficial effects in terms of ventilatory and metabolic recovery kinetics than aerobic interval exercise alone in CHF patients, possibly indicating greater ventilatory efficiency and metabolic improvement.

XI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239].
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*.2012;(8):803-69.
3. Vasan RS, Levy D Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101:2118–21.
4. Bhuiyan T, Maurer MS. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Persistent Diagnosis, Therapeutic Enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep*.2011;5(5):440-449.
5. Go AS Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*.2013;127(1):e6-e245.
6. Curtis LH Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, Schulman KA. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*.2008;168(4):418-24.
7. Djoussé L Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA*. 2009;302(4):394-400.
8. Lloyd-Jones DM Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.

9. Loehr LR Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol.*2008;101(7):1016-22.
10. Roger VL Weston SA, Redfield MM. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344–50.
11. Ammar KA Jacobsen SJ, Mahoney DW. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community.;*Circulation.* 2007;115:1563–70.
12. Owan TE Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.*2006;355(3):251-9.
13. He J Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.*2001;161(7):996-1002.
14. Braunwald's. Heart Disease-Pathophysiology of heart failure. *Eight Edition 2008. Saunders Elvieser.*p. 541-521.
15. DL. Mann. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. . *Circulation.* 1999;100(9):999-1008.
16. JN Cohn; R Ferrariand N. Sharpe. 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(3):569-82.
17. Dorn GW Robbins J, Sugden PH. Phenotyping hypertrophy: eschew obfuscation. *Circ Res* 2003; 92:1171.
18. Opie LH Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet.* 2006 Jan 28;367(9507):356-67.
19. AM. Gerdes. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure. *J Card Fail.* 2002 Dec;8(6 Suppl):S264-8.
20. Grassi G Esler M. . How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens.* 1999 ;17(6):719-34.
21. Satoh N Suter TM, Liao R, Colucci WS. . Chronic alpha-adrenergic receptor stimulation modulates the contractile phenotype of cardiac myocytes in vitro. *Circulation.* 2000 Oct 31;102(18):2249-54. .
22. Kim S Iwao H. . Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev.* 2000 ;52(1):11-34.

23. Kajstura J Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG, Anversa P Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol.* 1997 ;29(3):859-70.
24. Kawano H Do YS, Kawano Y, Starnes V, Barr M, Law RE, Hsueh WA. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation.* 2000 ;101(10):1130-7.
25. Francis GS Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990 ;82(5):1724-9.
26. KT Weber. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1689-97.
27. Sun Y Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress. *Am J Pathol.* 2002 ;161(5):1773-81.
28. Davie AP Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335–339.
29. Mant J Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1–207, iii.
30. Oudejans I Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518–527.
31. C. Fonseca. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11: 95–107.
32. Kelder JC Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, and Lammers JW Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. . The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. . *Circulation* 2011;124:2865–2873.
33. Rutten FH Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, and AW. Hoes. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
34. Daniels LB Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J,; Hollander JE Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH,; Steg PG Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, and McCullough PA Maisel AS. . How obesity affects

- the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.
35. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
36. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315–322.
37. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. . Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:573–580.
38. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, and Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. . *Circulation* 2009;119:515–523.
39. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 ;376(9744):875-85.
40. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
41. Bonios MJ, Terrovitis JV, Drakos SG, Katsaros F, Pantsios C, Nanas SN, Kanakakis J, Alexopoulos G, Toumanidis S, Anastasiou-Nana M, Nanas JN. Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure. *Int J Cardiol*. 2012 ;159(3):225-9. .
42. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, and Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
43. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. . Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.

44. Investigators. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID). A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. . *N Engl J Med* 1997;337:1576–1583.
45. Kuck KH Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–754.
46. Connolly SJ Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, and Green MS Klein GJ, O'Brien B. . Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–1302.
47. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004;19:26–30.
48. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom D,; Daubert JP Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, and Pitschner H Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061–1072.
49. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, and Schroeder JS Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685–2694.
50. Hayes DL Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR 3rd, Heidenreich PA, Seth M, Jones PW, and LA. Saxon. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival.; *Heart Rhythm* 2011;8:1469–1475.
51. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N,; Roy D Philippon F, Dorian P, Talajic M, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Rivard L, and Andrade J Khairy P, LESSER-EARTH Investigators. . Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and a QRS Complex ,120 Milliseconds: The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) Trial. *Circulation* 2013;127:873–881.

52. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Floras J, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Heckman GA, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, O'Meara E, Rajda M, Rao V, Simon J, Swiggum E, Zieroth S, Arnold JM, Ashton T, D'Astous M, Dorian P, and Haddad H, Isaac DL, Leblanc MH, Liu P, Sussex B, Ross HJ. . The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support and palliative care. *Can J Cardiol* 2011;27:319–338.
53. Shah KB, Tang DG, Cooke RH, Harton S, Flattery M, Katlaps GJ, Kasirajan V, and ML Hess. Implantable mechanical circulatory support: demystifying patients with ventricular assist devices and artificial hearts. *Clin Cardiol* 2011;34:147–152.
54. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* . 1994;72:36-39.
55. Τζάνης Γ, Δημόπουλος Σ, Τασούλης Α, Νανάς Σ. Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μυοπάθεια σκελετικού μυός- ο ρόλος της άσκησης. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2009, 26(4):479-495
56. Σ. Νανάς. Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως & Προγράμματα Καρδιοαναπνευστικής Αποκατάστασης. *Εκδόσεις Σταμούλη* 2006.
57. Σεραφείμ Νανάς. Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως στην κλινική πράξη. *Εκδόσεις Ζεβελεκάκη*. Αθήνα 2004.
58. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86.
59. Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou DCh, Dimopoulos SK, Drakos SG, Kapsimalakou SG, Mpatziou CA, Papazachou OG, Dalianis AS, Anastasiou-Nana MI, Roussos C. VE/VCO₂ slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* . 2006;8(4):420-7. .
60. Nanas S.; Anastasiou-Nana M.; Dimopoulos S., et al. Early heart rate recovery after exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* . 2006;110(3):393-400.
61. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine* . 2003;167(2):211-77.
62. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation.:Lipincot William&Wilkins Philadelphia. 1999;65

63. Buchfuhrer M. J.; Hansen J. E.; Robinson T. E.; Sue D. Y.; Wasserman K. and Whipp B. J. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1983;55(5):1558-64.
64. Beaver W. L., Wasserman K. and Whipp B. J. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*. 1986;60(6):2020-7.
65. Whipp B. J. Dynamics of pulmonary gas exchange. *Circulation*. 1987;76(6 Pt 2):VI18-28.
66. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. . *Am Rev Respir Dis* 1984;129(Suppl.):S49-S55.
67. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *European heart journal*. 2001;22(1):37-45.
68. Page E, Cohen-Solal A, Jondeau G., et al. Comparison of treadmill and bicycle exercise in patients with chronic heart failure. *Chest*. 1994;106(4):1002-6.
69. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, et al. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2006;13(1):67-73.
70. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(6):1239-49.
71. Simonton C. A, Higginbotham M. B. and Cobb F. R. The ventilatory threshold: quantitative analysis of reproducibility and relation to arterial lactate concentration in normal subjects and in patients with chronic congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1988;62(1):100-7.
72. Wasserman K, Zhang Y. Y, Gitt A, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation*. 1997;96(7):2221-7.
73. Chua T P, Nanas J N, Harrington D. et al. Clinical correlates and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *Journal of heart failure*. 2006;8(4):420-7.
74. Robbins M, Francis G, Pashkow F. J., et al. Ventilatory and heart rate responses to exercise : better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation*. 1999;100(24):2411-7.
75. Sadeh J. S, Miller A. and Kukin M. L. Noninvasive measurement of cardiac output by an acetylene uptake technique and simultaneous comparison with thermodilution in ICU patients. *Chest*. 1997;111(5):1295-300.

76. Metra M, Nodari S, Raccagni D, Garbellini M, Boldi E, Bontempi L, Gaiti M, Dei Cas L. Maximal and submaximal exercise testing in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.*1998;32 Suppl 1:S36-45.
77. Metra M, Raddino R, Dei Cas L, Visioli O. Assessment of peak oxygen consumption, lactate and ventilatory thresholds and correlation with resting and exercise hemodynamic data in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.*1990;65(16):1127-33.
78. Solal AC, Gourgon R. Assessment of exercise tolerance in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.*1991;67(12):36C-40C.
79. Oka RK, Stotts NA, Dae MW, Haskell WL, Gortner SR. Daily physical activity levels in congestive heart failure. *Am J Cardiol.*1993;71(11):921-5.
80. Francis GS, Rector TS. Maximal exercise tolerance as a therapeutic end point in heart failure--are we relying on the right measure? *Am J Cardiol.*1994;73(4):304-6.
81. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Nikolaou C, Tsagalou E, Sakellariou D. Early recovery of oxygen kinetics after submaximal exercise test predicts functional capacity in patients with chronic heart failure *Eur J Heart Fail* 2001;3:685–692.
82. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. Exercise Gas Exchange in Heart Disease.1996;p.65.
83. Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, Geneves M, Caviezel Band Gourgon R. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure. Analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation.* 1995;91(12):2924-32.
84. Billat VL, Mille-Hamard L, Demarle A, Koralsztejn JP. Effect of training in humans on off- and on-transient oxygen uptake kinetics after severe exhausting intensity runs. *Eur J Appl Physiol.* 2002 Oct;87(6):496-505.
85. A. Krogh. A bicycle ergometer and respiration apparatus for the experimental study of muscular work. *Scand Arch Physiol.*1913;33:375–80.
86. Linnarsson D. Dynamics of pulmonary gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise. *Acta Physiol Scand Suppl.*1974;415:1-68.
87. Gaesser GA Brooks GA. Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption: a review. *Med Sci Sports Exerc.* 1984;16(1):29-43.
88. Hill AV Long CN, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilization of oxygen. VI. The oxygen debt at the end of exercise *Proc R Soc Lond.*1924 ;97:127-37.

89. 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(6):1719-24.
90. Markovitz G. H, Sayre J. W, Storer T. W. and Cooper C. B. On issues of confidence in determining the time constant for oxygen uptake kinetics. *British journal of sports medicine*. 2004;38(5):553-60; discussion 553-60.
91. R. Margaria H. T. Edwards, D. B. Dill. The possible mechanisms of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contraction. *Am J Physiol*. 1933;106:689-715.
92. McCully KK, Fielding RA, Evans WJ, Leigh JS Jr, Posner JD. Relationships between in vivo and in vitro measurements of metabolism in young and old human calf muscles. *J Appl Physiol*. 1993 Aug;75(2):813-9.
93. MacDougall JD, Green HJ, Sutton JR, Coates G, Cymerman A, Young P, Houston CS. Operation Everest II: structural adaptations in skeletal muscle in response to extreme simulated altitude. *Acta Physiol Scand*. 1991;142(3):421-7.
94. Whipp BJ, Rossiter HB, Ward SA. Exertional oxygen uptake kinetics: a stamen of stamina? *Biochem Soc Trans*. 2002;30(2):237-47.
95. Rossiter HB, Ward SA, Howe FA, Kowalchuk JM, Griffiths JR, Whipp BJ. Dynamics of intramuscular ³¹P-MRS P(i) peak splitting and the slow components of PCr and O₂ uptake during exercise. *J Appl Physiol*. 2002;93(6):2059-69. .
96. Hagberg J. M, Hickson R. C, Ehsani A. A. and Holloszy J. O. Faster adjustment to and recovery from submaximal exercise in the trained state. *J Appl Physiol*. 1980;48(2):218-24.
97. Ozyener F, Rossiter HB, Ward SA, Whipp BJ. Influence of exercise intensity on the on- and off-transient kinetics of pulmonary oxygen uptake in humans. *J Physiol*. 2001;533(Pt 3):891-902.
98. Leyk D, Essfeld D, Hoffmann U, Baum K, Stegemann J. Influence of body position and pre-exercise activity on cardiac output and oxygen uptake following step changes in exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992;65(6):499-506.
99. Cunningham DA, Croix CM, Paterson DH, Ozyener F, Whipp BJ. The off-transient pulmonary oxygen uptake (VO₂) kinetics following attainment of a particular VO₂ during heavy-intensity exercise in humans. *Exp Physiol*. 2000;85(3):339-47.
100. Perrey S, Candau R, Borrani F, Millet GY, Rouillon JD. Recovery kinetics of oxygen uptake following severe-intensity exercise in runners. *J Sports Med Phys Fitness*. 2002;42(4):381-8.

101. LaForgia J, Withers RT, Gore CJ. Effects of exercise intensity and duration on the excess post-exercise oxygen consumption. *J Sports Sci.*2006;24(12):1247-64.
102. Børsheim E, Bahr R. Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. *Sports Med.*2003;33(14):1037-60.
103. Mc Ardle, W Katch F, Katch V. Essentials of Exercise Physiology second edition.2000 Lippincot Wiliams& Wilkins:p.137.
104. Boutellier U, Giezendanner D, Cerretelli P, di Prampero PE. After effects of chronic hypoxia on VO₂ kinetics and on O₂ deficit and debt. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1984;53(2):87-91. 1984.
105. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;100:503-8.
106. Lambert Stephen. PhD thesis. Oxygen uptake kinetics during recovery from exercise in trained athletes. *School of exercise and sports science, University of Sydney* 2008:8-10.
107. Kilding AE, Challis NV, Winter EM, Fysh M. Characterisation, asymmetry and reproducibility of on- and off-transient pulmonary oxygen uptake kinetics in endurance-trained runners. *Eur J Appl Physiol* .2005;93(5-6):588-97.
108. Piiper J.and Spiller P. Repayment of O₂ debt and resynthesis of high-energy phosphates in gastrocnemius muscle of the dog. *Journal of applied physiology.* 1970;28(5):657-62.
109. Σακελλαρίου Δ, Παπαζάχου Ο, Ροδίτης Π, Τάσιου Α, Καψιμαλάκου Σ, Γυφτόπουλος Σ, Τεροβίτης Ι, Νανάς Σ, Ρούσσοι. Η αναπνευστική απόκριση κατά τη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως και η συσχέτιση του με άλλους προγνωστικούς δείκτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. *30ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο* 2004.
110. Kemps HM, Schep G, Zonderland ML, Thijssen EJ, De Vries WR, Wessels B, Doevendans PA, Wijn PF. Are oxygen uptake kinetics in chronic heart failure limited by oxygen delivery or oxygen utilization? *Int J Cardiol.*2010;142(2):138-44.
111. Hanada A, Okita K, Yonezawa K, Ohtsubo M, Kohya T, Murakami T, Nishijima H, Tamura M, Kitabatake A. Dissociation between muscle metabolism and oxygen kinetics during recovery from exercise in patients with chronic heart failure. *Heart.*2000;83(2):161-6.
112. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, Mazic S, Meurin P, Piepoli M, Simon A, Laethem CV, Vanhees L. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*2009;16(3):249-67.

113. Sietsema KE, Ben-Dov I, Zhang YY, Sullivan C, Wasserman K. Dynamics of oxygen uptake for submaximal exercise and recovery in patients with chronic heart failure. *Chest*.1994;105(6):1693-700.
114. Mitchell SH, Steele NP, Leclerc KM, Sullivan M, Levy WC. Oxygen cost of exercise is increased in heart failure after accounting for recovery costs. *Chest*.2003;124(2):572-9.
115. Levy WC Maichel BA, Steele NP, Leclerc KM, Stratton JR. Biomechanical efficiency is decreased in heart failure during low-level steady state and maximal ramp exercise. *Eur J Heart Fail*.2004;6(7):917-26.
116. Scrutinio D, Passantino A, Lagioia R, Napoli F, Ricci A, Rizzon P. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *Int J Cardiol*.1998;64(2):117-24.
117. Queirós MC Mendes DE, Ribeiro MA, Mendes M, Rebocho MJ, Seabra-Gomes R. Recovery kinetics of oxygen uptake after cardiopulmonary exercise test and prognosis in patients with left ventricular dysfunction. *Rev Port Cardiol*.2002;21(4):383-98.
118. Pavia L Myers J, Rusconi C. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest*. 1999;116:808-13.
119. Kemps HM De Vries WR, Hoogeveen AR, Zonderland ML, Thijssen EJ, Schep G. Reproducibility of onset and recovery oxygen uptake kinetics in moderately impaired patients with chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol*. 2007;100(1):45-52.
120. E. Klainman S. Sakhnovski, A. Yarmolovsky, I. Rosenberg, G. Fink. Evaluation of prognostic stratification of patients with chronic heart failure by recovery cardiopulmonary indices compared to cardiopulmonary exercise indices. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 2012;(1-4):13-16.
121. Shimizu N, Koike A, Koyama Y, Kobayashi K, Marumo F, Hiroe M. Kinetics of Pulmonary Gas Exchange During and While Recovering From Exercise in Patients After Anterior Myocardial Infarction *Jpn Circ J* 1999;63:459 –466.
122. Sumimoto T, Sugiura T, Takeuchi M, Yuasa F, Hasegawa T, Nakamura S, Iwasaka T, Inada M. Oxygen Utilization, Carbon Dioxide Elimination and Ventilation During Recovery from Supine Bicycle Exercise 6 to 8 Weeks After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1991;67:1170-1174.
123. Zavin A, Arena R, Joseph J, Allsup K, Daniels K, Schulze PC, Lecker S, Forman DE. Dynamic assessment of ventilatory efficiency during recovery from peak exercise to enhance cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(5):779-85.

124. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol.* 1991 May;17(6):1334-42.
125. Brunner-La Rocca, HP Weilenmann D, Schalcher C, Schlumpf M, Follath F, Candinas R, Kiowski W. Prognostic significance of oxygen uptake kinetics during low level exercise in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 1999 Sep 15;84(6):741-4, A9.
126. Pollock M L, Foster C, Schmidt D, Hellman C, Linnerud A. C.and Ward A. Comparative analysis of physiologic responses to three different maximal graded exercise test protocols in healthy women. *American heart journal.* 1982;103(3):363-73.
127. Whipp B. J, Davis J. A., Torres F.and Wasserman K. A test to determine parameters of aerobic function during exercise. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* 1981;50(1):217-21.
128. Solal A. C, Chabernaud J. M.and Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. *Journal of the American College of Cardiology.* 1990;16(1):80-5.
129. Meyer K, Schwaibold M, Hajric R, Westbrook S, Ebfeld D, Leyk D, Roskamm H. Delayed VO₂ kinetics during ramp exercise: a criterion for cardiopulmonary exercise capacity in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 1998 May;30(5):643-8.
130. Koike A, Yajima T, Adachi H, Shimizu N, Kano H, Sugimoto K, Niwa A, Marumo F, Hiroe M. Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation.*1995;91(6):1719-24.
131. Witte KK Thackray SD, Lindsay KA, Cleland JG, Clark AL. Metabolic gas kinetics depend upon the level of exercise performed. *Eur J Heart Fail.*2005;7(6):991-6.
132. Belardinelli R, Barstow TJ, Nguyen P, Wasserman K. Skeletal muscle oxygenation and oxygen uptake kinetics following constant work rate exercise in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.*1997;80(10):1319-24.
133. Short KR Sedlock DA. Excess postexercise oxygen consumption and recovery rate in trained and untrained subjects. *J Appl Physiol.*1997;83(1):153-9.
134. Kemps HM de Vries WR, Schmikli SL, Zonderland ML, Hoogeveen AR, Thijssen EJ, Schep G. Assessment of the effects of physical training in patients with chronic heart failure: the utility of effort-independent exercise variables. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(3):469-76.
135. Cahalin LP, Forman DE, Chase P, Guazzi M, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, and Ashley E West E, Arena R. The prognostic significance of heart rate recovery is not

- dependent upon maximal effort in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1496-501.
136. Piepoli M. F, Davos C, Francis D P.and Coats A. J. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ.* 2004;328(7433):189.
 137. O'Connor CM Whellan DJ, Lee KL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1439-50.
 138. Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, Beneke R, Hajric R, Lehmann M, Roskamm H. Effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.*;1997;133(4):447-53.
 139. 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(2):304-11.
 140. Laederach-Hofmann K, Roher-Gübeli R, Messerli N, Meyer K. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure--better psycho-emotional status related to quality of life, brain natriuretic peptide concentrations, and clinical severity of disease. *Clin Invest Med.*2007;30(2):E54-62.
 141. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D., et al. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(1):67-73.
 142. Gerovasili V, Drakos S. Kravari M., et al. Physical exercise improves the peripheral microcirculation of patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29(6):385-91.
 143. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, Paraskevaidis J, Koniavitou K, Coats AJ, Kremastinos DT. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.*2002;39(4):653-63.
 144. Belardinelli R, Georgiou 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.
 145. Meyer K, Samek L, Schwaibold M et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(3):306-12.

146. Wisløff U Støylen A, Loennechen JP. Superior cardiovascular of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115:3086-3094.
147. Volaklis KA, Tokmakidis SP. Resistance exercise training in patients with heart failure. *Sports Med*. 2005;35(12):1085-103.
148. Bouchla A, Karatzanos E, Dimopoulos S, Tasoulis A, Agapitou V, Diakos N, Tseliou E, Terrovitis J, Nanas S. The addition of strength training to aerobic interval training: effects on muscle strength and body composition in CHF patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31:47-51.
149. Anagnostakou V, Chatzimichail K, Dimopoulos S, Karatzanos E, Papazachou O, Tasoulis A, Anastasiou-Nana M, Roussos C, Nanas S. Effects of interval cycle training with or without strength training on vascular reactivity in heart failure patients. *J Card Fail*. 2011;Jul;17(7):585-91.
150. Sbruzzi G Ribeiro RA, Schaan BD, Signori LU, Silva AM, Irigoyen MC, Plentz RD. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(3):254-60.
151. Physicians. American Thoracic Society; American College of Chest. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77.
152. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129 (suppl):S49-S55.
153. Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Hansen JE. Anaerobic threshold and exercise gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973; 35:236-43.
154. Nanas S. N, Terrovitis J. V, Charitos C, et al. Ventilatory response to exercise and kinetics of oxygen recovery are similar in cardiac transplant recipients and patients with mild chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(10):1154-9.
155. Pouliou E, Nanas S, Papamichalopoulos A. et al Prolonged oxygen kinetics during early recovery from maximal exercise in adult patients with cystic fibrosis. . *Chest* 2001;119(4):1073-8.
156. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006 Apr;151(4):851.e7-13.
157. AV O'Neill, DC Johnson. . Transition from exercise to rest. Ventilatory and arterial blood gas responses. *Chest* 1991;99:1145-1150.

158. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ; American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Exercise and Heart Failure: A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-25.
159. De Groote P, Millaire A, Decoulx E, Nogue O, Guimier P, Ducloux. . Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:168-75.
160. Tanabe Y, Takahashi M, Hosaka Y, Ito M, Ito E, Suzuki K. . Prolonged recovery of cardiac output after maximal exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1228-36.
161. Wilson JR, Mancini DM. Factors contributing to the exercise limitation of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;J Am Coll Cardiol. 1993 Oct;22(4 Suppl A):93A-98A.
162. Manetos C, Dimopoulos S, Tzanis G, Vakrou S, Tasoulis A, Kapelios C, Agapitou V, Ntalianis A, Terrovitis J, Nanas S. Skeletal muscle microcirculatory abnormalities are associated with exercise intolerance, ventilatory inefficiency, and impaired autonomic control in heart failure. *J Heart Lung Transplant*. .2011;30(12):1403-8.
163. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJ, Piepoli MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104(19):2324-30.
164. Linke A, Adams V, Schulze P. C, et al. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation*. 2005;111(14):1763-70.
165. Agapitou V, Dimopoulos S, Kapelios C, Karatzanos E, Manetos C, Georgantas A, Ntalianis A, Terrovitis J, Karga H, Nanas S. Hormonal imbalance in relation to exercise intolerance and ventilatory inefficiency in chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2013 ;32(4):431-6.
166. Mandic S, Tymchak W, Kim D, et al. Effects of aerobic or aerobic and resistance training on cardiorespiratory and skeletal muscle function in heart failure: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil*. 2009;23(3):207-16.
167. Selig S. E, Carey M. F, Menzies D. G, et al. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *J Card Fail*. 2004;10(1):21-30.

168. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L., et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(4):H1999-2005.
169. Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. . *Eur Heart J*. 2008;29:1858–66.
170. Winkelmann ER, Gaspar R, Chiappa PT, Lima C, Paulo R, Viecili N, Stein R, Ribeiro J,. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J*. 2009;158:768.e1-7.
171. Kemps HM, Schep G, de Vries WR, Schmikli SL, Zonderland ML, Thijssen EJ, Wijn PF, Doevendans PA. Predicting effects of exercise training in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008;102(8):1073-8.
172. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation*.1996;93(5):940-52.

XII. ΟΡΙΣΜΟΙ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΝΝΟΙΩΝ

Ανάκαμψη (Recovery): Η ανάκαμψη, είναι το χρονικό διάστημα που ακολουθεί το πέρας της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασία κόπωσης. Στην διάρκεια της ανάκαμψης, μελετώνται διάφορες παράμετροι, που φαίνεται να έχουν την ίδια αξία με τις παραμέτρους της κόπωσης και συμβάλλουν στην αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του εξεταζομένου. Η φάση της ανάκαμψης διακρίνεται σε πρώιμη (early recovery-fast component of recovery) και όψιμη φάση της ανάκαμψης (slower component of recovery). Στην πρώιμη φάση της ανάκαμψης, πραγματοποιείται η αποκατάσταση των δεσμών ενέργειας που καταναλώθηκαν κατά την άσκηση και συγκεκριμένα της φωσφοκρεατίνης και της τριφωσφορικής αδενοσίνης.

Καρδιακή ανεπάρκεια: Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο που προκύπτει μετά από διαταραχές της ανατομικής και της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου. Η κλινική της εικόνα σχετίζεται με ανεπαρκή ιστική άρδευση, κατακράτηση υγρών, δύσπνοια, ελαττωμένη ικανότητα για άσκηση, διαταραχές που αφορούν το νευροορμονικό άξονα, την ανοσολογική απόκριση και το ενδοθήλιο.

Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ($VO_2\max$): Είναι η μέγιστη τιμή πρόσληψης οξυγόνου που επιτυγχάνεται στην διάρκεια μέγιστης άσκησης. Συγκεκριμένα ως $VO_2\max$ ορίζεται η μέγιστη τιμή VO_2 που επιτυγχάνεται στο τέλος της άσκησης, έτσι ώστε η κατανάλωση οξυγόνου να καταλήγει σε ένα σταθερό μέγιστο επίπεδο (plateau) και να μην παρουσιάζει περαιτέρω αύξηση περαιτέρω παρά την αύξηση του έργου. Αποτελεί την αντικειμενική μέτρηση της ικανότητας για άσκηση και είναι ο καλύτερος δείκτης αερόβιας ικανότητας αντανακλώντας το μέγιστο επιτευχθέν επίπεδο οξειδωτικού μεταβολισμού των μεγάλων μυϊκών ομάδων.

Μέγιστη επιτευχθείσα πρόσληψη οξυγόνου (VO_2peak): Αποτελεί την μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, που έχει επιτευχθεί, κατά την διάρκεια μιας μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως. Η VO_2peak διαφοροποιείται σε σχέση με την $VO_2\max$ γιατί μπορεί να μην αντιστοιχεί στην VO_2 ενός σταθερού μέγιστου επιπέδου (plateau) στην κορύφωση της άσκησης. Το VO_2peak υπολογίζεται ως ο μέσος όρος της κατανάλωσης οξυγόνου στα τελευταία 20 δευτερόλεπτα της άσκησης.

Πρόσληψη οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό: Ο αναερόβιος ουδός είναι η τιμή της πρόσληψης οξυγόνου ($\text{VO}_2 \text{ AT}$) που επισημαίνει την μετάβαση από τη φάση της άσκησης, στην οποία παρατηρείται μικρή συμμετοχή της αναερόβιας γλυκόλυσης και άρα μικρή αλλαγή στην συγκέντρωση του αρτηριακού γαλακτικού οξέος, σε φάση στην οποία παρατηρείται μετάβαση σε αναερόβιο κυρίως μεταβολισμό και αύξηση στην συγκέντρωση του γαλακτικού (επίσης γνωστό ως ουδός του γαλακτικού).

Αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2): Η ποσότητα του διοξειδίου του άνθρακα, που εκπνέεται από το σώμα ανά μονάδα χρόνου.

Κατά λεπτόν αερισμός (V_E): Εκφράζει τον όγκο του εκπνεόμενου αέρα σε ένα λεπτό.

Αναπνευστικό ισοδύναμο ως προς το διοξείδιο του άνθρακα $\text{V}_E / \text{VCO}_2$: Εκφράζει την αναλογία του κατά λεπτόν αερισμού προς την αποβολή του διοξειδίου του άνθρακος. Χρησιμοποιείται ως μη επεμβατική μέθοδος αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του αερισμού. Έχει προγνωστική αξία στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Πρώτου βαθμού κλίση της VO_2 στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης: η γραμμική κλίση του VO_2 σε σχέση με το χρόνο στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης.

Πρώτου βαθμού κλίση της VCO_2 στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης: η γραμμική κλίση του VCO_2 σε σχέση με το χρόνο στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης.

Πρώτου βαθμού κλίση του V_E στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης: η γραμμική κλίση του V_E σε σχέση με το χρόνο στο 1^ο λεπτό της ανάκαμψης.

Χρόνος υποδιπλασιασμού ($t_{1/2}$): Το χρονικό διάστημα που απαιτείται ώστε η τιμή της μεταβλητής να ισούται με το 50% της μέγιστης τιμής της.

XIII. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

ΠΙΝΑΚΕΣ

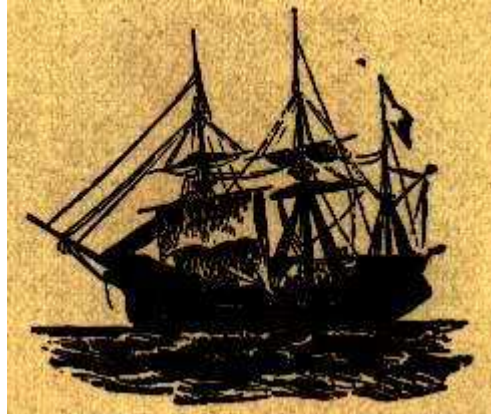
Σελίδα	Αρίθμηση και τίτλος πίνακα
19	Πίνακας 1. Αίτια Καρδιακής Ανεπάρκειας
26	Πίνακας 2. Συμπτώματα και σημεία τυπικά της Καρδιακής Ανεπάρκειας
31	Πίνακας 3. Διάγνωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας
32	Πίνακας 4. Καταστάσεις που συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση στην καρδιακή ανεπάρκεια
67	Πίνακας 5. Βασικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών κατά την ένταξή τους στη μελέτη
81	Πίνακας 6. Αναπνευστικοί παράμετροι της ανάκαμψης σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση την VO_2 peak και την Κλίση $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$
85	Πίνακας 7. Χρόνοι υποδιπλασιασμού ($t_{1/2}$) των VO_2 , VCO_2 και V_E στην ανάκαμψη σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση το % του προβλεπόμενου VO_2 peak.
94	Πίνακας 8. Βασικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών και με βάση τον τύπο άσκησης κατά την ένταξή τους στο πρόγραμμα αποκατάστασης
99	Πίνακας 9. Σύγκριση των παραμέτρων της ΚΑΔΚ, πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης
100	Πίνακας 10. Παράμετροι της πρώιμης ανάκαμψης πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης

ΣΧΗΜΑΤΑ

Σελίδα	Αρίθμηση και τίτλος σχήματος
20	Σχήμα 1. Η φυσική πορεία της νόσου
22	Σχήμα 2. Πρότυπα αναδιαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας
23	Σχήμα 3. Οι μεταβολές στο αυτόνομο νευρικό σύστημα στην καρδιακή ανεπάρκεια
25	Σχήμα 4. Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης
30	Σχήμα 5. Διαγνωστικός αλγόριθμος σε ασθενείς με υποψία Καρδιακής Ανεπάρκειας
34	Σχήμα 6. Θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (NYHA II-IV)
39	Σχήμα 7. Η μυϊκή υπόθεση στην καρδιακή ανεπάρκεια
41	Σχήμα 8. Η αλυσίδα των συστημάτων που συμμετέχει στην ανταλλαγή των αερίων (O_2 / CO_2) από τον εξωτερικό αέρα μέχρι το επίπεδο του μυϊκού κυττάρου
42	Σχήμα 9. Καρδιακή Παροχή
44	Σχήμα 10. Μετατροπή του πυροσταφυλικού οξέως σε γαλακτικό
46	Σχήμα 11. Η κατανάλωση του οξυγόνου (VO_2), σε σχέση με τον χρόνο
47	Σχήμα 12. Οι πηγές ενέργειας κατά την διάρκεια της άσκησης
48	Σχήμα 13. Χρέος οξυγόνου (EPOC) στην ανάκαμψη και έλλειμμα οξυγόνου κατά την άσκηση
49	Σχήμα 14. Κινητική του οξυγόνου κατά την ανάκαμψη (πρώιμη και όψιμη)
51	Σχήμα 15. Φάσεις της ανάκαμψης (Παλαιά θεώρηση).
53	Σχήμα 16. Η πρώτου βαθμού κλίση της VO_2 , στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης (VO_2/t -slope)
57	Σχήμα 17. Η φάσεις της κινητικής του οξυγόνου στην έναρξη της άσκησης σε υπομέγιστη άσκηση σταθερού έργου

59	Σχήμα 18. Διάγραμμα μεταβολής της VO_2 και του έργου σε σχέση με το χρόνο σε υπομέγιστη άσκηση αυξανόμενου έργου
70	Σχήμα 19. Υπολογισμός της μέγιστης επιτευχθείσας κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2 peak)
73	Σχήμα 20. Εντοπισμός του αναερόβιου ουδού μέσω της μεθόδου «V slope»
74	Σχήμα 21. Υπολογισμός της κλίσεως του αναπνευστικού ισοδυνάμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα (κλίση $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$)
75	Σχήμα 22. Αξιολόγηση της κινητικής του αποβαλλόμενου διοξειδίου κατά την ανάκαμψη της άσκησης μέσω της 1 ^ο βαθμού κλίσεως της VCO_2 ($\text{VCO}_2/\text{t-slope}$)
77	Σχήμα 23. $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση την VO_2 peak.
78	Σχήμα 24. $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση την VO_2 peak
79	Σχήμα 25. $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση την κλίση του $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$
80	Σχήμα 26. $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση την κλίση του $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$
82	Σχήμα 27. $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση το % προβλεπόμενο του VO_2 peak ($\text{VO}_2\text{peak \%predicted}$)
83	Σχήμα 28. $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση το % προβλεπόμενο του VO_2peak ($\text{VO}_2\text{peak \%predicted}$)
84	Σχήμα 29. $\text{V}_\text{E}/\text{t slope}$ σε σχέση με την βαρύτητα των ασθενών με βάση το % προβλεπόμενο του VO_2 peak ($\text{VO}_2\text{peak \%predicted}$)
86	Σχήμα 30. Συσχέτιση της $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ με την VO_2 peak. Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης
87	Σχήμα 31. Συσχέτιση της $\text{VCO}_2/\text{t-slope}$ με την VO_2 peak. Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης
88	Σχήμα 32. Συσχέτιση της $\text{V}_\text{E}/\text{t-slope}$ με την VO_2 peak. Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης
89	Σχήμα 33. Συσχέτιση της $\text{VO}_2/\text{t-slope}$ με την κλίση του $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$. Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης

90	Σχήμα 34. Συσχέτιση της $V_{CO_2}/t\text{-slope}$ με την κλίση V_E/V_{CO_2} . Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης
91	Σχήμα 35. Συσχέτιση της $V_E/t\text{-slope}$ με την κλίση του V_E/V_{CO_2} . Μέση τιμή και διαστήματα εμπιστοσύνης
101	Σχήμα 36. Μεταβολή του κατά λεπτόν αερισμού (V_E) στο 1 ^ο λεπτό της ανάκαμψης πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης
102	Σχήμα 37. Μεταβολή της αναπνευστικής συχνότητας (RR) στο 1 ^ο λεπτό της ανάκαμψης πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης
103	Σχήμα 38. Μεταβολή της πρώτου βαθμού κλίσης του CO_2 στο 1 ^ο λεπτό της ανάκαμψης ($V_{CO_2}/t\text{-slope}$) πριν και μετά την εφαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης



Τέλος και τω Θεώ δόξα