



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ, ΑΣΚΗΣΗ,  
ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ  
ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Συστηματική Ανασκόπηση: Επίδραση του προγράμματος αποκατάστασης  
στη διαστολική λειτουργία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με  
διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ  
ΚΙΟΚΑ ΣΩΤΗΡΙΟΥ  
Α.Μ.: 20170615

Επιβλέπων καθηγητής: Νανάς Σεραφείμ,

Καθηγητής Παθολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Αθήνα, 2021



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΟΣΤΙΡΟΜΕΤΡΙΑ, ΑΣΚΗΣΗ,  
ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ  
ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Συστηματική Ανασκόπηση: Επίδραση του προγράμματος αποκατάστασης στη  
διαστολική λειτουργία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα  
εξώθησης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ

ΚΙΟΚΑ ΣΩΤΗΡΙΟΥ

Α.Μ.:20170615

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1<sup>ο</sup>:Νανάς Σεραφείμ, Καθηγητής Παθολογίας - Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

2<sup>ο</sup>:Βασιλειάδης Ιωάννης, Παθολόγος - Εντατικολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

3<sup>ο</sup>:Χρυσανθόπουλος Κωνσταντίνος, PhD, Ε.Ε.Π., Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ, 2021

*Επίδραση της άσκησης στη διαστολική λειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα  
εξώθησης*

*Στους γονείς μου*

## **Ευχαριστίες**

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή και διευθυντή του μεταπτυχιακού προγράμματος καθηγητή κ. Νανά Σεραφείμ, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του, την επιμονή του, το αμείωτο ενδιαφέρον του, τη συμπαράστασή του, τη συνεχή του υποστήριξη και το ευχάριστο κλίμα συνεργασίας ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία η εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου Θεόδωρο και Λαμπρινή για τα εφόδια και την καθοδήγηση που μου έχουν προσφέρει έως τώρα.

## Περιεχόμενα

|                                                                                     |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Ευχαριστίες .....                                                                   | ii   |
| Κατάλογος Εικόνων/Σχημάτων.....                                                     | v    |
| Κατάλογος Πινάκων.....                                                              | v    |
| Συντομογραφίες & Ακρωνύμια .....                                                    | vi   |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....                                                                       | viii |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....                                                                  | 1    |
| 1.Εισαγωγή.....                                                                     | 1    |
| 1.1.Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας .....                                             | 1    |
| 1.2.Ταξινόμηση Καρδιακής Ανεπάρκειας.....                                           | 1    |
| 1.2.1.Ταξινόμηση σύμφωνα με το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)... 1        |      |
| 1.2.2.Ταξινόμηση σύμφωνα με τη σοβαρότητα συμπτωμάτων καρδιακής<br>ανεπάρκειας..... | 2    |
| 2.Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) .....                  | 3    |
| 2.1.Ορισμός .....                                                                   | 3    |
| 2.2.Επιδημιολογία .....                                                             | 4    |
| 2.3.Συμπτωματολογία .....                                                           | 5    |
| 2.4.Παθοφυσιολογία.....                                                             | 5    |
| 2.5.Διάγνωση.....                                                                   | 11   |
| 2.6.Αντιμετώπιση.....                                                               | 17   |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....                                                                  | 21   |
| 3.Σκοπός .....                                                                      | 21   |
| 4.Μεθοδολογία.....                                                                  | 21   |
| 4.1.Στρατηγική αναζήτησης μελετών .....                                             | 21   |
| 4.2.Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού μελετών.....                                 | 22   |
| 4.3.Επιλογή κλινικών μελετών .....                                                  | 22   |
| 4.4.Αξιολόγηση ποιότητας μελετών.....                                               | 25   |

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.Αποτελέσματα.....                                                                         | 26 |
| 5.1.Δείγμα.....                                                                             | 26 |
| 5.2.Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.....                                                       | 28 |
| 5.3.Παρέμβαση.....                                                                          | 30 |
| 5.4.Εκβάσεις.....                                                                           | 32 |
| 5.4.1.Ταχύτητα κύματος E (E wave) και του κύματος A (A wave).....                           | 32 |
| 5.4.2.Λόγος E/A.....                                                                        | 32 |
| 5.4.3.Χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E (DT) και χρόνος ισοογκωτικής<br>χάλασης (IVRT)..... | 33 |
| 5.4.4.Ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου ιστικού κύματος e'.....                               | 33 |
| 5.4.5.Λόγος E/e'.....                                                                       | 33 |
| 5.4.6.Αριστερός κόλπος.....                                                                 | 33 |
| 5.5.Ανεπιθύμητα συμβάματα.....                                                              | 35 |
| 5.6.Ποιότητα μελετών.....                                                                   | 36 |
| 6.Συζήτηση.....                                                                             | 37 |
| 6.1.Περιορισμοί.....                                                                        | 45 |
| 6.2.Μελλοντικές εργασίες - προοπτικές.....                                                  | 46 |
| 7.Συμπέρασμα.....                                                                           | 47 |
| ABSTRACT.....                                                                               | 48 |
| Βιβλιογραφία.....                                                                           | 50 |
| Υπεύθυνη δήλωση συγγραφέως.....                                                             | 63 |

## **Κατάλογος Εικόνων/Σχημάτων**

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| Εικόνα 1. Υπολογισμός δεικτών διαστολικής λειτουργίας ..... | 15 |
| Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA .....                    | 24 |

## **Κατάλογος Πινάκων**

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Πίνακας 1. Λειτουργική ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA .....         | 2  |
| Πίνακας 2. Ηχοκαρδιαγραφικοί παράμετροι για εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας .. | 13 |
| Πίνακας 3. Κλίμακα PEDro .....                                                  | 25 |
| Πίνακας 4. Συνοπτική παρουσίαση των μελετών .....                               | 26 |
| Πίνακας 5. Μέγεθος δείγματος και drop outs .....                                | 27 |
| Πίνακας 6. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων .....       | 29 |
| Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά παρέμβασης .....                                      | 31 |
| Πίνακας 8. Μεταβολές παραμέτρων διαστολικής λειτουργίας .....                   | 34 |
| Πίνακας 9. Ανεπιθύμητα συμβάματα .....                                          | 36 |
| Πίνακας 10. Αξιολόγηση μελετών σύμφωνα με την κλίμακα PEDro .....               | 37 |

## **Συντομογραφίες & Ακρωνύμια**

**ΑΚ:** Αριστερή Κοιλία

**Ακ:** Αριστερός κόλπος

**ΑΜΕ:** Ανταγωνιστές Μετατρεπτικού  
Ενζύμου

**ΑΥΑ:** Ανταγωνιστές Υποδοχέων  
Αγγειοτενσίνης

**ΗΚΓ:** Ηλεκτροκαρδιογράφημα

**π.χ.:** παραδείγματος χάριν

**ACCF/AHA:** American College of  
Cardiology Foundation/American  
Heart Association

**AVO<sub>2</sub>:** Arteriovenous Oxygen  
difference

**BMI:** Body Mass Index

**BNP:** Brain Natriuretic Peptide

**BSA:** Body Surface Area

**cm/s:** centimeters/seconds

**CO:** Cardiac Output

**CW:** Continuous Wave

**DT:** Deceleration Time

**eNOS:** endothelial Nitric Oxide  
Synthase

**ESC:** European Society of Cardiology

**FMD:** Flow Mediated Dilatation

**g/m<sup>2</sup>:** grams/meters<sup>2</sup>

**HDL:** High-density Lipoprotein

**HFmrEF:** Heart Failure with mid-  
range Ejection Fraction

**HFpEF:** Heart Failure with preserved  
Ejection Fraction

**HFReEF:** Heart Failure with reduced  
Ejection Fraction

**HR:** Heart Rate

**HRR:** Heart Rate Reserve

**HR<sub>max</sub>:** maximum Heart Rate

**IVRT:** IsoVolumic Relaxation Time

**KCCQ:** Kansas City Cardiomyopathy  
Questionnaire

**kg/m<sup>2</sup>:** kilograms/meter<sup>2</sup>

**LA:** Left Atrium

**LAVI:** Left Atrium Volume Index

**LDL:** Low-density Lipoprotein

**LV:** Left Ventricle

**LVEDP:** Left Ventricular End Diastolic  
Pressure

**LVEF:** Left Ventricular Ejection  
Fraction

**miRNA:** micro Ribonucleic Acid

**MLHFQ:** Minnesota Living with Heart  
Failure Questionnaire

**m/s:** meters/seconds

**ml/m<sup>2</sup>:** milliliters/meters<sup>2</sup>

**mm:** millimeters

**mmHg:** millimeter of Mercury

**mPCWP:** mean Pulmonary Capillary  
Wedge Pressure

**ms:** milliseconds

**NIRS:** Near-infrared Spectroscopy

**NO:** Nitric Oxide

**NO-cGMP:** Nitric Oxide - cyclic  
Guanosine Monophosphate

**NT pro - BNP:** N-terminal  
prohormone of Brain Natriuretic  
Peptide

**NYHA:** New York Heart Association

**PRISMA:** Preferred Reporting Items  
for Systematic Reviews and Meta-  
Analysis

**PW:** Pulse Wave

**pg/ml:** picograms/milliliter

**ROS:** Reactive Oxygen Species

**RWT:** Relative Wall Thickness

**SERCA2a:** Sarco/Endoplasmic  
Reticulum Ca<sup>2+</sup> 2a

**SF - 36:** 36-Item Short Form Health  
Survey

**SV:** Stroke Volume

**TDI:** Tissue Doppler Imaging

**TR:** Tricuspid Regurgitation

**VO<sub>2peak</sub>:** peak Oxygen Uptake

**6MWT:** 6 Minutes Walking Test

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Είκοσι έξι εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία παραμένει μια βασική αιτία θανάτου παρά τη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση. Περίπου 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν διατηρημένο κλάσμα εξώθησης με τον επιπολασμό της HFpEF να υπολογίζεται στο 1,5 - 5,5% του γενικού πληθυσμού. Η παθοφυσιολογία της δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως αφού ενοχοποιούνται μηχανισμοί που αφορούν όλες τις καρδιακές κοιλότητες, τη συστολική και διαστολική λειτουργία, τα αγγεία και τη μικροκυκλοφορία και τους σκελετικούς μύες. Η διάγνωσή της βασίζεται στο ιστορικό, το ηχωκαρδιογράφημα μελετώντας τη διαστολική λειτουργία και τα νατριουρητικά πεπτίδια. Συνεπώς λόγω της ετερογένειας καμία φαρμακευτική παρέμβαση δε βελτιώνει τα συμπτώματα, τις νοσηλείες και την πρόγνωση των ασθενών. Η άσκηση, ωστόσο μέσω δομημένου προγράμματος αποκατάστασης βελτιώνει την αερόβια ικανότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών με HFpEF.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Να μελετηθεί η επίδραση της άσκησης στη διαστολική δυσλειτουργία των ασθενών με HFpEF.

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:** Συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, PEDro και CENTRAL για την ανεύρεση τυχαιοποιημένων μελετών που να έχουν δημοσιευθεί έως το Δεκέμβριο 2020 και να αφορούν την επίδραση της άσκησης στη διαστολική λειτουργία ασθενών με HFpEF. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν *diastolic function*, *diastolic dysfunction*, *diastolic heart failure*, *heart failure with preserved ejection fraction*, *exercise*, *training* και *cardiac rehabilitation*. Εξαιρέθηκαν μελέτες που δεν ήταν γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα. Η συστηματική ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA και η ποιοτική τους αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την κλίμακα PEDro.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Από την αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας προέκυψαν συνολικά 400 αναφορές ενώ κρίθηκαν κατάλληλες τελικά 7 μελέτες βάσει των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού. Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν 65 έτη ενώ στην πλειονότητά τους ήταν παχύσαρκοι ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), σταδίου NYHA II/III και η αρτηριακή υπέρταση ήταν η κύρια συννοσηρότητα. Το πρόγραμμα άσκησης περιελάμβανε κυρίως αερόβια άσκηση με περπάτημα ή ποδηλάτηση. Η διάρκεια της άσκησης κυμαινόταν από 20 - 60 λεπτά με συχνότητα 3 φορές/εβδομάδα και διάρκεια προγράμματος από 12 - 24 εβδομάδες. Οι περισσότερες μελέτες εφάρμοσαν μέτριας έντασης συνεχή άσκηση. Η άσκηση φάνηκε να μην επιδρά στους περισσότερους δείκτες διαστολικής λειτουργίας όπως αυτοί μετρήθηκαν με το ηχοκαρδιογράφημα. Σε καμία μελέτη η άσκηση δε βελτίωσε το κύμα E, το κύμα A και το χρόνο ισοογκωτικής χάλασης. Σε μία μελέτη βρέθηκε να βελτιώνει το λόγο E/A, το χρόνο επιβράδυνσης του κύματος E και την ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου  $e'$ , ωστόσο στο σύνολο των υπολοίπων μελετών δεν υπήρχε καμία επίδραση. Κάποιες βασικές μελέτες δείχνουν θετικές επιδράσεις στις πιέσεις πλήρωσης με το λόγο E/ $e'$ , ενώ ο LAVI μετρήθηκε μόνο σε μία μελέτη.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η άσκηση στους ασθενείς με HFpEF βελτιώνει την αερόβια ικανότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις πως βελτιώνει τη διαστολική λειτουργία. Θετική επίδραση ίσως να έχει στις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Μηχανισμοί που αφορούν τη χρονότροπη ανεπάρκεια και τους περιφερικούς μύες είναι πιθανό να εμπλέκονται στην ευεργετική επίδραση της άσκησης. Ωστόσο, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά, καθώς περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

**ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ:** διαστολική λειτουργία, διαστολική δυσλειτουργία, άσκηση, αποκατάσταση, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1.Εισαγωγή**

Είκοσι έξι εκατομμύρια άνθρωποι περίπου στον κόσμο πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια [1], με τον επιπολασμό της να υπολογίζεται περίπου στο 1 - 2% του ενήλικα πληθυσμού των αναπτυγμένων χωρών και άνω του 10% στους ανθρώπους ηλικίας άνω των 70 ετών [2,3].

#### **1.1.Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας**

Ως καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, κόπωση) και πιθανώς σημεία (π.χ. αυξημένη σφαγιτιδική πίεση, υγροί ρόγχοι στους πνεύμονες και περιφερικό οίδημα) προκαλούμενα από δομική ή/και λειτουργική καρδιακή παθολογία, η οποία οδηγεί σε ελαττωμένη καρδιακή παροχή ή/και αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις στην ηρεμία ή κατά την άσκηση [4].

#### **1.2.Ταξινόμηση Καρδιακής Ανεπάρκειας**

##### ***1.2.1.Ταξινόμηση σύμφωνα με το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)***

Η βασική ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται στο LVEF και διακρίνεται σε:

Καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF): παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας και  $LVEF < 40\%$ .

Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF): παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας,  $LVEF \geq 50\%$ , αυξημένα επίπεδα

νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP, NT - proBNP) στο αίμα και είτε διαστολική δυσλειτουργία (παλαιότερη ονομασία ως διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια) είτε σχετιζόμενη δομική καρδιοπάθεια (υπερτροφία αριστερής κοιλίας, αυξημένο μέγεθος αριστερού κόλπου).

Καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (HFmrEF): παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας, LVEF 40 - 49%, αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP, NT - proBNP) στο αίμα και είτε διαστολική δυσλειτουργία είτε σχετιζόμενη δομική καρδιοπάθεια (υπερτροφία αριστερής κοιλίας, αυξημένο μέγεθος αριστερού κόλπου) [4].

### ***1.2.2. Ταξινόμηση σύμφωνα με τη σοβαρότητα συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας***

Η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA (Πίνακας 1) χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για να περιγράψει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και το βαθμό της άσκησης που προκαλεί συμπτώματα [5] .

Πίνακας 1. Λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA βασισμένη στη βαρύτητα των συμπτωμάτων και τη φυσική δραστηριότητα

|           |                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Κλάση I   | Κανένας περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών                                                                                                |
| Κλάση II  | Ήπιος περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Απουσία συμπτωματολογίας στην ηρεμία, αλλά η συνήθης φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε εμφάνιση δύσπνοιας, κόπωσης ή αισθήματος παλμών                                            |
| Κλάση III | Σημαντικός περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Απουσία συμπτωματολογίας στην ηρεμία, αλλά φυσική δραστηριότητα ηπιότερη της συνήθους οδηγεί σε εμφάνιση δύσπνοιας, κόπωσης ή αισθήματος παλμών                           |
| Κλάση IV  | Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς την εμφάνιση αισθήματος δυσφορίας. Ύπαρξη συμπτωματολογίας ακόμα και κατά την ηρεμία. Επίταση της δυσφορίας επί εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας |

## **2.Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)**

### **2.1.Ορισμός**

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Κοινότητας (ESC) ως καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης ορίζεται το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα ή/και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας,  $LVEF \geq 50\%$ , αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων στο αίμα και είτε διαστολική δυσλειτουργία είτε σχετιζόμενη δομική καρδιοπάθεια [4].

Ένας ασθενής με συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και  $LVEF \geq 50\%$  μπορεί να πάσχει από παθολογικές οντότητες με συγκεκριμένη παθοφυσιολογία και μοναδική θεραπευτική αντιμετώπιση. Αυτοί οι ασθενείς δε θεωρούνται ότι πάσχουν από HFpEF. Παθολογικές οντότητες που μπορεί να παρουσιάζονται ως HFpEF είναι οι εξής: 1. ισχαιμική νόσος της καρδιάς (νόσος των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων, νόσος των μικρών αγγείων) 2. απευθείας τοξική δράση βαρέων μετάλλων, αιθυλικής αλκοόλης, φαρμάκων και ακτινοβολίας στο μυοκάρδιο, 3. η φλεγμονώδης και ανοσολογική αντίδραση λοιμωδών παραγόντων στο μυοκάρδιο καθώς και νοσημάτων του συνδετικού ιστού, 4. διηθητικές νόσοι όπως αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση και νόσοι εναπόθεσης γλυκογόνου ή λυσοσωμάτων, 5. μεταβολικές διαταραχές οφειλόμενες είτε σε νόσους των ενδοκρινών αδένων είτε σε διατροφικές διαταραχές όπως η έλλειψη σεληνίου, θειαμίνης και L-καρνιτίνης, 6. γενετικές νόσοι του μυοκαρδίου όπως η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας και η περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, 7. παθολογικές καταστάσεις φόρτισης του μυοκαρδίου όπως η αρτηριακή υπέρταση, νόσοι των βαλβίδων της καρδιάς, συγγενείς ανωμαλίες του μυοκαρδίου, νόσοι του περικαρδίου και καταστάσεις υψηλής παροχής (αναιμία, εγκυμοσύνη, υπερθυρεοειδισμός) και 8. ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού (κολπικές/κοιλιακές αρρυθμίες, διαταραχές αγωγής, καρδιακή βηματοδότηση) [6,7].

## **2.2.Επιδημιολογία**

Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες περίπου 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν διατηρημένο κλάσμα εξώθησης [8], αν και υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία μεταξύ των μελετών εξαιτίας του εξεταζόμενου πληθυσμού και του ορίου του κλάσματος εξώθησης. Ο επιπολασμός της HFpEF υπολογίζεται περίπου στο 1,5 - 5,5% του γενικού πληθυσμού [9].

Οι ασθενείς με HFpEF έχουν 32% μικρότερο κίνδυνο θανάτου στα 3 έτη σε σχέση με ασθενείς με HFrEF [10]. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα κυμαίνεται από 2,4% έως 4,9% με λίγο υψηλότερη θνητότητα στις 30 ημέρες (5%) και στις 60 - 90 ημέρες (9,5%). Στο πρώτο έτος η θνητότητα κυμαίνεται από 20% έως 29% και στα 5 έτη οι μισοί ασθενείς έχουν πεθάνει με ποσοστά που κυμαίνονται από 53% έως 74% στις διάφορες μελέτες [7].

Οι νοσηλείες είναι συχνές στους ασθενείς με HFpEF με μία μέση τιμή 1,39 φορές ανά χρόνο μετά τη διάγνωση [11]. Σε σχέση με τους ασθενείς με HFrEF που νοσηλεύονται για καρδιαγγειακά αίτια, οι ασθενείς με HFpEF νοσηλεύονται κυρίως για μη καρδιαγγειακά αίτια.

Η ποιότητα ζωής των ασθενών με HFpEF αξιολογώντας την με τα ερωτηματολόγια Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) ή το Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) είναι χειρότερη στους ασθενείς με μεγαλύτερο περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα και σχετίζεται με το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA και την ύπαρξη σαρκωπενίας [7].

Οι ασθενείς με HFpEF είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας, κυρίως γυναίκες και παχύσαρκοι ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) σε σχέση με ασθενείς με HFrEF με παρουσία πολλών συννοσηροτήτων όπως αρτηριακή υπέρταση (80%), νεφρική δυσλειτουργία (52%), χρόνια στεφανιαία νόσος (44%), κολπική μαρμαρυγή (34%), πνευμονική νόσος όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (33%), σακχαρώδης διαβήτης (22 - 24%) και αναιμία (22%) [12,13].

### **2.3. Συμπτωματολογία**

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως παρουσιάζουν συμπτώματα τα οποία δεν είναι ειδικά. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι δύσπνοια, ορθόπνοια και παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια λόγω «προς τα πίσω» επιστροφής του αίματος από την αριστερή κοιλία στον αριστερό κόλπο και στο πνευμονικό παρέγχυμα, εύκολη κόπωση και μειωμένη ανοχή στην άσκηση λόγω μειωμένης αιμάτωσης στους μύες καθώς και οίδημα σφυρών λόγω κατακράτησης ύδατος στους περιφερικούς ιστούς. Λιγότερο τυπικά συμπτώματα αποτελούν το αίσθημα παλμών λόγω ταχυκαρδίας, το αίσθημα πληρότητας στην κοιλιακή χώρα λόγω ηπατικής συμφόρησης και ασκίτη, η σύγχυση (κυρίως στους ηλικιωμένους), η απώλεια όρεξης, η κατάθλιψη και το αίσθημα ζάλης. Από τα σημεία κατά την ειδική εξέταση τα πιο ειδικά αποτελούν η αυξημένη σφαγιτιδική πίεση, το θετικό ηπατοσφαγιτιδικό σημείο, ο τρίτος καρδιακός τόνος κατά την ακρόαση της καρδιάς και η ψηλάφηση της καρδιακής ώσης σε πιο πλάγια θέση. Λιγότερο ειδικά σημεία αποτελούν η αύξηση του σωματικού βάρους, το περιφερικό οίδημα, οι λεπτοί τρίζοντες κατά την ακρόαση των πνευμόνων, τα κρύα άκρα, η ηπατομεγαλία, ο ασκίτης και η καχεξία στα τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας [4,14].

### **2.4. Παθοφυσιολογία**

Αν και οι μηχανισμοί που οδηγούν σε HFpEF δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως, έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί παράγοντες. Από διάφορες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους και σε ζώα έχουν παρατηρηθεί διάφορες μεταβολές στη δομή και λειτουργικότητα του καρδιαγγειακού συστήματος.

Η γεωμετρία της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) ποικίλλει, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς με HFpEF εμφανίζουν συγκεντρική αναδιαμόρφωση ή συγκεντρική υπερτροφία της ΑΚ με φυσιολογικό μέγεθος αυτής. Τα καρδιακά μυοκύτταρα είναι παχύτερα σε σχέση με τα κύτταρα στην HFpEF και η μάζα της ΑΚ είναι κατά βάση μεγαλύτερη. Ωστόσο σε ένα ποσοστό 40% οι ασθενείς δεν εμφανίζουν εικόνα υπερτροφίας της ΑΚ στις ηχωκαρδιογραφικές τεχνικές [15,16].

Παλαιότερα η διαστολική δυσλειτουργία θεωρούνταν ο κύριος μηχανισμός δημιουργίας των συμπτωμάτων της HFpEF, γι' αυτό και ονομαζόταν διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Η διαστολική λειτουργία είναι επηρεασμένη στους ασθενείς με HFpEF σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό.

Η διαστολή είναι η φάση του καρδιακού κύκλου όπου η καρδιά γεμίζει με αίμα και η έναρξή της σηματοδοτείται από τη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας και το πέρας της με τη σύγκλειση της μιτροειδούς βαλβίδας. Η διαστολή παραδοσιακά αποτελείται από τέσσερις φάσεις: τη φάση της ισοογκωτικής χάλασης, τη φάση ταχείας πρώιμης πλήρωσης, τη φάση της διάστασης και τη φάση της κολπικής συστολής. Κατά την ισοογκωτική χάλαση όπου η μιτροειδής βαλβίδα παραμένει κλειστή η πίεση της ΑΚ πέφτει απότομα και όταν γίνει μικρότερη από την πίεση του αριστερού κόλπου (Ακ) δημιουργείται κλίση πίεσης μεταξύ των δύο αριστερών κοιλοτήτων, ανοίγει η μιτροειδής βαλβίδα και η κοιλία γεμίζει ταχέως με αίμα (ταχεία πρώιμη πλήρωση). Κατά τη διάσταση οι πιέσεις και στις δύο κοιλοότητες αυξάνουν παράλληλα με αργό ρυθμό δεδομένου ότι τόσο ο Ακ όσο και η ΑΚ συνεχίζουν να γεμίζουν παθητικά με το αίμα που επιστρέφει στην αριστερή καρδιά από τις πνευμονικές φλέβες και καθώς η κλίση πίεσης από τον Ακ στην ΑΚ μειώνεται, η ροή του αίματος σχεδόν σταματά. Τέλος η κολπική συστολή προκαλεί την όψιμη πλήρωση των κοιλιών [17].

Συνεπώς ως διαστολική λειτουργία ορίζεται η ικανότητα της καρδιάς να γεμίζει επαρκώς ώστε να παράγει τον απαιτούμενο όγκο παλμού χωρίς να υπερβαίνει συγκεκριμένα όρια πιέσεων κατά την πλήρωσή της. Η διαστολή απαρτίζεται από την ενεργητική διαδικασία της μυοκαρδιακής χάλασης (myocardial relaxation) και τις παθητικές διαδικασίες της ελαστικής ανάκρουσης (elastic recoil) και της ακαμψίας των κοιλοτήτων (chamber stiffness).

Η μυοκαρδιακή χάλαση αντικατοπτρίζει την ικανότητα της καρδιάς να γεμίζει επαρκώς με αίμα κατά τη διαστολή και ξεκινά κατά τη φάση της ισοογκωτικής χάλασης μετά τη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας και τελειώνει στο τέλος της πρώιμης ταχείας πλήρωσης, όπου έχουμε ταχεία πτώση της πίεσης της ΑΚ. Σε κυτταρικό επίπεδο η

διαδικασία αυτή περατώνεται με κατανάλωση ενέργειας όπου η επαναπρόσληψη ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο οδηγεί στη μη αλληλεπίδραση μεταξύ της ακτίνης και των εγκάρσιων γεφυρώσεων της μυοσίνης. Η επαναπρόσληψη του ασβεστίου ρυθμίζεται κατά ένα μεγάλο ποσοστό από την ATP - εξαρτώμενη αντλία ασβεστίου (SERCA2a) και τη φωσφολαμβάνη [18]. Οι ασθενείς με HFpEF εμφανίζουν διαταραχή χάλασης με παράταση του ρυθμού πτώσης της πίεσης της ΑΚ, η οποία μπορεί να μην επηρεάσει τη διαδικασία πλήρωσης σε συνθήκες ηρεμίας. Σε ταχυκαρδία ωστόσο λόγω αδυναμίας περάτωσης της χάλασης εμφανίζεται αυξημένη τελοδιαστολική πίεση στην ΑΚ και στον Ακ [19].

Η ελαστική επαναφορά κατά τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης συνεισφέρει στην πτώση της πίεσης στην ΑΚ. Η πρωτεΐνη τιτίνη λειτουργεί σαν ελαστικό ελατήριο που συμπιέζεται κατά τη διάρκεια της συστολής και η αποσυμπίεσή της κατά τη διάρκεια της διαστολής συνεισφέρει στην πρώιμη αναρρόφηση αίματος στην ΑΚ. Η πλήρωση με αναρρόφηση υποδηλώνει ότι το τοίχωμα της ΑΚ εκτελεί έργο για να προωθήσει το αίμα στη κοιλία και το έργο αυτό αποδίδεται στην απελευθέρωση της δύναμης που έχει δημιουργηθεί στην προηγούμενη συστολή. Η απώλεια της ελαστικής επαναφοράς οδηγεί σε διαστολική δυσλειτουργία [20].

Η ακαμψία των κοιλοτήτων είναι ένα μέτρο της μεταβολής του όγκου σε σχέση με τη μεταβολή της πίεσης. Αύξηση της διαστολικής ακαμψίας όπως συμβαίνει σε ασθενείς με HFpEF έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ για συγκεκριμένο όγκο αίματος σε συνθήκες ηρεμίας ή σε συνθήκες αύξησης της ροής όπως συμβαίνει στην άσκηση. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη εναπόθεση εξωκυττάριου κολλαγόνου, σε μεταβολές της έκφρασης των ισομορφών τιτίνης είτε σε υπο- ή υπερφωσφορυλίωση αυτής, σε μεταβολές φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης C που συνδέεται με τη μυοσίνη καθώς και σε ισχαιμία [15].

Η συστολική απόδοση της ΑΚ σε ασθενείς με HFpEF είναι μειωμένη όπως φαίνεται από την απεικόνιση με το ιστικό Doppler και τους δείκτες μυοκαρδιακής παραμόρφωσης (strain, strain rate) [21]. Το LVEF είναι διατηρημένο στους ασθενείς

αυτούς αλλά είναι ένας δείκτης συστολικής λειτουργίας που επηρεάζεται από την κοιλιο - αρτηριακή σύζευξη. Σε καταστάσεις με διατηρημένη συστολική λειτουργία και αυξημένο μεταφορτίο της ΑΚ το LVEF μπορεί να είναι μειωμένο. Η επηρεασμένη συστολική απόδοση διαφαίνεται περισσότερο κατά τη διάρκεια της άσκησης με την μειωμένη αύξηση του LVEF λόγω αποτυχίας αύξησης του όγκου παλμού μέσω του μηχανισμού Frank - Starling. Ο μικρότερος όγκος παλμού σχετίζεται με την εξασθενημένη μείωση του τελοσυστολικού όγκου λόγω ανεπαρκούς αύξησης της συσταλτικότητας, την άμβλυνση της μείωσης του μεταφορτίου και της διαστολικής δυσλειτουργίας. Συνεπώς οι ασθενείς με HFpEF χαρακτηρίζονται από μειωμένη συστολική εφεδρεία κυρίως κατά τη διάρκεια της άσκησης [22].

Ο Ακ διατείνεται λόγω υπερφόρτωσης πίεσης ή όγκου και η αναδιαμόρφωσή του αποτελεί ένα δείκτη χρονιότητας και σοβαρότητας της HFpEF [23]. Στα πρώιμα στάδια οι ασθενείς εξαρτώνται περισσότερο από την κολπική συστολή για την πλήρωση της ΑΚ, ενώ στα προχωρημένα στάδια η απώλεια της ευενδετότητας του Ακ οδηγεί σε απώλεια της εφεδρείας του και σε αύξηση των πιέσεων του ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της άσκησης [24]. Η υπερφόρτιση πίεσης και η αναδιαμόρφωση του Ακ οδηγεί και στην ηλεκτρική αναδιαμόρφωση με αποτέλεσμα την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής στα 2/3 των ασθενών [25]. Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εμφανίζουν χειρότερη ανοχή στην άσκηση [26], σοβαρότερη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας [27] και αυξημένο κίνδυνο θανάτου [28] σε σχέση με αυτούς σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Παραμένει ασαφές αν η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής αποτελεί ένα δείκτη σοβαρότητας δυσλειτουργίας της ΑΚ και καρδιακής ανεπάρκειας ή αν συνεισφέρει στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας μέσω απώλειας του κολποκοιλιακού συγχρονισμού, της μη ρυθμικότητας του καρδιακού ρυθμού και της αύξησης του φορτίου των πνευμονικών φλεβών και της δεξιάς κοιλίας.

Τουλάχιστον ήπια πνευμονική υπέρταση είναι παρούσα στους περισσότερους ασθενείς με HFpEF και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση [29]. Η πνευμονική υπέρταση οφείλεται κυρίως στην πνευμονική φλεβική υπέρταση που ίσως να

συνοδεύεται με αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, καθώς και στην μειωμένη ευενδετότητα των πνευμονικών αρτηριών. Η αυξημένη συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας οδηγεί σε αύξηση του φορτίου της δεξιάς κοιλίας, διάτασή της και τελικά δυσλειτουργία αυτής [30].

Οι ασθενείς σε ποσοστό περίπου 50% έχουν στεφανιαία νόσο με παρουσία στένωσης >50% τουλάχιστον μίας επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας [31]. Σε μεγάλο ποσοστό οι ασθενείς πάσχουν από νόσο των μικρών στεφανιαίων αγγείων λόγω δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου [32].

Οι μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με HFpEF έχουν μειωμένη διατασιμότητα της αορτής και μειωμένη διαμεσολαβούμενη με τη ροή αγγειοδιαστολή λόγω επηρεασμένης λειτουργίας του ενδοθηλίου σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, ερμηνεύοντας την μειωμένη ανοχή στην άσκηση που παρατηρείται [33,34].

Ορισμένοι ασθενείς με HFpEF παρουσιάζουν ανωμαλίες στους σκελετικούς μύες. Μορφολογικές (απώλεια μάζας μυός, μείωση στις τύπου I ίνες και αύξηση του τύπου II ινών, εναπόθεση λίπους, αραίωση των μικρών αγγείων), βιοχημικές (έλλειμμα ασβεστίου) και μεταβολικές (μειωμένη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου  $VO_{2peak}$ , υψηλότερα ποσοστά παραγωγής ATP λόγω αναερόβιας γλυκόλυσης και μειωμένος χρόνος ανάκαμψης για επαναγέννηση φωσφοκρεατίνης) αλλαγές τεκμηριώνονται επαρκώς στη HFpEF [35] με αποτέλεσμα τη μείωση της συστολικής λειτουργίας των μυών, του μεγέθους τους, της μάζας των μιτοχονδρίων και του οξειδωτικού μεταβολισμού.

Λόγω δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, διαταραχών του συστήματος αγωγής και πιθανής χρήσης ορισμένων φαρμάκων οι ασθενείς με HFpEF έχουν χρονότροπη ανεπάρκεια. Καθώς η αύξηση της καρδιακής συχνότητας είναι κρίσιμη για την αύξηση της καρδιακής παροχής κατά τη διάρκεια της άσκησης, η χρονότροπος ανεπάρκεια μπορεί να συνεισφέρει στην μειωμένη ανοχή στην κόπωση στη HFpEF [36].

Είναι προφανές ότι η HFpEF δεν προκαλείται από ένα παθοφυσιολογικό μηχανισμό αλλά αποτελεί στην πραγματικότητα μία σύμπλοκη, πολυπαραγοντική

απώλεια της καρδιακής και αγγειακής εφεδρείας που επηρεάζει την αριστερή και δεξιά κοιλία, τη συστολική και διαστολική λειτουργία, τους κόλπους, τη καρδιακή συχνότητα και ρυθμό, τον έλεγχο του αυτόνομου συστήματος, τα αγγεία, τη μικροκυκλοφορία και την περιφέρεια (σκελετικούς μύες). Ωστόσο έχουν προταθεί δύο παθοφυσιολογικά μοντέλα:

1. Το κλασσικό μοντέλο της υπερτασικής HFpEF. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με HFpEF πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση. Η αρτηριακή υπέρταση και η αγγειακή δυσλειτουργία οδηγούν σε συγκεντρική υπερτροφία, ίνωση και διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ, η οποία πυροδοτεί την αύξηση της πίεσης και την αναδιαμόρφωση του Ακ. Η δυσλειτουργία του Ακ οδηγεί σε πνευμονική υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή και τελικά σε αναδιαμόρφωση της δεξιάς κοιλίας και συστολική και διαστολική δυσλειτουργία των δεξιών κοιλοτήτων (δεξιά κοιλία, δεξιός κόλπος) [15].

2. Το σύγχρονο μοντέλο της φλεγμονώδους HFpEF. Σύμφωνα με αυτό προφλεγμονώδεις καρδιαγγειακές και μη καρδιαγγειακές καταστάσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία, η πνευμονική νόσος, το κάπνισμα και η έλλειψη σιδήρου οδηγούν σε συστηματική μικροαγγειακή φλεγμονή του ενδοθηλίου, φλεγμονή της καρδιάς και των σκελετικών μυών και τελικά ίνωση. Οι καταστάσεις αυτές προκαλούν επίσης αύξηση του οξειδωτικού stress που περιορίζει το μονοπάτι του νιτρικού οξειδίου - κυκλικής γουανυλικής μονοφωσφατάσης (NO-cGMP) - πρωτεϊνικής κινάσης G οδηγώντας σε υπερτροφία των καρδιακών μυϊκών κυττάρων και σκληρότητα των μυοϊνιδίων. Η μικροαγγειακή φλεγμονή των στεφανιαίων αγγείων έχει ως αποτέλεσμα τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία και αραίωση των μικρών στεφανιαίων αγγείων. Τελικά οι προηγούμενες αρνητικές συνέπειες προκαλούν δυσλειτουργία και αναδιαμόρφωση της καρδιάς, μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής και μειωμένη μεταφορά, πρόσληψη και χρησιμοποίηση του οξυγόνου από τους σκελετικούς μύες [37,38].

## **2.5. Διάγνωση**

Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να διατηρούν υψηλό επίπεδο υποψίας για την HFpEF αφού τα συμπτώματα και σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας δεν είναι ειδικά. Στην αρχική εκτίμηση θα αναγνωριστούν οι ασθενείς με πιθανή διάγνωση HFpEF και θα αποκλειστούν μη καρδιαγγειακά αίτια των συμπτωμάτων. Δημογραφικοί (αυξημένη ηλικία, θήλυ φύλο, συννοσηρότητες) και κλινικοί (δύσπνοια προσπαθείας NYHA II ή III, ορθόπνοια, μειωμένη ανοχή στην κόπωση, περιφερικό οίδημα, προηγούμενη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια) παράγοντες θα αναζητηθούν στο ιστορικό του ασθενή. Ο πρωταρχικός διαγνωστικός έλεγχος περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακα (αυξημένος καρδιοθωρακικός δείκτης, ανακατανομή της πνευμονικής αγγείωσης, συμφόρηση των πνευμονικών φλεβών, πλευριτική συλλογή), ηλεκτροκαρδιογράφημα (υπερτροφία ΑΚ, διάταση Ακ, παρουσία κολπικής μαρμαρυγής), διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα (LVEF  $\geq 50\%$ , διαστάσεις ΑΚ, αποκλεισμός βαλβιδικής νόσου, πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης, περικαρδιακής συλλογής), εργαστηριακές εξετάσεις (γενική αίματος, ουρία, κρεατινίνη, νάτριο, κάλιο, ηπατική βιοχημεία, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας) και τέλος μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων ορού. Τα νατριουρητικά πεπτίδια (BNP, NT - proBNP) είναι ορμόνες που απελευθερώνονται στο αίμα λόγω αυξημένης τελοδιαστολικής τοιχωματικής τάσης της ΑΚ. Τιμές BNP  $< 35\text{pg/ml}$  και NT - proBNP  $< 125\text{pg/ml}$  έχουν ισχυρή αρνητική προγνωστική αξία (95 - 99%) για αποκλεισμό καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαιτέρως για HFpEF και όχι τόσο για HFrEF, όπου ένα ποσοστό 20% των ασθενών έχουν φυσιολογικά επίπεδα στο αίμα εξαιτίας της φυσιολογικοποίησης της τοιχωματικής τάσης από την υπερτροφία της ΑΚ [39].

Μετά την αρχική εκτίμηση το επόμενο νήμα για τη διάγνωση της HFpEF περιλαμβάνει την μέτρηση (αν αρχικά δεν είχαν μετρηθεί) και αξιολόγηση των τιμών των νατριουρητικών πεπτιδίων και την αναλυτική ηχοκαρδιογραφική μελέτη. Τιμές BNP  $> 80\text{pg/ml}$  και NT - proBNP  $> 220\text{pg/ml}$  σε ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό και BNP  $> 240\text{pg/ml}$  και NT - proBNP  $> 660\text{pg/ml}$  σε ασθενείς σε κολπική μαρμαρυγή

αυξάνουν την ειδικότητα των νατριουρητικών πεπτιδίων για τη διάγνωση της HFpEF [39].

Στο ηχωκαρδιογράφημα η παρουσία δομικής καρδιακής νόσου αποτελεί μία ακόμα παράμετρο υπέρ διάγνωσης της HFpEF. Η παρουσία υπερτροφίας τοιχωμάτων όπως ορίζεται από αυξημένη μάζα ΑΚ ( $>115\text{g/m}^2$  στους άνδρες και  $>95\text{ g/m}^2$  στις γυναίκες), συγκεντρική αναδιαμόρφωση (φυσιολογικά μάζα, σχετικό πάχος τοιχωμάτων  $\text{RWT}>0.42$ ) ή συγκεντρική υπερτροφία (αυξημένη μάζα,  $\text{RWT}>0.42$ ) ΑΚ, όπου το  $\text{RWT}$  υπολογίζεται ως το λόγο του διπλάσιου του πάχους του κατωτεροπλαγίου τοιχώματος προς την εσωτερική τελοδιαστολική διάμετρο της ΑΚ και πάχος τοιχώματος  $>12\text{mm}$  μετρούμενο στη διαστολή συνεισφέρει στη διάγνωση υπέρ HFpEF [39].

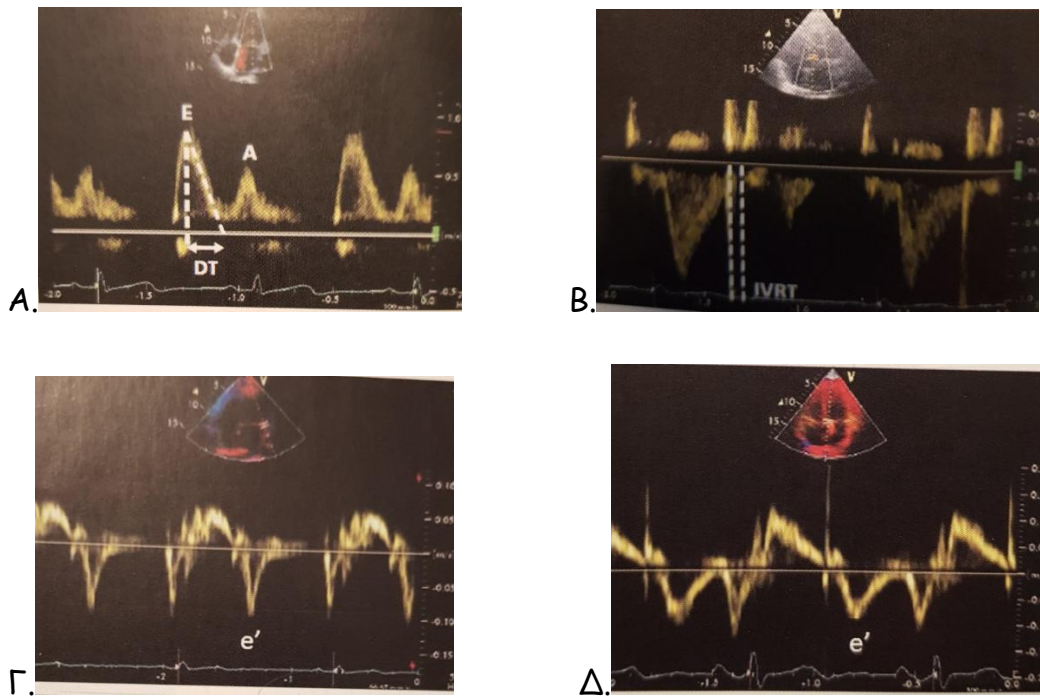
Το ορόσημο της HFpEF είναι η παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας η οποία εκτιμάται από το ηχωκαρδιογράφημα. Αφού η διαστολική δυσλειτουργία ορίζεται ως παθολογική μυοκαρδιακή χάλαση ή/και μειωμένη ευενδετότητα ΑΚ, η άμεση μέτρηση της μυοκαρδιακής χάλασης και των πιέσεων πλήρωσης αποτελεί ένα εύκολο τρόπο για την εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας. Το ηχωκαρδιογράφημα με τη Doppler διαμιτροειδική ροή και το ιστικό Doppler ηχωκαρδιογράφημα (TDI) είναι τα πιο συχνά εργαλεία διάγνωσης που χρησιμοποιούνται. Οι συχνότεροι δείκτες ηχωκαρδιογραφίας που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2) και ο υπολογισμός τους στην Εικόνα 1 [40].

Πίνακας 2. Ηχοκαρδιαγραφικοί παράμετροι για εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας <sup>[41]</sup>

| Παράμετρος                         | Μέτρηση                                                                                                     | Αιμοδυναμικοί παράγοντες / Περιορισμοί                                                                                                                                                                                                                  | Φυσιολογική Τιμή <sup>[42]</sup>                                                  |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| E wave velocity (m/s)              | PW Doppler στα άκρα των μιτροειδικών γλωχίνων στην κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων (μετά κύμα T στο ΗΚΓ)         | Αντανακλά τη κλίση πίεσης μεταξύ LV - LA στην πρώιμη διαστολή και επηρεάζεται από χάλαση LV και πίεση LA<br>Η τιμή του εξαρτάται από ηλικία (μειώνεται με αυξανόμενη ηλικία) και από μεταβολές στον όγκο LV και της ελαστικής ανάκρουσης                | 20 - 40 έτη:<br>0,82±0,16<br>40 - 60 έτη:<br>0,75±0,17<br>≥60έτη:<br>0,70±0,16    |
| A wave velocity (m/s)              | PW Doppler στα άκρα των μιτροειδικών γλωχίνων στην κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων (μετά κύμα P στο ΗΚΓ)         | Αντανακλά τη κλίση πίεσης μεταξύ LV - LA στην όψιμη διαστολή και επηρεάζεται από ευενδετότητα LV και συστολική λειτουργία LA<br>Η τιμή του εξαρτάται από ηλικία (αυξάνεται με αυξανόμενη ηλικία)<br>Απουσιάζει σε κολπική μαρμαρυγή/ κολπικό πτερυγισμό | 20 - 40 έτη<br>0,50±0,13<br>40 - 60 έτη:<br>0,62±0,15<br>≥60έτη:<br>0,77±0,16     |
| E wave deceleration time (DT) (ms) | Χρονικό διάστημα από το ζενίθ της ταχύτητας E μέχρι το σημείο που η προέκταση αυτής τέμνει τη βασική γραμμή | Επηρεάζεται από τη χάλαση της LV, τη ταχύτητα πτώσης πίεσης μεταξύ LV - LA μετά τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας, τη σκληρότητα της LV<br>Η τιμή του εξαρτάται από ηλικία (αυξάνεται με αυξανόμενη ηλικία)                                          | 20 - 40 έτη:<br>178,2±43,1<br>40 - 60 έτη:<br>187,6±45,5<br>≥60έτη:<br>208,9±62,7 |
| E/A ratio                          | Λόγος μεταξύ κύματος E και A                                                                                | Προσδιορισμός βαθμού διαστολικής δυσλειτουργίας<br>Η τιμή του εξαρτάται από ηλικία (μειώνεται με αυξανόμενη ηλικία)<br>Δεν εφαρμόζεται σε κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμό                                                                                  | 20 - 40 έτη:<br>1,71±0,52<br>40 - 60 έτη:<br>1,24±0,39<br>≥60έτη:<br>0,98±0,29    |

*Επίδραση της άσκησης στη διαστολική λειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης*

|                                                                              |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Χρόνος<br>ισοογκωτικής<br>χάλασης IVRT<br>(ms)                               | PW στο χώρο εξόδου αριστερής<br>κοιλίας από κορυφαία τομή 5<br>κοιλοτήτων<br>Χρόνος από σύγκλειση αορτικής<br>μέχρι διάνοιξη μιτροειδούς βαλβίδας | Εξαρτάται από χάλαση LV, πίεση LA, τελοσυστολική πίεση LV, καρδιακή συχνότητα.<br>Η διάρκειά του σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με πιέσεις πλήρωσης LV                                                                                                                                                                                                                                   | 20 - 40 έτη:<br>67±8<br>40 - 60 έτη:<br>74±7<br>≥60έτη:<br>87±7                                             |
| Όγκος αριστερού<br>κόλπου/BSA<br>LAVI (ml/m <sup>2</sup> )                   | Μέσος όρος όγκου από κορυφαίες<br>τομές 4 και 2 κοιλοτήτων με τη<br>μέθοδο των δίσκων                                                             | Αντανακλά τις επιπτώσεις των αυξημένων διαστολικών πιέσεων της LV.<br>Ανεξάρτητος παράγοντας θανάτου, καρδιακής ανεπάρκειας, κολπικής μαρμαρυγής<br>και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου<br>Διάταση LA παρατηρείται σε βραδυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμό, νόσους<br>της μιτροειδούς βαλβίδας, καταστάσεις υψηλής παροχής και σε αθλητές με<br>φυσιολογική διαστολική λειτουργία | 16 - 34<br>Τιμές >40ml/m <sup>2</sup> σε κολπική μαρμαρυγή                                                  |
| Μέγιστη<br>ταχύτητα TR<br>(m/s)                                              | CW Doppler στην τριγλώχινα<br>βαλβίδα                                                                                                             | Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ συστολικής πίεσης πνευμονικής αρτηρίας και πίεσης LA<br>ιδιαίτερα σε απουσία πνευμονικής νόσου                                                                                                                                                                                                                                                                   | <2.8m/s                                                                                                     |
| Ταχύτητα<br>μιτροειδικού<br>δακτυλίου<br>πρώιμου<br>διαστολικού e'<br>(cm/s) | PW ιστικό Doppler στα βασικά<br>τμήματα του πλαγίου (L) και<br>μεσοκοιλιακού (S) στην κορυφαία<br>τομή 4 κοιλοτήτων                               | Προσδιορίζεται αιμοδυναμικά από τη χάλαση της LV, την ελαστική ανάκρουση και<br>τις πιέσεις πλήρωσης<br>Μειωμένη εγκυρότητα σε τμηματικές διαταραχές κινητικότητας, ασβέστωση του<br>μιτροειδικού δακτυλίου, προσθετική βαλβίδα μιτροειδούς, νόσο του περικαρδίου                                                                                                                        | 20 - 40 έτη:<br>S:12±1/L:16.4±3.4<br>40 - 60 έτη:<br>S:9.8±2.6/L:12.5±3.0<br>≥60έτη:<br>S:8.3±2.3/L:9.6±2.8 |
| E/e'                                                                         | Λόγος κύματος E προς e' (μέσος<br>όρος τιμής e' πλαγίου και<br>μεσοκοιλιακού)                                                                     | Το e' εξαρτάται από τη χάλαση της LV και καθώς το e' διορθώνει την επίδραση της<br>χάλασης στο κύμα E, ο λόγος E/e' σχετίζεται με την πίεση στο LA<br>Μειωμένη εγκυρότητα σε φυσιολογικούς ανθρώπους, νόσο της μιτροειδούς,<br>ασβέστωση του μιτροειδικού δακτυλίου, νόσο του περικαρδίου                                                                                                | 20 - 40 έτη:<br>5,6±1,1<br>40 - 60 έτη:<br>6,8±1,8<br>≥60έτη:<br>8,3±2,2                                    |



Εικόνα 1. Α. Μέτρηση κύματος E, A και DT, Β. Μέτρηση IVRT, Γ. Μέτρηση  $e'$  στο πλάγιο τοίχωμα και Δ. Μέτρηση  $e'$  στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα [43].

Σε διατηρημένο LVEF η εκτίμηση τεσσάρων παραμέτρων καθορίζει την ύπαρξη φυσιολογικής ή παθολογικής διαστολικής λειτουργίας. Οι συνιστώμενοι παράμετροι με τα παθολογικά τους όρια είναι οι εξής: μέσο  $E/e' > 14$ , ιστική διαστολική ταχύτητα  $e'$  μιτροειδικού δακτυλίου ( $e'_{\text{septal}} < 7 \text{ cm/s}$  ή  $e'_{\text{lateral}} < 10 \text{ cm/s}$ ), μέγιστη TR ταχύτητα  $> 2.8 \text{ cm/s}$  και  $\text{LAVI} > 34 \text{ ml/m}^2$ . Η διαστολική λειτουργία είναι φυσιολογική όταν  $< 50\%$  των παραμέτρων δεν πληρούν τα παθολογικά όρια τιμών και παθολογική όταν  $> 50\%$  πληρούν τα παθολογικά όρια [41].

Σε ασθενείς με διατηρημένο LVEF και μυοκαρδιακή δυσλειτουργία η εκτίμηση του βαθμού διαστολικής δυσλειτουργίας και των πιέσεων πλήρωσης γίνεται αξιολογώντας αρχικά το λόγο  $E/A$ . Εάν  $E/A \leq 0,8$  και  $E \leq 50 \text{ cm/s}$  τότε έχουμε διαστολική δυσλειτουργία τύπου I και φυσιολογικές πιέσεις στον Ακ. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί πάσχουν από παρατεταμένη μυοκαρδιακή χάλαση και η πίεση της ΑΚ ελαττώνεται αργά (παρατεταμένος IVRT), οπότε η πρώιμη διαστολική κλίση πίεσης είναι ελαττωμένη (μειωμένο κύμα E) και η διαστολική πλήρωση γίνεται κατά την κοιλιακή συστολή

(αυξημένο κύμα Α). Επίσης ο DT είναι παρατεταμένος αφού χρειάζεται περισσότερος χρόνος για εξίσωση πιέσεων μεταξύ ΑΚ και Ακ.

Εάν  $E/A \leq 0,8$  και  $E \geq 50 \text{ cm/s}$  ή ο λόγος  $E/A$  είναι μεταξύ 0,8 και 2,0 τότε η αξιολόγηση του λόγου  $E/e'$ , της μέγιστης ταχύτητας TR και του LAVI θα μας καθορίσει το βαθμό διαστολικής δυσλειτουργίας. Η παρουσία δύο ή τριών παθολογικών παραμέτρων σηματοδοτεί αυξημένη πίεση Ακ και διαστολική δυσλειτουργία τύπου II, ενώ η παρουσία δύο ή τριών παραμέτρων που δεν πληρούν τα παθολογικά όρια σημαίνει απουσία αυξημένων πιέσεων Ακ και διαστολική δυσλειτουργία τύπου I. Όσο η διαστολική δυσλειτουργία επιδεινώνεται η ΑΚ δεν μπορεί να δεχθεί όλο το αίμα που επιστρέφει από τη δεξιά κοιλία. Έτσι αυξάνεται η πίεση στον Ακ και η διασταύρωση των πιέσεων ΑΚ - Ακ γίνεται σε υψηλότερη πίεση και κοντά στη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας. Η πρώιμη διαστολική κλίση πίεσης αυξάνει πιο απότομα οδηγώντας σε αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις ΑΚ. Έτσι το E είναι μεγαλύτερο από το A (ψευδώς φυσιολογικός τύπος) με μειωμένους χρόνους DT και IVRT.

Εάν ο  $E/A \geq 2$  έχουμε προχωρημένη διαστολική δυσλειτουργία τύπου III με αυξημένες πιέσεις Ακ και μειωμένη ευενδετότητα ΑΚ. Υπερέχει η πρώιμη ταχεία πλήρωση με ταχεία αύξηση των πιέσεων πλήρωσης με ελαττωμένους χρόνους DT και IVRT [41,44].

Εάν η συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας δε μπορεί να ερμηνευθεί από τα ηχωκαρδιογραφικά ευρήματα (αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, μειωμένη καρδιακή παροχή και μειωμένος όγκος παλμού), τότε η διαστολική δοκιμασία κόπωσης (diastolic stress test) είναι επιβοηθητική στην ερμηνεία της δύσπνοιας προσπαθείας που αναφέρουν κυρίως οι ασθενείς με HFpEF. Κατά την άσκηση αυξάνονται οι πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής όγκος παλμού. Σε ασθενείς με διαταραγμένη διαστολική λειτουργία αυξάνονται δυσανάλογα οι πιέσεις πλήρωσης με συνέπεια την αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία. Έτσι η δοκιμασία διενεργείται σε εργομετρικό ποδήλατο ή κυλιόμενα τάπητα με αύξηση του έργου κατά 25 W ανά 3 λεπτά και ταυτόχρονη καταγραφή του λόγου  $E/e'$  και της μέγιστης ταχύτητας TR στην

αρχή, σε κάθε στάδιο και στο μέγιστο της άσκησης μέχρι τη μέγιστη προβλεπόμενη συχνότητα για τον ασθενή. Θεωρείται παθολογική όταν στο μέγιστο της άσκησης το μέσο E/e' αυξηθεί  $\geq 15$  με ή χωρίς αύξηση της μέγιστης ταχύτητας TR  $> 3.4 \text{ m/s}$  [45].

Τέλος όταν τα αποτελέσματα από τις αναίμακτες τεχνικές δεν είναι διαγνωστικά, η μέτρηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας (LVEDP) και της μέσης πίεσης ενσφήνωσης (mPCWP) κατά την ηρεμία ή κατά την άσκηση επιβεβαιώνει τη διάγνωση της HFpEF. Τιμές LVEDP  $\geq 16 \text{ mmHg}$  και mPCWP<sub>ηρεμίας</sub>  $\geq 15 \text{ mmHg}$  ή mPCWP<sub>άσκησης</sub>  $\geq 25 \text{ mmHg}$  κάνουν οριστική τη διάγνωση της HFpEF [46].

Μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης μπορεί να ακολουθήσει περαιτέρω έλεγχος για την αιτιολογική διάγνωση παθολογικών οντοτήτων που παρουσιάζονται με το φαινότυπο της HFpEF. Η δοκιμασία κοπώσεως είναι χρήσιμη για την ανίχνευση ισχαιμίας, εκσεσημασμένης υπερτασικής απάντησης και χρονότροπης ανεπάρκειας ενώ η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως προσφέρει επιπρόσθετα στην αντικειμενική ποσοτικοποίηση της ικανότητας για άσκηση και στη διαφορική διάγνωση της δύσπνοιας από μη καρδιαγγειακές αιτίες (πνευμονική νόσος, κακή φυσική κατάσταση). Εξειδικευμένος εργαστηριακός, γενετικός, παθολογοανατομικός (βιοψία) και απεικονιστικός έλεγχος (μαγνητική τομογραφία καρδιάς, αξονική τομογραφία καρδιάς, σπινθηρογράφημα και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) διενεργείται όταν υπάρχει ισχυρή υποψία συγκεκριμένης μυοκαρδιοπάθειας [39].

## **2.6. Αντιμετώπιση**

Καμία θεραπεία έως τώρα δεν είναι αποτελεσματική στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με HFpEF. Από τις διάφορες μελέτες ή μετα - αναλύσεις μελετών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της HFpEF (αναστολείς του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης,  $\beta$ - αναστολείς, αναστολείς των αλατοκορτικοειδών, διγοξίνη), μόνο η καντεσартάνη και η αλδοστερόνη συνιστώνται με ένδειξη IIb στην HFpEF σύμφωνα με τις οδηγίες του ACCF/AHA αφού ανέδειξαν μια

τάση μείωσης του συνδυασμένου καταληκτικού σημείου θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια [47].

Η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει:

*Ανακούφιση των συμπτωμάτων υπερφόρτωσης όγκου* με περιορισμό της καθημερινής κατανάλωσης μεγάλης ποσότητας άλατος καθώς και τη χρήση διουρητικών σκευασμάτων. Η δόση των διουρητικών θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενή, την ανακούφιση των συμπτωμάτων και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών [4]. Υποσχόμενη θεραπεία αποτελεί η τοποθέτηση συσκευής που θα προκαλεί ιατρογενώς μεσοκολπική επικοινωνία μειώνοντας τις πιέσεις πλήρωσης στον Ακ [48,49].

*Θεραπεία των συννοσηροτήτων.* Η αρτηριακή υπέρταση θα πρέπει να αντιμετωπισθεί κυρίως με ΑΜΕ είτε με ΑΥΑ ώστε η αρτηριακή πίεση να μειωθεί <130mmHg [50]. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο θα πρέπει να αντιμετωπισθούν σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες και επί εμμένουσας συμπτωματολογίας στηθάγχης ή παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή να υποβληθούν σε επαναγγείωση των στεφανιαίων αγγείων [51]. Η κολπική μαρμαρυγή θα πρέπει να αντιμετωπισθεί με έλεγχο της καρδιακής συχνότητας και αντιπηκτικά και επί εμμονής της συμπτωματολογίας με έλεγχο του καρδιακού ρυθμού όπως ορίζουν οι τρέχουσες οδηγίες [52]. Μείωση του σωματικού βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) έχει δείξει ότι μπορεί να βελτιώσει την ικανότητα για άσκηση [4]. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η αντιμετώπιση των μη καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων (χρόνια νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, πνευμονική νόσος, υπνική άπνοια, αναιμία).

*Στρατηγικές για βελτίωση της μειωμένης ανοχής στην κόπωση ή μείωσης των συμπτωμάτων.* Η μειωμένη ανοχή στην κόπωση αποτελεί το κύριο σύμπτωμα των ασθενών με HFpEF που προσδιορίζει κυρίως την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Η ικανότητα για άσκηση μπορεί να υπολογισθεί μέσω της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως ως η μείωση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ( $VO_{2peak}$ ). Η

αποτελεσματική απόδοση του οξυγόνου στους σκελετικούς μύες εξαρτάται από τη λειτουργικότητα της καρδιάς για αύξηση της καρδιακής παροχής, την αποτελεσματική λειτουργία των αγγείων, την αποτελεσματική πνευμονική κυκλοφορία, την κατάλληλη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, τη μεταφορά οξυγόνου, τη φυσιολογική μηχανική των πνευμόνων και την ικανότητα του ιστού να εξάγει το οξυγόνο από το αίμα [53]. Χρησιμοποιώντας την εξίσωση του Fick:  $VO_2 = CO \times (AVO_2) = (HR \times SV) \times (AVO_2)$  για να ερμηνευθεί η παθοφυσιολογία της μειωμένης ανοχής στην κόπωση παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με HFpEF έχουν μειωμένη πρόσληψη οξυγόνου λόγω μειωμένης μέγιστης καρδιακής συχνότητας, μειωμένου όγκου παλμού και μειωμένης αρτηριο - φλεβικής διαφοράς συγκέντρωσης οξυγόνου [54].

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της ESC [55], η άσκηση μέσω δομημένου προγράμματος αποκατάστασης αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην ολιστική αντιμετώπιση της HFpEF αφού αυξάνει την λειτουργική ικανότητα (αύξηση της  $VO_{2peak}$ , αύξηση της 6MWT) και την ποιότητα ζωής (βελτίωση του MLHFQ) αυτών των ασθενών [56,57]. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης φαίνεται ότι διαμεσολαβούνται μέσω της βελτίωσης του μυοκαρδιακού υπόβαθρου (μονοπάτι ασβεστίου, ίνωση, μυοκαρδιακή ακαμψία), βελτίωσης της βιοενέργειας (οξειδωτικού stress, λειτουργικότητα μιτοχονδρίων), βελτίωσης της μεταφοράς και πρόσληψης οξυγόνου από τους περιφερικούς ιστούς και καλύτερου ελέγχου των συννοσηροτήτων (παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας) [58].

Το πρόγραμμα αποκατάστασης θα πρέπει να περιλαμβάνει μέτριας έντασης συνεχή ή υψηλής έντασης διαλειμματική αερόβια άσκηση αντοχής διάρκειας πραγματικής φόρτισης 30 λεπτών ανά συνεδρία 3 - 5 φορές την εβδομάδα. Η άσκηση πραγματοποιείται κυρίως σε ποδήλατο ή κυλιόμενο τάπητα. Επίσης μπορεί να περιλαμβάνει και ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης 2 - 3 φορές την εβδομάδα. Συστήνεται να πραγματοποιείται σε σταθερούς ασθενείς και να ξεκινά σε ένα οργανωμένο, εποπτευόμενο περιβάλλον. Πρέπει να επισημανθεί ότι πριν την έναρξη του προγράμματος αποκατάστασης θα πρέπει να διενεργείται μέγιστη καρδιοναπνευστική

*Επίδραση της άσκησης στη διαστολική λειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης*

δοκιμασία κόπωσης για εκτίμηση της καρδιοαναπνευστικής απάντησης στην άσκηση. Η διάρκειά του ώστε να είναι εμφανείς οι λειτουργικές και μορφολογικές ευεργετικές μεταβολές θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 12 - 24 εβδομάδες [59].

*Στρατηγικές αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας ως χρόνιας νόσου μέσω συγκροτημένου προγράμματος αντιμετώπισης για τη σωστή εκπαίδευση των ασθενών στην καθημερινή διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας και τη μείωση των νοσηλείων* [4,60].

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 3. Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να μελετήσει αν η άσκηση μέσω προγράμματος αποκατάστασης σε ασθενείς με HFpEF επιδρά στους ηχωκαρδιογραφικούς δείκτες διαστολικής λειτουργίας. Η σύνθεση των αποτελεσμάτων ίσως υποδείξει τελικά αν το ευεργετικό αποτέλεσμα της άσκησης οφείλεται στη βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας που αποτελεί ένα κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που εμπλέκεται στο σύνδρομο της HFpEF.

### 4. Μεθοδολογία

#### 4.1. Στρατηγική αναζήτησης μελετών

Η συστηματική αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Physiotherapy Evidence Database (PEDro) και Cochrane Controlled Trials Register Library (CENTRAL) για ανεύρεση τυχαιοποιημένων μελετών που είχαν δημοσιευτεί μέχρι το Δεκέμβριο του 2020. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση «λέξεων κλειδιά» σχετικών με την υπό εξέταση μεταβλητών. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι όροι *diastolic function*, *diastolic dysfunction*, *diastolic heart failure*, *heart failure with preserved ejection fraction*, *exercise*, *training* και *cardiac rehabilitation*. Έγινε συνδυασμός των παραπάνω λέξεων μέσω των συνδετικών όρων OR και AND μέσω της εξής ακολουθίας: [(diastolic function) OR (diastolic dysfunction)] AND [(diastolic heart failure) OR (heart failure with preserved ejection fraction)] AND [(exercise) OR (training) OR (cardiac rehabilitation)]. Όπου κρίθηκε αναγκαίο, οι όροι χρησιμοποιήθηκαν ανά δύο ή τρεις ώστε να πραγματοποιηθεί η αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων. Επιπροσθέτως

σχετική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις λίστες βιβλιογραφικών παραπομπών των κατάλληλων προς εισαγωγή στη μελέτη, άρθρων, καθώς και στους πίνακες των ανευρεθέντων συστηματικών ανασκοπήσεων, για την εξεύρεση μελετών που δεν εντοπίστηκαν μέσω της ηλεκτρονικής αναζήτησης.

Περιορισμοί στην αναζήτηση τέθηκαν όσον αφορά τη γλώσσα δημοσίευσης, καθώς μόνο αναφορές γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και αποκλείστηκαν μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν ως πείραμα σε άλλους ζωντανούς οργανισμούς και οι αναφορές περιπτώσεων.

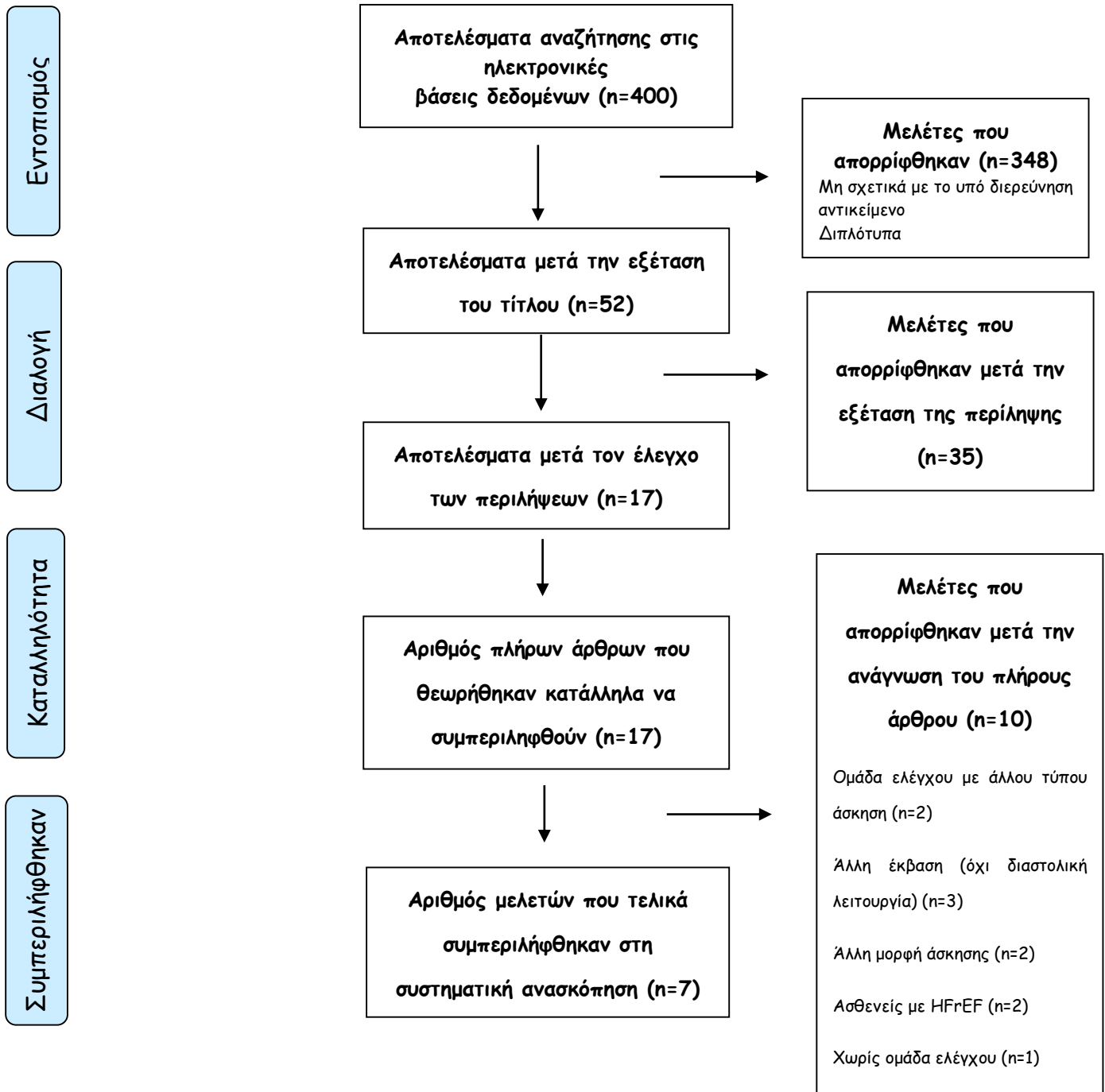
#### **4.2.Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού μελετών**

Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια: 1. Η κλινική μελέτη να είναι τυχαιοποιημένη και δημοσιευμένη, 2. Οι συμμετέχοντες να είναι κλινικά σταθεροί ασθενείς με HFpEF που είναι ικανοί να ασκηθούν ανεξαρτήτου φύλου και ηλικίας, 3. Το δείγμα να δέχεται παρέμβαση με άσκηση μέσω εργομετρικού ποδήλατου ή κυλιόμενου τάπητα μέσω οργανωμένου προγράμματος αποκατάστασης και 4. Η βασική έκβαση της έρευνας ή έστω κάποια από τις δευτερεύουσες να είναι η διαστολική λειτουργία η οποία να εκφράζεται μέσω των ηχοκαρδιογραφικών δεικτών E wave, A wave, E/A ratio, E wave Deceleration time, IVRT, TDI e' wave, E/e' ratio και LAVI.

#### **4.3.Επιλογή κλινικών μελετών**

Ο αριθμός των ερευνών που αποκλείστηκε σε κάθε βήμα της διαδικασίας επιλογής των καταλληλότερων μελετών, καθώς και ο τελικός αριθμός των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται αναλυτικά στο Διάγραμμα ροής PRISMA (Διάγραμμα 1) [61]. Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας, συνολικά προέκυψαν 400 αναφορές. Κατόπιν διαλογής των τίτλων, 348 αναφορές απορρίφθηκαν λόγω μη συνάφειας με το υπό μελέτη αντικείμενο καθώς και λόγω

αφαίρεσης των διπλότυπων. Εκ της εξέτασης της περίληψης των 52 αναφορών που απέμειναν, διαπιστώθηκε ότι οι 35 δεν ήταν κατάλληλες προς εισαγωγή στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Το πλήρες κείμενο των 17 αναφορών που απέμειναν, εξετάστηκε με βάση τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης. Επιπλέον 10 αναφορές απορρίφθηκαν μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου. 2 μελέτες περιελάμβαναν ομάδα ελέγχου με άλλου τύπου άσκηση, 3 μελέτες δεν είχαν ως έκβαση τη διαστολική λειτουργία, 2 μελέτες αφορούσαν άλλη μορφή άσκησης, 2 μελέτες αφορούσαν ασθενείς με HFrEF και 1 μελέτη δεν είχε ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση. Συνολικά, 7 αναφορές από τη συστηματική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων βρέθηκαν να πληρούν τα κριτήρια καταλληλότητας για εισαγωγή στην μελέτη και συνεπώς συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA συστηματική ανασκόπησης

#### 4.4. Αξιολόγηση ποιότητας μελετών

Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα ανασκόπηση βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε με την ευρέως χρησιμοποιούμενη Κλίμακα PEDro, η οποία είναι έγκυρη και αξιόπιστη [62]. Η κλίμακα αυτή αξιολογεί τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Αυτή περιλαμβάνει έντεκα κριτήρια μεθοδολογικής ποιότητας, και εάν το κριτήριο ισχύει, βαθμολογείται με ένα βαθμό (εκτός του πρώτου κριτηρίου, κατά το οποίο ο συγγραφέας της έρευνας περιγράφει την «πηγή άντλησης» των δοκιμαζόμενων και τα κριτήρια επιλογής του δείγματος) (Πίνακας 3). Το πρώτο κριτήριο της κλίμακας εξετάζει την εξωτερική εγκυρότητα, το δεύτερο έως ένατο κριτήριο την εσωτερική εγκυρότητα και το δέκατο και ενδέκατο κριτήριο την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η μέγιστη και η χαμηλότερη βαθμολογία της κλίμακας είναι το δέκα (εκτός του πρώτου κριτηρίου) και το μηδέν, αντίστοιχα. Οι μελέτες που συγκεντρώνουν από μηδέν έως τρεις βαθμούς αξιολογούνται ως μελέτες «χαμηλής ποιότητας», από τέσσερις έως έξι βαθμούς ως «μέτριας ποιότητας» και από επτά έως δέκα βαθμούς ως «υψηλής ποιότητας».

Πίνακας 3. Κλίμακα PEDro για την αξιολόγηση μεθοδολογικής ποιότητας ερευνών

| ΚΡΙΤΗΡΙΑ                                                                                                                                | ΒΑΘΜΟΣ      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 0 Προέλευση και καταλληλότητα δείγματος                                                                                                 |             |
| 1 Τυχαιοποιημένη κατανομή                                                                                                               | Ναι=1 Όχι=0 |
| 2 Τυφλή τοποθέτηση συμμετεχόντων                                                                                                        | Ναι=1 Όχι=0 |
| 3 Ομοιότητα αρχικών τιμών μεταβλητών                                                                                                    | Ναι=1 Όχι=0 |
| 4 Τυφλή μελέτη σχετικά με τους συμμετέχοντες                                                                                            | Ναι=1 Όχι=0 |
| 5 Τυφλή μελέτη σχετικά με τους θεραπευτές                                                                                               | Ναι=1 Όχι=0 |
| 6 Τυφλή μελέτη σχετικά με τους εκτιμητές των αποτελεσμάτων                                                                              | Ναι=1 Όχι=0 |
| 7 Μέτρηση τιμών των κύριων μεταβλητών με ποσοστό τουλάχιστον το 85% του αρχικού αριθμού των συμμετεχόντων                               | Ναι=1 Όχι=0 |
| 8 Ανάλυση δεδομένων "Intention to treat"                                                                                                | Ναι=1 Όχι=0 |
| 9 Σύγκριση στατιστικών αποτελεσμάτων μεταξύ τουλάχιστον δύο ομάδων έρευνας, της πειραματικής ομάδας με της ομάδας ελέγχου               | Ναι=1 Όχι=0 |
| 10 Εξέταση της επίδρασης της πειραματικής παρέμβασης με έλεγχο μετρήσεων μεταβλητότητας (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, εύρος τιμών, κλπ.) | Ναι=1 Όχι=0 |

## 5. Αποτελέσματα

7 μελέτες [63 - 69] πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Τα βασικά χαρακτηριστικά της κάθε μίας μελέτης παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Συνοπτική παρουσίαση των μελετών

| Συγγραφείς,<br>Έτος,<br>Χώρα                   | Ασθενείς<br>(ΟΠ/ΟΕ) | Παρέμβαση                                                |                                               | Ομάδα<br>ελέγχου          | Αποτελέσματα<br>(διαστολική λειτουργία)                            |
|------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                |                     | Διάρκεια συνεδρίας/<br>Συχνότητα/<br>Διάρκεια παρέμβασης | Μέσο                                          |                           |                                                                    |
| Kitzman et al. <sup>[63]</sup> , 2010, USA     | 26/27               | 60 min, 3 φορές/wk, 16 wks                               | Περπάτημα/<br>Ποδηλάτηση                      | Τηλεφωνική κλήση          | Καμία μεταβολή στο κύμα E, κύμα A, E/A, DT <sub>E</sub> , IVRT     |
| Edelmann et al. <sup>[64]</sup> , 2011, USA    | 46/21               | 20 - 40min, 2 - 3 φορές/wk, 12 wks                       | Ποδηλάτηση και Ασκήσεις αντιστάσεων           | Συνήθης φροντίδα          | Βελτίωση E/e', e', LAVI                                            |
| Smart et al. <sup>[65]</sup> , 2012, Australia | 16/14               | 30 min, 3 φορές/wk, 16 wks                               | Ποδηλάτηση                                    | Συνήθης φροντίδα          | Καμία μεταβολή στο κύμα E, κύμα A, E/A, DT <sub>E</sub> , E/e', e' |
| Alves et al. <sup>[66]</sup> , 2012, Israel    | 20/11               | 15 - 35 min, 3 φορές/wk, 24 wks                          | Περπάτημα/<br>Ποδηλάτηση                      | Συνήθης φροντίδα          | Βελτίωση E/A, DT <sub>E</sub>                                      |
| Kitzman et al. <sup>[67]</sup> , 2013, USA     | 32/31               | 60 min, 3 φορές/wk, 16 wks                               | Περπάτημα/<br>Ποδηλάτηση και Εργόμετρο χειρός | Τηλεφωνική κλήση          | Καμία μεταβολή στο κύμα E, κύμα A, E/A, DT <sub>E</sub> , IVRT     |
| Kitzman et al. <sup>[68]</sup> , 2016, USA     | 51/49               | 60 min, 3 φορές/wk, 20 wks                               | Περπάτημα                                     | Τηλεφωνική κλήση ή Δίαιτα | Καμία μεταβολή στο E/A, E/e', ιστικό e'                            |
| Fu et al. <sup>[69]</sup> , 2016, Taiwan       | 30/30               | 30 min, 3 φορές/wk, 12 wks                               | Ποδηλάτηση                                    | Συνήθης φροντίδα          | Βελτίωση στο E/e'<br>Καμία μεταβολή στο E/A                        |

*Συνομογραφίες: ΟΕ:ομάδα ελέγχου, ΟΠ:ομάδα παρέμβασης, DT<sub>E</sub>: E wave deceleration time, E/A: ratio of peak early to late diastolic mitral inflow velocities, E/e': ratio of early diastolic mitral inflow to annular velocities, e': early diastolic mitral annular velocity, IVRT: isovolumic relaxation time, LAVI: left atrium volume index, min: minutes, wk(s):week(s)*

### 5.1. Δείγμα

Το αρχικό συνολικό μέγεθος δείγματος αποτελούνταν από 404 ασθενείς με HFpEF (221 συμμετέχοντες στην ομάδα άσκησης και 183 συμμετέχοντες στην ομάδα

ελέγχου). Τελικά αξιολογήθηκαν αποτελέσματα από τους 371 συμμετέχοντες (200 από την ομάδα άσκησης και 171 από την ομάδα ελέγχου) καθώς οι 33 (21 από ομάδα άσκησης και 12 από ομάδα ελέγχου) δεν μπόρεσαν να ολοκληρώσουν την διαδικασία μέχρι το τέλος της διάρκειάς της, δίνοντας ένα ποσοστό απόσυρσης 8% (Πίνακας 5). Μία μελέτη είχε μηδενικά ποσοστά απόσυρσης [66], ενώ στις υπόλοιπες οι λόγοι που δεν κατάφεραν να ολοκληρώσουν τη διαδικασία ήταν ασθένεια μη σχετιζόμενη με καρδιακή ανεπάρκεια [63,67], απώλεια κατά την παρακολούθηση (loss to follow up) [63], απόσυρση της συγκατάθεσης [64], ανεπαρκής χρόνος για συνέχιση προγράμματος [65], απροθυμία συμμετεχόντων [67], προγραμματισμένο χειρουργείο [67], νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια [67], μυοσκελετικά προβλήματα (άλγος γόνατος) [68] και προσωπικοί λόγοι [68].

Πίνακας 5. Μέγεθος δείγματος και drop outs.

| Μελέτη                          | Αρχικό Δείγμα |               | Drop outs/<br>Loss to follow-up |               | Τελικό Δείγμα |               |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                 | Ομάδα άσκησης | Ομάδα ελέγχου | Ομάδα άσκησης                   | Ομάδα ελέγχου | Ομάδα άσκησης | Ομάδα ελέγχου |
| Kitzman et al. <sup>[63]</sup>  | 26            | 27            | 2                               | 5             | 24            | 22            |
| Edelmann et al. <sup>[64]</sup> | 46            | 21            | 2                               | 1             | 44            | 20            |
| Smart et al. <sup>[65]</sup>    | 16            | 14            | 4                               | 1             | 12            | 13            |
| Alves et al. <sup>[66]</sup>    | 20            | 11            | 0                               | 0             | 20            | 11            |
| Kitzman et al. <sup>[67]</sup>  | 32            | 31            | 8                               | 1             | 24            | 30            |
| Kitzman et al. <sup>[68]</sup>  | 51            | 49            | 5                               | 3             | 46            | 46            |
| Fu et al. <sup>[69]</sup>       | 30            | 30            | 0                               | 1             | 30            | 29            |
| Σύνολα                          | 221           | 183           | 21                              | 12            | 200           | 171           |

## **5.2.Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων**

Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων όλων των μελετών φαίνονται στον Πίνακα 6. Οι συμμετέχοντες είναι κυρίως άτομα με μέση ηλικία τα 65 έτη. Σε τρεις μελέτες [63,67,68] οι γυναίκες αποτελούσαν περίπου το 77% των ασθενών, σε άλλες δύο οι γυναίκες είχαν περίπου ίση αναλογία με τους άνδρες [64,65], ενώ στις υπόλοιπες δύο μελέτες οι άνδρες είχαν μεγαλύτερη αναλογία [66,69]. Σε όλες τις μελέτες οι συμμετέχοντες είχαν παθολογικό BMI σώματος ( $>25\text{kg/m}^2$ ) με μέση τιμή BMI:  $30\text{kg/m}^2$ , ενώ στη μελέτη των Kitzman et al.[68] όπου μελετήθηκε και η επίδραση της δίαιτας οι ασθενείς είχαν BMI στα όρια της νοσογόνου παχυσαρκίας (BMI:  $39\text{kg/m}^2$ ). Οι τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και μέσης καρδιακής συχνότητας των συμμετεχόντων ήταν παρόμοιες. Οι περισσότεροι ασθενείς που συμμετείχαν παρουσίαζαν συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας NYHA II/III. Από το ιατρικό ιστορικό η αρτηριακή υπέρταση αποτελούσε την κύρια συννοσηρότητα σχεδόν σε όλους τους ασθενείς (63% έως 100%), εκτός από τη μελέτη των Alves et al.[66] που το ποσοστό ήταν αρκετά χαμηλό (16%). Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούσε τη δεύτερη κατά σειρά συννοσηρότητα με αρκετή διακύμανση μεταξύ των μελετών (14% έως 57%), η στεφανιαία νόσος ήταν απύσχα από τους περισσότερους ασθενείς εκτός από τους ασθενείς 2 μελετών [66,69] και τα ποσοστά κολπικής μαρμαρυγής ήταν πολύ χαμηλά στις τέσσερις από τις οκτώ μελέτες που αναφέρθηκαν [63,66,68,69]. Πολλοί ασθενείς λάμβαναν φάρμακα καρδιακής ανεπάρκειας και αρτηριακής υπέρτασης όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης σε ποσοστά από 23% έως 92%, β αναστολείς από 4% έως 75% και διουρητικά από 8% έως 76%. Τέλος το κλάσμα εξώθησης ήταν πάνω από 55% σε όλες τις μελέτες, ενώ στις έξι μελέτες [63,64,65,67,68,69] που ήταν διαθέσιμος ο τύπος της διαστολικής δυσλειτουργίας, τα ποσοστά φυσιολογικής διαστολικής λειτουργίας κυμαίνονταν από 0% έως 15%, τύπου I από 48% έως 72% και τύπου II από 13% έως 50%.

Πίνακας 6. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

|                                              | Kitzman et al. [63] | Edelmann et al. [64] | Smart et al. [65] | Alves et al. [66] | Kitzman et al. [67] | Kitzman et al. [68] | Fu et al. [69] |
|----------------------------------------------|---------------------|----------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|----------------|
| <i>Ανθρωπομετρικά/κλινικά χαρακτηριστικά</i> |                     |                      |                   |                   |                     |                     |                |
| Ηλικία <sup>a</sup> (έτη)                    | 70                  | 65                   | 64                | 63                | 70                  | 66                  | 61             |
| Γυναίκες (%)                                 | 75                  | 56                   | 48                | 29                | 76                  | 81                  | 37             |
| BMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )        | 30                  | 31                   | 32                | 28                | 32                  | 39                  | 26             |
| SBP <sup>a</sup> (mmHg)                      | 147                 | 140                  | 131               | MΔ                | 146                 | 136                 | 138            |
| DBP <sup>a</sup> (mmHg)                      | 82                  | 82                   | 80                | MΔ                | 82                  | 77                  | 82             |
| Καρδιακή συχνότητα <sup>a</sup> (bpm)        | 69                  | 66                   | MΔ                | MΔ                | MΔ                  | MΔ                  | 81             |
| ΝΥΗΑ(%) I/II/III                             | MΔ/51/21            | 0/84/ 16             | 36/64/0           | 6/39/55           | 0/51/49             | 0/60/40             | MΔ             |
| <i>Ιατρικό ιστορικό</i>                      |                     |                      |                   |                   |                     |                     |                |
| ΣΝ (%)                                       | 0                   | 0                    | 0                 | 32 <sup>b</sup>   | 0                   | 0                   | 68             |
| ΑΥ (%)                                       | 68                  | 86                   | 16                | 68                | 89                  | 95                  | 63             |
| ΣΔ (%)                                       | 17                  | 14                   | 16                | 35                | 24                  | 35                  | 42             |
| ΚΜ (%)                                       | 0                   | MΔ                   | MΔ                | 3                 | MΔ                  | 2                   | 0              |
| <i>Φαρμακευτική αγωγή</i>                    |                     |                      |                   |                   |                     |                     |                |
| ACE-I /ARBs (%)                              | 23                  | 66                   | 76                | 51                | 46                  | 72                  | 92             |
| BBs (%)                                      | 23                  | 50                   | 4                 | 74                | 22                  | 40                  | 75             |
| Diuretics (%)                                | 51                  | 45                   | 8                 | 16                | 61                  | 76                  | 72             |
| <i>Ηχωκαρδιογραφικά ευρήματα</i>             |                     |                      |                   |                   |                     |                     |                |
| EF <sup>a</sup> (%)                          | MΔ                  | 67                   | 58                | 56                | 57                  | 61                  | 56             |
| Diastolic pattern Normal/ I/II (%)           | 14/64/13            | 0/72/28              | 0/68/32           | MΔ                | 0/48/47             | 2/88/9              | 0/50/50        |

<sup>a</sup>:αναφέρεται στη μέση τιμή, <sup>b</sup>:αναφέρεται ως ποσοστό προηγούμενου εμφράγματος μυοκαρδίου. Συνομογραφίες: ACE-I:Angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs:Angiotensin receptor blockers, BBs:b blockers, BMI(kg/m<sup>2</sup>):Body Mass Index (kilograms/meters<sup>2</sup>), bpm:beats per minute, DBP:Diastolic Blood Pressure, EF:ejection fraction,ΝΥΗΑ: New York Heart Association, SBP:Systolic Blood Pressure, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, ΚΜ: κολπική μαρμαρυγή, ΜΔ: Μη διαθέσιμο, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΣΝ: στεφανιαία νόσος.

### **5.3. Παρέμβαση**

Όλες οι 7 μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (randomized controlled trials) που διερευνούσαν την επίδραση της άσκησης σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου (χωρίς άσκηση). Σε τρεις μελέτες η ομάδα ελέγχου ακολούθησε τη συνήθη φροντίδα [64,65,69], σε μία τη συνήθη φροντίδα με συχνή καρδιολογική παρακολούθηση [66], ενώ στις υπόλοιπες τρεις υπήρχε τηλεφωνική κλήση ανά δύο εβδομάδες [63,67,68]. Το πρόγραμμα άσκησης στις ομάδες παρέμβασης περιελάμβανε κυρίως αερόβια άσκηση με περπάτημα σε κυλιόμενη τάπητα ή ποδηλάτηση σε στατικό ή εργομετρικό ποδήλατο. Στη μελέτη των Edelmann et al. [64] υπήρχε και προσθήκη ασκήσεων ενδυνάμωσης των μεγάλων μυϊκών ομάδων μετά τον πρώτο μήνα και στη μελέτη των Kitzman et al. [67] οι ασθενείς ασκήθηκαν και με εργόμετρο χειρός. Όπως φάνηκε από το σύνολο των μελετών η διάρκεια άσκησης κυμάνθηκε από 15 έως 60 λεπτά ανά συνεδρία με συχνότητα κυρίως 3 φορές ανά εβδομάδα. Η διάρκεια της παρέμβασης κυμάνθηκε από 12 έως 24 εβδομάδες στην πλειονότητα των μελετών. Η ένταση της άσκησης βρέθηκε να προσδιορίζεται βάσει της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ( $VO_{2peak}$ ), της μέγιστης καρδιακής συχνότητας ( $HR_{max}$ ) και της καρδιακής συχνότητας εφεδρείας ( $HRR$ ). Στο σύνολό τους οι μελέτες εφάρμοσαν συνεχής αερόβια άσκηση μέτριας έντασης εκτός από τις μελέτες των Alves et al. [66] που χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο μέτριας έντασης διαλειμματική άσκηση και των Fu et al. [69] που εφαρμόστηκε πρωτόκολλο υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση. Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά παρέμβασης

| Μελέτη                          | Παρέμβαση                                                                                            | Ομάδα Ελέγχου                                                        | Χαρακτηριστικά Παρέμβασης           |                       |                           |                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                                                      |                                                                      | Διάρκεια άσκησης (min) /συνεδρία    | Συνεδρίες/ εβδομάδα   | Διάρκεια παρέμβασης (wks) | Ένταση άσκησης                                                                                                                                                                                                 |
| Kitzman et al. <sup>[63]</sup>  | Εποπτευόμενη άσκηση αντοχής (περπάτημα σε τάπητα ή ποδηλάτηση)                                       | Τηλεφωνική κλήση ανά 2 wks                                           | 60                                  | 3                     | 16                        | Wk 1 -2:40 - 50% HRR με αυξανόμενη διάρκεια<br><br>Wk 3 - 16:60 - 70% HRR <sub>k</sub> με αύξηση διάρκειας κατά 15 - 20 min                                                                                    |
| Edelmann et al. <sup>[64]</sup> | Εποπτευόμενη άσκηση αντοχής (ποδηλάτηση) και ενδυνάμωσης                                             | Συνήθης καθημερινή δραστηριότητα                                     | 20 - 40                             | 2 (Wk1-4)<br>3 Wk > 5 | 12                        | Wk 1 - 4: 50 - 60% VO <sub>2peak</sub><br><br>Wk 5 - 12:70% VO <sub>2peak</sub> και άσκηση ενδυνάμωσης 2 φορές/wk 60 - 65% RM                                                                                  |
| Smart et al. <sup>[65]</sup>    | Εποπτευόμενη άσκηση αντοχής (ποδηλάτηση)                                                             | Συνήθης καθημερινή δραστηριότητα                                     | 30                                  | 3                     | 16                        | 60 - 70% VO <sub>2peak</sub> και αύξηση έντασης 2 - 5Watts/wk                                                                                                                                                  |
| Alves et al. <sup>[66]</sup>    | Εποπτευόμενη διαλειμματική άσκηση αντοχής (περπάτημα σε κυλιόμενα τάπητα ή ποδηλάτηση)               | Συνήθης καθημερινή δραστηριότητα με συχνή καρδιολογική παρακολούθηση | 15 (wk 1 - 4)<br><br>35 (wk 4 - 24) | 3                     | 24                        | Wk 1 - 4: (5 x 3min) sets 70 - 75% HR <sub>max</sub> με 1 min ανάκαμψης 45 - 55% HR <sub>max</sub><br><br>Wk: 5 - 24: (7 x 5min) sets 70 - 75% HR <sub>max</sub> με 1 min ανάκαμψης 45 - 55% HR <sub>max</sub> |
| Kitzman et al. <sup>[67]</sup>  | Εποπτευόμενη άσκηση αντοχής (περπάτημα σε κυλιόμενα τάπητα ή ποδηλάτηση) και 10 min εργόμετρο χειρός | Τηλεφωνική κλήση ανά 2 wks                                           | 60                                  | 3                     | 16                        | 70% HRR                                                                                                                                                                                                        |
| Kitzman et al. <sup>[68]</sup>  | Εποπτευόμενη άσκηση αντοχής (περπάτημα σε κυλιόμενα τάπητα)                                          | Τηλεφωνική κλήση ανά 2 wks ή δίαιτα χαμηλών θερμίδων                 | 60                                  | 3                     | 20                        | 70% HRR                                                                                                                                                                                                        |
| Fu et al. <sup>[69]</sup>       | Εποπτευόμενη διαλειμματική άσκηση αντοχής (ποδηλάτηση)                                               | Συνήθης καθημερινή δραστηριότητα                                     | 30                                  | 3                     | 12                        | (5 x 3min) sets 80% VO <sub>2peak</sub> με 3 min ανάκαμψης 40% VO <sub>2peak</sub>                                                                                                                             |

Συντομογραφίες: HRR: heart rate reserve, HR<sub>max</sub>: maximum heart rate, min: minutes, RM: repetition maximum, VO<sub>2peak</sub>: peak oxygen uptake, wk(s):week(s)

#### **5.4.Εκβάσεις**

Η μελέτη της διαστολικής λειτουργίας ήταν η πρωτογενής έκβαση μόνο στις μελέτες των Alves et al. [66] και Fu et al. [69], ενώ στις υπόλοιπες μελέτες [63,64,65,67,68] αποτελούσε δευτερογενής έκβαση.

Συγκεκριμένα για την επίδραση της άσκησης στη διαστολική λειτουργία των συμμετεχόντων οι μετρήσεις σε όλες τις μελέτες έγινε με ηχοκαρδιογράφημα. Με το PW Doppler στα άκρα των μιτροειδικών γλωχίνων στην κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων υπολογίσθηκε το κύμα E, το κύμα A, ο λόγος E/A, ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E (E wave DT) και ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (IVRT). Με το ιστικό Doppler (TDI) για την κίνηση του μιτροειδικού δακτυλίου στην κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων υπολογίσθηκε το ιστικό  $e'$  στο πλάγιο τοίχωμα ή στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Για τον υπολογισμό των πιέσεων πλήρωσης υπολογίσθηκε ο λόγος E/ $e'$ . Ο όγκος του αριστερού κόλπου μετρήθηκε με πλανιμέτρηση στην κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων.

##### **5.4.1. Ταχύτητα κύματος E (E wave) και του κύματος A (A wave)**

Σε 3 από τις 7 μελέτες [63,65,67] μελετήθηκαν οι ταχύτητες του πρώιμου διαστολικού κύματος E και του όψιμου διαστολικού κύματος A της διαμιτροειδικής ροής. Σε καμία από τις μελέτες δεν βρέθηκε διαφορά στις τιμές μετά την παρέμβαση που να ήταν στατιστικά σημαντική, ωστόσο στη μελέτη των Smart et al.[65] υπήρχε μια τάση μείωσης της ταχύτητας των κυμάτων E και A.

##### **5.4.2.Λόγος E/A**

Ο λόγος E/A μελετήθηκε σχεδόν σε όλες τις μελέτες (n=6) [63,65,66,67,68,69]. Στις πέντε από τις έξι μελέτες η μεταβολή του λόγου E/A μετά την επίδραση της άσκησης δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ μόνο στη μελέτη των Alves et al. [66] η μεταβολή του λόγου ήταν στατιστικά σημαντική όπου το πρωτόκολλο άσκησης περιελάμβανε διαλειμματική άσκηση αυξανόμενης διάρκειας μετά τον πρώτο μήνα και με διάρκεια παρέμβασης τους 6 μήνες.

#### **5.4.3. Χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E (DT) και χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (IVRT)**

Ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E μελετήθηκε σε τέσσερεις από τις επτά μελέτες [63,65,66,67]. Μόνο η μελέτη των Alves et al. [66] έδειξε σημαντικά στατιστική διαφορά στην ομάδα παρέμβασης. Όσον αφορά το χρόνο ισοογκωτικής χάλασης μελετήθηκε σε δύο [63,67] από τις επτά μελέτες, όπου δεν υπήρχε σημαντικά στατιστική διαφορά στην ομάδα της άσκησης.

#### **5.4.4. Ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου ιστικού κύματος $e'$**

Η ταχύτητα μιτροειδικού δακτυλίου του ιστικού κύματος  $e'$  μελετήθηκε στις τρεις από τις επτά μελέτες [64,65,68] και η μέτρηση έγινε από την τοποθέτηση του δείγματος όγκου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Μόνο στη μελέτη των Edelmann et al. [64] υπήρχε σημαντικά στατιστική μεταβολή της ταχύτητας με την επίδραση της άσκησης.

#### **5.4.5. Λόγος $E/e'$**

Η μελέτη των πιέσεων πλήρωσης μέσω του λόγου  $E/e'$  αναλύθηκε στις τέσσερεις [64,65,68,69] από τις επτά μελέτες και τα αποτελέσματα ήταν μοιρασμένα ισομερώς. Στις μελέτες των Smart et al. [65] και των Kitzman et al. [68] δεν υπήρχε βελτίωση του λόγου  $E/e'$  με την άσκηση που να ήταν στατιστικά σημαντική σε αντίθεση με τις μελέτες των Edelmann et al. [64] όπου χρησιμοποιήθηκαν και ασκήσεις ενδυνάμωσης και των Fu et al. [69] όπου χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση που η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική.

#### **5.4.6. Αριστερός κόλπος**

Τέλος όσον αφορά τον αριστερό κόλπο ο όγκος ανά μονάδα επιφάνειας σώματος (LAVI) μελετήθηκε μόνο στη μελέτη των Edelmann et al. [64], όπου η άσκηση έδρασε ευνοϊκά μειώνοντας τον όγκο του, ενώ στη μελέτη των Kitzman et al. [68] μελετήθηκε η προσθιοπίσθια διάμετρός του από την παραστερνική τομή στο μακρύ άξονα και δεν υπήρχε καμία ουσιαστική μεταβολή αυτής. Οι λεπτομέρειες φαίνονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Μεταβολές παραμέτρων διαστολικής λειτουργίας

| Μελέτες                                 | Ομάδα παρέμβασης |           | Ομάδα ελέγχου |           | P value |
|-----------------------------------------|------------------|-----------|---------------|-----------|---------|
|                                         | ΤΡΙΝ             | ΜΕΤΑ      | ΤΡΙΝ          | ΜΕΤΑ      |         |
| E wave velocity (m/s)                   |                  |           |               |           |         |
| Kitzman et al. <sup>[63]</sup>          | 0.79±0.19        | 0.82±0.19 | 0.85±0.23     | 0.88±0.21 | 0.61    |
| Smart et al. <sup>[65]</sup>            | 0.78±0.26        | 0.69±0.29 | 0.74±0.17     | 0.69±0.16 | 0.06    |
| Kitzman et al. <sup>[67]</sup>          | 0.77±0.21        | 0.75±0.19 | 0.72±0.23     | 0.68±0.15 | 0.24    |
| A wave velocity (m/s)                   |                  |           |               |           |         |
| Kitzman et al. <sup>[63]</sup>          | 0.93±0.29        | 0.86±0.29 | 0.87±0.18     | 0.84±0.22 | 0.61    |
| Smart et al. <sup>[65]</sup>            | 0.90±0.26        | 0.83±0.19 | 0.83±0.22     | 0.81±0.25 | 0.09    |
| Kitzman et al. <sup>[67]</sup>          | 0.87±0.25        | 0.85±0.24 | 0.78±0.24     | 0.78±0.21 | 0.95    |
| Λόγος E/A                               |                  |           |               |           |         |
| Kitzman et al. <sup>[63]</sup>          | 0.90±0.24        | 1.02±0.28 | 1.02±0.38     | 1.12±0.36 | 0.81    |
| Smart et al. <sup>[65]</sup>            | 0.87±0.13        | 0.82±0.17 | 0.94±0.39     | 0.82±0.22 | 0.31    |
| Alves et al. <sup>[66]†</sup>           | 0.93             | 1.05      | 1.01          | 1.04      | <0.001  |
| Kitzman et al. <sup>[67]</sup>          | 1.03±0.94        | 0.99±0.59 | 1.07±0.87     | 0.99±0.64 | 0.81    |
| Kitzman et al. <sup>[68]</sup>          | 0.87±0.20*       | 0.88±0.06 | 0.87±0.20*    | 0.89±0.06 | 0.73    |
| Fu et al. <sup>[69]‡</sup>              | 1.1±0.2          | 0.9±0.1   | 1.0±0.3       | 0.8±0.2   | NS      |
| Χρόνος επιβράδυνσης κύματος E (DT) (ms) |                  |           |               |           |         |
| Kitzman et al. <sup>[63]</sup>          | 220±55           | 230±40    | 227±52        | 221±52    | 0.44    |
| Smart et al. <sup>[65]</sup>            | 276±50           | 281±54    | 245±44        | 248±36    | 0.78    |
| Alves et al. <sup>[66]†</sup>           | 236.7            | 222.7     | 216.9         | 241.0     | <0.001  |
| Kitzman et al. <sup>[67]</sup>          | 225±48           | 219±51    | 216±63        | 233±57    | 0.24    |
| Χρόνος ισοογκωτικής χάλασης (IVRT) (ms) |                  |           |               |           |         |
| Kitzman et al. <sup>[63]</sup>          | 100±20           | 96±20     | 92±24         | 89±18     | 0.66    |
| Kitzman et al. <sup>[67]</sup>          | 80±24            | 80±23     | 81±22         | 81±24     | 0.95    |

| Ταχύτητα ιστικού κύματος ε' στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (cm/s) |           |          |           |          |        |
|---------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------|----------|--------|
| Edelmann et al. <sup>[64]</sup>                               | 5.4±1.2   | 6.3±1.3  | 6.0±1.5   | 5.5±1.3  | <0,001 |
| Smart et al. <sup>[65]</sup>                                  | 4.4±1.5   | 4.0±1.6  | 5.3±1.7   | 5.0±1.4  | 0.23   |
| Kitzman et al. <sup>[68]</sup>                                | 6.2±1.5*  | 6.1±0.4  | 6.2±1.5*  | 6.3±0.4  | 0.56   |
| Λόγος Ε/ε'                                                    |           |          |           |          |        |
| Edelmann et al. <sup>[64]</sup>                               | 12.8±3.2  | 10.5±2.5 | 13.5±4.6  | 14.1±3.9 | <0.001 |
| Smart et al. <sup>[65]</sup>                                  | 20.7±12.8 | 15.9±6.8 | 25.1±24   | 15.9±5.5 | 0.85   |
| Kitzman et al. <sup>[68]</sup>                                | 13.0±3.6* | 13.1±10  | 13.0±3.6* | 12.9±10  | 0.80   |
| Fu et al. <sup>[69]‡</sup>                                    | 21.0±2.2  | 16.1±1.8 | 19.2±1.5  | 17.8±1.9 | <0.05  |
| Αριστερός κόλπος                                              |           |          |           |          |        |
| Edelmann et al. <sup>[64]</sup>                               | 27.9±7.6  | 24.3±6.5 | 28.2±8.8  | 28.6±9.2 | <0.001 |
| (ml/m <sup>2</sup> )                                          |           |          |           |          |        |
| Kitzman et al. <sup>[68]</sup>                                | 4.0±0.5*  | 4.0±0    | 4.0±0.5   | 4.0±0    | 0.75   |
| (cm)                                                          |           |          |           |          |        |

Αναφέρονται ως μέση τιμή ±σταθερά απόκλισης  
 \*:αναφέρεται ως γενικό σύνολο  
 ‡:αναφέρεται μόνο η μέση τιμή  
 †: αναφέρεται ως μέση τιμή ±μέση σταθερά σφάλματος  
 Συντομογραφίες: cm: centimeters, cm/s: centimeters/second, m/s: meters/second ml/m<sup>2</sup>: millimeters/meters<sup>2</sup>,  
 ms:milliseconds, NS: non-significant

## 5.5.Ανεπιθύμητα συμβάματα

Από τις επτά μελέτες οι πέντε μελέτες αναφέρονται στα ανεπιθύμητα συμβάματα [63,64,66,67,68] (Πίνακας 9). Δεν παρατηρήθηκε κανένας θάνατος κατά τη διάρκεια των μελετών ούτε νοσηλεία σε νοσοκομείο για συμβάματα σχετιζόμενα με την άσκηση. Παρατηρήθηκαν κυρίως ήπια ανεπιθύμητα συμβάματα όπως υπογλυκαιμία [67,68], αίσθημα παλμών [64], δύσπνοια [64,68] και ήπια μυοσκελετικά προβλήματα [64,68].

## Πίνακας 9. Ανεπιθύμητα συμβάματα

| Μελέτες                         | Ανεπιθύμητα συμβάματα                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kitzman et al. <sup>[63]</sup>  | Κανένα ανεπιθύμητο σύμβαμα σχετιζόμενο με την παρέμβαση. 11 ανεπιθύμητα συμβάματα σε 6 ασθενείς μη σχετιζόμενα με τη μελέτη (5 στην ομάδα παρέμβασης: 2 λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού, 1 λοίμωξη ουροποιητικού και 2 πτώσεις και 6 στην ομάδα ελέγχου: 1 πνευμονικό οίδημα, 2 λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού, 1 αυτοκινητιστικό ατύχημα, 1 αρρυθμία, 1 χειρουργείο για μάζα νεφρού) |
| Edelmann et al. <sup>[64]</sup> | Κανένα σοβαρό ανεπιθύμητο σύμβαμα. 5 καρδιακά συμβάματα (2 αίσθημα παλμών, 3 δύσπνοια) και 9 ήπια μυοσκελετικά προβλήματα στην ομάδα παρέμβασης                                                                                                                                                                                                                                          |
| Smart et al. <sup>[65]</sup>    | Δεν αναφέρονται                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Alves et al. <sup>[66]</sup>    | Κανένα ανεπιθύμητο σύμβαμα                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Kitzman et al. <sup>[67]</sup>  | Ένα επεισόδιο παροδικής υπογλυκαιμίας κατά την άσκηση                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kitzman et al. <sup>[68]</sup>  | 2 επεισόδια υπογλυκαιμίας, 3 μυοσκελετικά προβλήματα (2 μερική ρήξη τένοντα, 1 κάταγμα ποδός) και 1 επεισόδιο δύσπνοιας. 6 νοσηλείες μη σχετιζόμενες με την παρέμβαση: 1 για παγκρεατίτιδα, 3 για καρδιακή ανεπάρκεια και 2 για οίδημα, άλγος και ερύθημα ποδός                                                                                                                          |
| Fu et al. <sup>[69]</sup>       | Δεν αναφέρονται                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## 5.6. Ποιότητα μελετών

Από τις 7 μελέτες που αξιολογήθηκαν ως κατάλληλες για την εισαγωγή τους στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, οι τρεις βαθμολογήθηκαν ως υψηλής ποιότητας (βαθμολογία 7 - 10 στην κλίμακα PEDro) [63,65,68] και οι τέσσερις ως μέτριας ποιότητας (βαθμολογία 4 - 6 στην κλίμακα PEDro) [64,66,67,69]. Η συνολική βαθμολογία κάθε μελέτης και η απάντηση σε κάθε κριτήριο παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε καμία μελέτη δεν υπήρχε τυφλοποίηση των συμμετεχόντων ή των θεραπειών.

Πίνακας 10. Αξιολόγηση μελετών σύμφωνα με την κλίμακα PEDro

| Μελέτες                                               | Kitzman<br>et al. <sup>[63]</sup> | Edelmann<br>et al. <sup>[64]</sup> | Smart<br>et al. <sup>[65]</sup> | Alves<br>et al. <sup>[66]</sup> | Kitzman<br>et al. <sup>[67]</sup> | Kitzman<br>et al. <sup>[68]</sup> | Fu et al.<br>[69] |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Κριτήρια                                              |                                   |                                    |                                 |                                 |                                   |                                   |                   |
| Κριτήρια συμμετοχής                                   | 1                                 | 1                                  | 1                               | 1                               | 1                                 | 1                                 | 1                 |
| Τυχαιοποίηση                                          | 1                                 | 1                                  | 1                               | 1                               | 1                                 | 1                                 | 0                 |
| Τυφλή τοποθέτηση<br>συμμετεχόντων                     | 0                                 | 0                                  | 1                               | 0                               | 0                                 | 1                                 | 0                 |
| Ομοιογένεια δείγματος                                 | 1                                 | 1                                  | 1                               | 1                               | 1                                 | 1                                 | 1                 |
| Τυφλοποίηση συμμετεχόντων                             | 0                                 | 0                                  | 0                               | 0                               | 0                                 | 0                                 | 0                 |
| Τυφλοποίηση θεραπειών                                 | 0                                 | 0                                  | 0                               | 0                               | 0                                 | 0                                 | 0                 |
| Τυφλοποίηση αξιολογητών                               | 1                                 | 1                                  | 1                               | 1                               | 1                                 | 1                                 | 1                 |
| Αποτελέσματα >85%<br>συμμετεχόντων                    | 1                                 | 1                                  | 1                               | 1                               | 1                                 | 1                                 | 1                 |
| Ανάλυση δεδομένων "Intention<br>to treat"             | 1                                 | 0                                  | 1                               | 0                               | 0                                 | 1                                 | 1                 |
| Σύγκριση μεταξύ ομάδα<br>παρέμβασης και ομάδα ελέγχου | 1                                 | 1                                  | 1                               | 1                               | 1                                 | 1                                 | 1                 |
| Μέτρα θέσης και διασποράς για<br>κύριες παραμέτρους   | 1                                 | 1                                  | 1                               | 1                               | 1                                 | 1                                 | 1                 |
| Σύνολα                                                | 7/10                              | 6/10                               | 8/10                            | 6/10                            | 6/10                              | 8/10                              | 6/10              |

## 6. Συζήτηση

Η μειωμένη ανοχή στην άσκηση αποτελεί το κύριο σύμπτωμα των ασθενών με HFpEF και εκφράζεται ως αίσθημα δύσπνοιας ή κόπωσης κατά τη διάρκεια της άσκησης. Επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών και αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θνητότητας. Μπορεί να ποσοτικοποιηθεί αντικειμενικά μετρώντας τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως [70]. Στη μετα - ανάλυση δεκαοκτώ τυχαιοποιημένων μελετών από των Holland et al. [71] φάνηκε ότι η φαρμακευτική θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, β - αναστολέων και διουρητικών βελτίωσε την ικανότητα για άσκηση των ασθενών ενώ η ολική θνητότητα δε μειώθηκε.

Στους ασθενείς με HFrEF η άσκηση μέσω δομημένου προγράμματος αποκατάστασης βελτίωσε κατά 15 - 25% την ικανότητα για άσκηση, το στάδιο λειτουργικής κατάστασης κατά NYHA, τη συστολική (αύξηση LVEF) και τη διαστολική λειτουργία και μείωσε την ολική θνητότητα κατά 35% και τις νοσηλείες κατά 28% [72,73,74]. Στη HFrEF αν και τα δεδομένα δεν είναι τόσο πολλά, η άσκηση βελτίωσε την ικανότητα για άσκηση όπως φάνηκε από την αύξηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ( $VO_{2peak}$ ) και της εξάλεπτης δοκιμασίας βαδίσσεως (6MWT) καθώς και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών όπως φάνηκε από τη βελτίωση των ερωτηματολογίων για την ποιότητα ζωής (MLHFQ, SF-36) [57,75].

Η διαστολική δυσλειτουργία καθορίζει σημαντικά την ικανότητα για άσκηση [76] και σχετίζεται με ανεπιθύμητα συμβάματα ακόμα και όταν δεν έχει εκδηλωθεί το κλινικό σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας [77]. Η επηρεασμένη μυοκαρδιακή χάλαση και η αυξημένη σκληρότητα της ΑΚ είναι τα κύρια χαρακτηριστικά της διαστολικής δυσλειτουργίας που ανευρίσκονται στη HFrEF.

Η μη αιμοδυναμική εκτίμηση της μυοκαρδιακής χάλασης γίνεται μέσω του ηχοκαρδιογραφήματος μελετώντας τις ταχύτητες του κύματος Ε και Α, το λόγο Ε/Α, το χρόνο ισοογκωτικής χάλασης καθώς και της ταχύτητας μιτροειδικού δακτυλίου του ιστικού κύματος ε'. Η αύξηση του λόγου Ε/Α παρατηρήθηκε μόνο στη μελέτη των Alves et al. [66] που χρησιμοποίησε εξάμηνο πρόγραμμα διαλειμματικής άσκησης αυξανόμενης έντασης. Η βελτίωση αυτή ίσως να οφείλεται στην ομαλοποίηση της διαχείρισης του ασβεστίου λόγω ευνοϊκής δράσης της άσκησης στην πρωτεΐνη SERCA και στην υπερφωσφορυλίωση της φωσφολαμβάνης, όπως παρατηρήθηκε σε πειράματα σε ζώα [78]. Ο χρόνος ισοογκωτικής χάλασης που εξαρτάται από τη χάλαση της αριστερής κοιλίας φάνηκε να μην επηρεάζεται από την άσκηση. Ωστόσο αξιολογήθηκε μόνο σε δύο μελέτες οπότε δεν μπορούν να βγουν σαφή συμπεράσματα. Η ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου του ιστικού κύματος ε' αποτελεί ακόμα ένα δείκτη μυοκαρδιακής χάλασης και ελαστικής ανάκρουσης που δεν εξαρτάται από το προφορτίο της ΑΚ και σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τις αιμοδυναμικές μετρήσεις της πρώιμης

διαστολικής πίεσης ( $dp/dt$ ) ή της σταθεράς ταυ (σταθερά χρόνου της μυοκαρδιακής χάλασης) [79]. Υπήρχε ευνοϊκή επίδραση της άσκησης στην ταχύτητα του ιστικού  $e'$  όπως αξιολογήθηκε από τους Edelmann et al.[64] σε αντίθεση με τις μελέτες των Smart et al.[65] και Kitzman et al.[68].

Η ακαμψία της ΑΚ εμποδίζει την αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου της κατά τη διάρκεια της άσκησης με αποτέλεσμα την αύξηση των τελοδιαστολικών πιέσεων και την ανάπτυξη του συμπτώματος της μειωμένης ανοχής στην άσκηση [80]. Ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος Ε αποτελεί έναν ηχωκαρδιογραφικό δείκτη εκτίμησης της ακαμψίας της ΑΚ που μειώνεται με την αύξηση της ακαμψίας [40]. Η επίδραση της άσκησης είναι ουδέτερη όπως φάνηκε από τις περισσότερες μελέτες που αξιολογήθηκαν. Μόνο οι Alves et al. [66] έδειξαν ευνοϊκή επίδραση της άσκησης. Η ακαμψία της ΑΚ που παρατηρείται στη HFpEF οφείλεται στην εναπόθεση κολλαγόνου στην εξωκυττάρια ουσία καθώς και στη μεταβολή των ισομορφών της τιτίνης. Η τιτίνη είναι μια μεγάλη εξωκυττάρια πρωτεΐνη που έχει 2 ισομορφές που είναι περισσότερο (N2BA) ή λιγότερο (N2B) ευένδοτες. Έχει παρατηρηθεί ότι στη HFpEF ο λόγος N2BA/N2B είναι μειωμένος λόγω αυξημένης έκφρασης της N2B ισομορφής της τιτίνης [81]. Παρατηρώντας τα αποτελέσματα της μελέτης των Marshall et al. [82] για την ευνοϊκή επίδραση της άσκησης με τη μειωμένη εναπόθεση κολλαγόνου σε πειραματικά μοντέλα ζώων με καρδιακή ανεπάρκεια, της μελέτης των Edelmann et al. [64] με τη μείωση των επίπεδων προκολλαγόνου Ι στο πλάσμα και τη μεταβολή των ισομορφών της τιτίνης σε ζωικά μοντέλα [83] είναι λογικό να σκεφτούμε ότι η βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας μπορεί να σχετίζεται με τη βελτίωση της ακαμψίας της ΑΚ.

Ο λόγος  $E/e'$  αποτελεί ένα δείκτη εκτίμησης της πίεσης στον Ακ και κατ' επέκταση των πιέσεων πλήρωσης της ΑΚ παίρνοντας υπόψιν τη σχέση του κύματος Ε με την πίεση του Ακ, την αντίστροφη συσχέτιση του κύματος Ε και  $e'$  με τη σταθερά ταυ της μυοκαρδιακής χάλασης και την ελάχιστη επίδραση της πίεσης του Ακ στο ιστικό  $e'$  [40]. Σε ασθενείς με HFpEF ο λόγος  $E/e'$  σχετίζεται με την αιμοδυναμική μέτρηση της PCWP ή/και τη LVEDP [84]. Λόγος  $E/e' < 8$  σχετίζεται με φυσιολογική πίεση στον Ακ

και φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης στην ΑΚ, ενώ λόγος  $E/e' > 14$  σχετίζεται με αυξημένη πίεση Ακ και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης ΑΚ.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση η άσκηση μείωσε το λόγο  $E/e'$  σε δύο από τις τέσσερις μελέτες. Η μελέτη των Edelmann et al. [64] ήταν η πρώτη που ανέδειξε την ευνοϊκή επίδραση της άσκησης στο λόγο  $E/e'$  και την συσχέτισή του με την βελτίωση της  $VO_{2peak}$  κατά 38% και της φυσικής κατάστασης στο ερωτηματολόγιο SF-36 κατά 50%. Τα αποτελέσματα ήταν αντίθετα με τις μετέπειτα μελέτες των Smart et al. [65] και Kitzman et al. [68] όπου δεν υπήρχε βελτίωση στο λόγο  $E/e'$ . Ωστόσο η τελευταία μελέτη των Fu et al. [69] συμφωνεί με τη μελέτη των Edelmann et al., αφού σε ένα 15% των ασθενών η τιμή του λόγου  $E/e'$  μειώθηκε εντός φυσιολογικών ορίων με τιμή  $< 8$  μετά την άσκηση και μειώθηκε ο αριθμός των ασθενών με λόγο  $E/e' > 15$ , χωρίς καμία επίδραση στο λόγο  $E/A$ .

Η διαφορά στα αποτελέσματα θα μπορούσε να αποδοθεί στα διαφορετικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των μελετών (φύλο, συννοσηρότητες, φαρμακευτική θεραπεία), στο μέγεθος του δείγματος (σχεδόν διπλάσιο μέγεθος δείγματος στις μελέτες των Edelmann [64] και Fu [69] από τη μελέτη των Smart [65]) και στο διαφορετικό πρωτόκολλο άσκησης. Πρωτόκολλο συνδυαστικής άσκησης αντοχής και ενδυνάμωσης χρησιμοποίησαν οι Edelmann et al. [64] ενώ οι Fu et al. [69] πρωτόκολλο υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση. Η υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση σε σχέση με τη μέτριας έντασης συνεχή άσκηση φαίνεται να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στη διαστολική δυσλειτουργία όπως φάνηκε από τη μελέτη των Angadi et al. [85] όπου βελτιώθηκε ο βαθμός διαστολικής δυσλειτουργίας, μειώθηκε η ταχύτητα του κύματος E, αυξήθηκε ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E και υπήρχε μια τάση μείωσης του όγκου του αριστερού κόλπου μετά από τέσσερις εβδομάδες προγράμματος. Επίσης στην προοπτική πολυκεντρική ελεγχόμενη μελέτη των Nolte et al. [86] που μελετούσε την επίδραση της μακροχρόνιας (6 μήνες) συνδυαστικής άσκησης αντοχής και ενδυνάμωσης σε ασθενείς με HFpEF (n=24, ασθενείς και από τη μελέτη Ex-DHF-P [64]) σε σχέση με ασθενείς με ασυμπτωματική διαστολική

δυσλειτουργία (n=19) φάνηκε πως υπήρχε σημαντικά στατιστική βελτίωση στο λόγο E/e' στους 3 μήνες και στους 6 μήνες και για τις δύο ομάδες ασθενών.

Ο όγκος του αριστερού κόλπου (LAVI) ως δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας μελετήθηκε μόνο στη μελέτη των Edelman et al. [64] όπου υπήρχε μείωση του όγκου μετά την άσκηση, ενώ οι Kitzman et al. [68] μελέτησαν την προσθιοπίσθια διάμετρό του που μειώθηκε στην ομάδα παρέμβασης. Σημαντικά στατιστική βελτίωση φάνηκε και στη μελέτη των Nolte et al. [86] στους 3 και 6 μήνες στην ομάδα της HFpEF. Δεν μπορούμε ωστόσο να καταλήξουμε σε σαφή συμπεράσματα για το συγκεκριμένο δείκτη λόγω έλλειψης μελετών.

Τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης δείχνουν ότι η άσκηση έχει σχεδόν μηδαμινό ή ουδέτερο αποτέλεσμα στους δείκτες μυοκαρδιακής χάλασης (κύμα E, κύμα A, λόγος E/A, χρόνος ισοογκωτικής χάλασης, ιστικό κύμα e') και στο χρόνο επιβράδυνσης του κύματος E ως δείκτη ακαμψίας της ΑΚ στους ασθενείς με HFpEF στην πλειονότητα των μελετών. Ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις από βασικές μελέτες (50% των μελετών) ότι επιδρά θετικά στις πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ όπως αυτές εκφράζονται με το λόγο E/e'. Τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με τις μετα-αναλύσεις των Fukuta et al. [75] και Pandley et al. [56], ενώ έρχονται σε αντίθεση με τις μετα-αναλύσεις των Pearson et al. [73] όπου υπήρχε βελτίωση του E/e' και των Chan et al. [57] που παρατήρησαν βελτίωση του λόγου E/A, του χρόνου επιβράδυνσης του κύματος E και του λόγου E/e'. Ωστόσο και στις δύο μετα-αναλύσεις [57,73] συμπεριλήφθηκαν μελέτες που αφορούσαν την αναπνευστική γυμναστική και τον ηλεκτρομυϊκό ερεθισμό στην ανάλυση του E/e', ενώ στην ανάλυση του λόγου E/A και του χρόνου επιβράδυνσης του κύματος E οι Chan et al. [57] συμπεριέλαβαν λιγότερες μελέτες [65,66,67] από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Το αποτέλεσμα της άσκησης στη διαστολική λειτουργία θα πρέπει να ερμηνευθεί με μεγάλη προσοχή. Πρώτον, η περίοδος παρέμβασης ήταν σχετικά μικρή (12 - 24 εβδομάδες), οπότε μεγαλύτερη διάρκεια παρέμβασης ίσως να βελτιώνει τη διαστολική λειτουργία των ασθενών με HFpEF, όπως φάνηκε στη μελέτη των Nolte et al [86] με

εξάμηνο πρόγραμμα αποκατάστασης. Ωστόσο στη μελέτη των Fujimoto et al. [87], η μακροχρόνια άσκηση ενός έτους δε βελτίωσε τις ταχύτητες των κυμάτων E και A, το λόγο E/A, το ιστικό κύμα e' και το χρόνο ισοογκωτικής χάλασης. Η μελέτη αυτή είχε κάποιους περιορισμούς, όπως το μικρό μέγεθος δείγματος (n=7 ασθενείς) και δε συμπεριέλαβε ασθενείς με HFpEF ως ομάδα ελέγχου χωρίς άσκηση. Δεύτερον το κύριο σύμπτωμα πολλών ασθενών με HFpEF είναι η δύσπνοια κατά την κόπωση. Η εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας σε όλες τις μελέτες έγινε σε συνθήκες ηρεμίας και δεν εξέτασαν την επίδραση της άσκησης κατά τη διάρκεια της κόπωσης με διαστολική δυναμική ηχωκαρδιογραφία (diastolic stress test). Τέλος το μέσο που χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις μελέτες ήταν το περπάτημα σε τάπητα ή η ποδηλάτηση. Άλλες μορφές άσκησης ίσως να βελτιώναν τη διαστολική λειτουργία αν και τα δεδομένα από τις ελάχιστες μελέτες είναι αρνητικά. Οι Palau et al. [88,89] ανέφεραν ότι η αναπνευστική γυμναστική 12 εβδομάδων βελτιώνει την  $VO_{2peak}$  και την 6MWT μέσω της βελτίωσης της αντοχής του διαφράγματος και της ικανότητας αερισμού των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά δε βελτιώνει τη διαστολική λειτουργία (καμία επίδραση στο λόγο E/e', ιστικό e' και όγκο Ακ). Ο ηλεκτρομυϊκός ερεθισμός των κάτω άκρων μέσω βελτίωσης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας βελτίωσε την ικανότητα για άσκηση (αύξηση της 6MWT) αλλά όχι τη διαστολική λειτουργία (λόγος E/A, λόγος E/e', όγκος Ακ) μετά από πρόγραμμα έξι εβδομάδων στη μελέτη των Karavidas et al. [90] με παρόμοια αποτελέσματα στη μελέτη των Palau et al. [88] μετά από πρόγραμμα δώδεκα εβδομάδων (βελτίωση της  $VO_{2peak}$ , καμία επίδραση στο λόγο E/e', όγκο Ακ).

Ο μηχανισμός όπου η άσκηση βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση στη HFpEF δεν μπορεί να διευκρινιστεί πλήρως. Στους ασθενείς με HFpEF η άσκηση βελτιώνει τη συστολική και διαστολική λειτουργία [72,73,74]. Στη HFpEF η άσκηση δεν είναι σαφές πως βελτιώνει τη διαστολική λειτουργία. Επίσης οι περισσότεροι ασθενείς με HFpEF εμφανίζουν συγκεντρική αναδιαμόρφωση ή συγκεντρική υπερτροφία της ΑΚ με μεγαλύτερη μάζα αυτής. Καμία μελέτη δεν επέδρασε θετικά στη δομή της ΑΚ όσον αφορά τη μάζα [63,64,68] και τον τελοδιαστολικό της όγκο [63,64,67,68] καθώς και τη

συστολική λειτουργία όπως αυτή εκφράζεται με LVEF [75]. Παρά το ουδέτερο αποτέλεσμα της άσκησης στη δομή και στη λειτουργία (συστολική, διαστολική) της ΑΚ, η άσκηση φαίνεται ότι βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση όπως αυτή εκφράζεται με την αύξηση της  $VO_{2peak}$  και την αύξηση της απόστασης στην 6MWT.

Είναι γνωστό ότι η HFpEF αποτελεί μία σύμπλοκη πολυπαραγοντική οντότητα όπου εμπλέκονται αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνεισφέρουν στη μειωμένη ανοχή στην άσκηση. Η αυξημένη σκληρότητα της αορτής και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου φαίνεται ότι συνεισφέρουν στη μειωμένη ανοχή στην άσκηση [33,34] ενώ η άσκηση βελτιώνει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μέσω αυξημένης ενεργοποίησης της ενδοθηλιακής συνθετάσης (eNOS), αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO), μείωσης του οξειδωτικού stress και των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και διαμόρφωσης του miRNA [78]. Ωστόσο στη μελέτη των Kitzman et al. [67] η άσκηση απέτυχε να βελτιώσει τη διαμεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (FMD) της βραχιόνιας αρτηρίας και τη σκληρότητα της καρωτιδικής αρτηρίας στους ασθενείς με HFpEF. Το αρνητικό αποτέλεσμα ίσως να εξηγείται από το γεγονός ότι το πρωτόκολλο άσκησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν μέτριας έντασης και γι' αυτό ίσως να απέτυχε στο να προκαλέσει αλλαγές στην ενδοθηλιακή λειτουργία καθώς και ότι η μέτρηση της FMD έγινε σε μεταγευματικό στάδιο αγνοώντας την επίδραση της κατανάλωσης τροφής στη μέτρησή της.

Η μειωμένη ανοχή στην άσκηση ίσως μπορεί να ερμηνευθεί σύμφωνα με την εξίσωση του Fick, όπου κατά τη διάρκεια της άσκησης αυξάνεται η κατανάλωση οξυγόνου από τους ιστούς και αυτό επιτυγχάνεται από την αύξηση του όγκου παλμού, της καρδιακής συχνότητας και της αυξημένης χρήσης του οξυγόνου από τους μύες. Στις μελέτες των Fujimoto et al. [87] και των Haykowsky et al. [91] η άσκηση δεν αύξησε τον όγκο παλμού στους ασθενείς με HFpEF. Συνεπώς η αύξηση της ικανότητας για άσκηση ίσως να οφείλεται στη βελτίωση της χρονότροπης ανεπάρκειας και της αυξημένης χρήσης του οξυγόνου από τους μύες. Η χρονότροπη ανεπάρκεια που παρατηρείται στη HFpEF [36] φαίνεται να βελτιώνεται με την άσκηση σύμφωνα με τα

αποτελέσματα των μελετών των Kitzman et al. [63] και Edelmann et al. [64], όπου είχαμε βελτίωση της εφεδρείας της καρδιακής συχνότητας. Έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί για το ευεργετικό αποτέλεσμα της άσκησης στους σκελετικούς μύες. Η άσκηση φαίνεται ότι βελτιώνει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων [91,92], αυξάνει την κατανομή του αίματος στους μύες μέσω ενεργοποίησης της eNOS και αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας του NO και βελτιώνει τη μικροαγγειακή κυκλοφορία μέσω ενεργοποίησης κυτοκινών που μειώνουν τη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress [93]. Στη μελέτη των Fu et al. [69] φάνηκε ότι η υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση είχε ευνοϊκά αποτελέσματα στην περιφέρεια αυξάνοντας την κατανομή του αίματος και τη χρήση οξυγόνου από τους μύες όπως αυτή μετρήθηκε με τις αλλαγές της ιστικής οξυγόνωσης μέσω NIRS.

Τέλος η άσκηση βοηθά και στον καλύτερο έλεγχο των νοσηροτήτων που συνοδεύουν τη HFpEF. Από τη μελέτη των Kitzman et al. [68] σε παχύσαρκους ασθενείς με HFpEF φάνηκε ότι ο συνδυασμός άσκησης με δίαιτα είχε ευεργετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση (αύξηση  $VO_{2peak}$ , αύξηση απόστασης 6MWT), στη μείωση του σωματικού βάρους και στη βελτίωση των συμπτωμάτων (βελτίωση σταδίου κατά NYHA), ενώ η δίαιτα μείωσε τη μάζα λίπους, τη μάζα της ΑΚ, αύξησε το λόγο Ε/Α και μείωσε τους δείκτες φλεγμονής και τα λιπίδια στο αίμα. Η δίαιτα επηρεάζει τη καρδιακή, αρτηριακή και σκελετική λειτουργία μέσω μείωσης του λιπώδη ιστού που είναι υπεύθυνος για φλεγμονή, αρτηριακή υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμία. Συνδυάζοντας τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης και της δίαιτας είναι πιθανή η βελτίωση της αερόβιας ικανότητας ασθενών με HFpEF. Η μέτριας έντασης συνεχής άσκηση σε συνδυασμό με ασκήσεις αντιστάσεων μπορεί να επιφέρει πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 7mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5mmHg. Επίσης έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω μείωσης των τριγλυκεριδίων κατά 50%, αύξηση της HDL κατά 5 - 10%, μείωση της LDL κατά 5% και αλλαγή των μικρών πυκνών αθηρωγόνων LDL σε μεγαλύτερα μόρια LDL. Οι ασκήσεις αντοχής και ενδυνάμωσης

μπορούν να καθυστερήσουν την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα με προ-διαβήτη ή μεταβολικό σύνδρομο, ενώ η αερόβια άσκηση βελτιώνει τη ρύθμιση του σακχάρου και μειώνει το κοιλιακό λίπος και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ [55].

### **6.1.Περιορισμοί**

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση εμφανίζει κάποιους περιορισμούς. Πρώτον συμπεριλήφθηκαν επτά μόνο κλινικές μελέτες αντικατοπτρίζοντας την έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών που να αναφέρονται στο συγκεκριμένο δείγμα. Η αξιολόγηση της ποιότητας σύμφωνα με την κλίμακα PEDro ανέδειξε μέτριας ποιότητας μελέτες στο 57% των μελετών. Επίσης το δείγμα στις περισσότερες μελέτες ήταν μικρό. Δεύτερον υπήρχε ανομοιογένεια στα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά όπως το φύλο, οι συννοσηρότητες, ηχωκαρδιογραφικά ευρήματα και φαρμακευτική θεραπεία τονίζοντας την ανάγκη για περισσότερες μελέτες με ομοιογένεια μεταξύ των χαρακτηριστικών. Τρίτον συννοσηρότητες όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή, η στεφανιαία νόσος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η χρόνια νεφρική νόσος και η αναιμία που χαρακτηρίζουν κατά μεγάλο ποσοστό τους ασθενείς με HFpEF [13,14] ήταν στα κριτήρια αποκλεισμού αρκετών μελετών, οπότε τα συμπεράσματα δε μπορούν να γενικευθούν στους πραγματικούς ασθενείς με HFpEF. Τέταρτον η διάρκεια παρέμβασης ήταν σχετικά μικρή (12 - 24 εβδομάδες), οπότε τα ουδέτερα αποτελέσματα της άσκησης στη διαστολική λειτουργία μπορεί να οφείλονται στη μικρή διάρκεια. Πέμπτο δεν υπήρχε ομοιογένεια όσον αφορά το μέσο παρέμβασης αφού χρησιμοποιήθηκε και άλλο πρωτόκολλο άσκησης. Τέλος η διαστολική λειτουργία δεν αποτελούσε το κύριο καταληκτικό σημείο σε πολλές μελέτες και υπήρχε ανομοιογένεια ως προς την εκτίμησή της χρησιμοποιώντας διαφορετικούς δείκτες, ενώ ο όγκος του Ακ μελετήθηκε σε μία μόνο μελέτη. Συνεπώς τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, ενώ για την εξαγωγή βέβαιων συμπερασμάτων απαιτείται η διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας.

## **6.2.Μελλοντικές εργασίες - προοπτικές**

Χρειάζονται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και με ασθενείς που να εκφράζουν τους πραγματικούς ασθενείς με HFpEF. Ο πιο αποτελεσματικός τύπος, συχνότητα, διάρκεια και ένταση της άσκησης πρέπει να διευκρινιστεί. Η μελέτη της διαστολικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες για την εκτίμησή της και θα πρέπει να συμπεριληφθούν και μελέτες για την εκτίμηση του όγκου του αριστερού κόλπου και της ταχύτητας ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας ως μέγεθος εκτίμησης της πνευμονικής υπέρτασης. Μελλοντικές μελέτες που να αφορούν τους νεότερους δείκτες που βασίζονται στην τεχνική speckle - tracking και σχετίζονται με τη μυοκαρδιακή χάλαση [strain rate during isovolumic relaxation time (SR<sub>IVR</sub>) και early diastole (SR<sub>E</sub>)] και τη λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου (LA reservoir strain) [45] θα πρέπει να σχεδιαστούν. Τέλος μελέτες που να αφορούν την επίδραση της άσκησης στη διαστολική λειτουργία κατά την άσκηση και όχι σε συνθήκες ηρεμίας μπορεί να ερμηνεύσουν καλύτερα την επίδρασή της αφού οι ασθενείς με HFpEF εμφανίζουν συμπτώματα κυρίως κατά την άσκηση.

Είναι σκόπιμο να αναφέρουμε δύο μελέτες που αφορούν την άσκηση σε ασθενείς με HFpEF και περιμένουμε τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων. Η μελέτη Exercise Training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF) [94] σχεδιάστηκε για να μελετήσει εάν η μακροπρόθεσμη άσκηση δώδεκα μηνών μπορεί να βελτιώσει το σύνθετο καταληκτικό σημείο σε ασθενείς με HFpEF (n=160 ομάδα παρέμβασης, n=160 ομάδα ελέγχου). Το σύνθετο καταληκτικό σημείο αφορά την ολική θνητότητα, τις νοσηλείες, το στάδιο κατά NYHA, την ποιότητα ζωής, τη διαστολική λειτουργία και τη μέγιστη ικανότητα για άσκηση. Η μελέτη Optimizing Exercise Training In Prevention and Treatment of Diastolic Heart Failure (OptimEX-CLIN) [95] σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει τη βέλτιστη δόση άσκησης σε ασθενείς με HFpEF, όπου ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν (1:1:1) σε μέτριας έντασης συνεχή άσκηση (n=60), υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση (n=60) ή ομάδα ελέγχου (n=60). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο θα αφορά τη

*Επίδραση της άσκησης στη διαστολική λειτουργία στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης*

μεταβολή της  $VO_{2peak}$  στους 3 μήνες, ενώ θα μελετηθεί πέρα των άλλων και η διαστολική λειτουργία.

## **7. Συμπέρασμα**

Η άσκηση σε δομημένο πρόγραμμα αποκατάστασης αποτελεί μια θεραπευτική παρέμβαση στους ασθενείς με HFpEF βελτιώνοντας την αερόβια ικανότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις πως βελτιώνει τη διαστολική λειτουργία όπως αυτή εκφράζεται με το ηχωκαρδιογράφημα. Θετική επίδραση ίσως να έχει στις πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ. Μηχανισμοί που αφορούν τη χρονότροπη ανεπάρκεια και τους περιφερικούς μύες είναι πιθανό να εμπλέκονται στην ευεργετική επίδραση της άσκησης.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Twenty six million people worldwide suffer from heart failure, which remains one of the basic causes of death despite the current treatment. About 50% of patients with heart failure have preserved ejection fraction and the prevalence of HFpEF is approximately 1.5 - 5.5% of the general population. The pathophysiology has not been fully clarified and mechanisms which concern all the cardiac cavities, the systolic and diastolic function, the vessels and the microvasculature and the skeletal muscles are implicated. The diagnosis of HFpEF relies on the medical history, the echocardiogram which determines the diastolic function and the natriuretic peptides. Therefore none pharmaceutical intervention improves the symptoms, hospitalizations and prognosis of the patients because of the heterogeneity of its nature. Exercise through structured cardiac rehabilitation program improves the aerobic capacity and the quality of life of the patients with HFpEF.

**OBJECTIVE:** To investigate the impact of exercise on the diastolic dysfunction of patients with HFpEF.

**METHODS:** A systematic review was conducted on electronic databases PubMed, PEDRO and CENTRAL in order to identify randomized trials that have been published until December 2020 evaluating the effect of exercise on diastolic function in patients with HFpEF. The search terms were *diastolic function, diastolic dysfunction, diastolic heart failure, heart failure with preserved ejection fraction, exercise, training and cardiac rehabilitation*. Trials that were not written in English were excluded. The systematic review was carried out in accordance to PRISMA guidelines and the quality assessment was conducted according to the PEDro scale.

**RESULTS:** The literature review resulted in a total of 400 studies from which 7 were judged to be eligible, according to the inclusion and exclusion criteria that have been set. The average age of the participants was 65 years old and the majority was obese ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), stage NYHA II/III and arterial hypertension was the most frequent comorbidity. The training program consisted mainly of aerobic exercise with walking or cycling. The duration of the exercise varied from 20 to 60 minutes and its frequency was 3 times/week with the total duration of the intervention 12 - 24 weeks. Moderate-intensity aerobic exercise was implemented in the majority of the studies. Exercise seems to have no effect in the majority of the echocardiographic diastolic indices. E wave, A wave and isovolumic relaxation time were not improved in none of the studies. E/A ratio, deceleration time of E wave and early diastolic mitral annular velocity  $e'$  were improved only in one study but in the rest of the trials exercise had no impact. Some key studies have a positive effect on filling pressures as assessed by E/ $e'$  ratio. LAVI was investigated in one only study.

**CONCLUSIONS:** Exercise in patients with HFpEF improves the aerobic capacity and the quality of life without however clear indications that improves the diastolic function. Probably exercise has a positive impact in filling pressures of left ventricle. Mechanisms concerning the chronotropic incompetence and the skeletal muscles may be implicated in the positive effect of exercise in HFpEF patients. However, the findings of this systematic review must be interpreted cautiously as further research is needed to draw safe conclusions.

**KEY - WORDS:** diastolic function, diastolic dysfunction, exercise, training, cardiac rehabilitation, diastolic heart failure, heart failure with preserved ejection fraction.

## Βιβλιογραφία

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;8(1):30.
2. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European journal of heart failure*. 2002;4(4):531-9.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study. *European heart journal*. 2004;25(18):1614-9.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-2200.
5. *Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis, 6th edition Boston, Little, Brown and Co. 1964, p 114.*
6. Lip G, Gibbs C, Beevers D. Aetiology. *Bmj*. 2000;320(7227):104-7.
7. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(10):591-602.
8. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(7):1948-55.

9. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. Progress in cardiovascular diseases. 2005;47(5):320-32.
10. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced ejection fraction an individual patient data meta-analysis. European Heart Journal. 2012;33(14):1750-57.
11. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA internal medicine. 2015;175(6):996-1004.
12. Lam CS, Donal E, Kraigher- Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. European journal of heart failure. 2011;13(1):18-28.
13. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. Circulation. 2012;126(1):65-75.
14. Cahalin LP. Heart failure. Physical therapy. 1996;76(5):516-33.
15. Gladden JD, Linke WA, Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2014;466(6):1037-53.
16. Loek van Heerebeek M, Borbély A, Niessen HW, Bronzwaer JG, Van Der Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation. 2006;113(16):1966-73.
17. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, editors. Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia:Elsevier Saunders, 2005. p.445-489.
18. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? Circulation research. 2004;94(12):1533-42.

- 19.** Hay I, Rich J, Ferber P, Burkhoff D, Maurer MS. Role of impaired myocardial relaxation in the production of elevated left ventricular filling pressure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288(3):H1203-H8.
- 20.** Nikolić S, Yellin EL, Tamura K, Vetter H, Tamura T, Meisner JS, et al. Passive properties of canine left ventricle: diastolic stiffness and restoring forces. *Circulation Research*. 1988;62(6):1210-22.
- 21.** Yu C-M, Lin H, Yang H, Kong S-L, Zhang Q, Lee SW-L. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002;105(10):1195-201.
- 22.** Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2013;15(7):776-85.
- 23.** Zakeri R, Moulay G, Chai Q, Ogut O, Hussain S, Takahama H, et al. Left atrial remodeling and atrioventricular coupling in a canine model of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(10):e003238.
- 24.** Tan Y, Wenzelburger F, Lee E, Nightingale P, Heatlie G, Leyva F, et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart*. 2010;96(13):1017-23.
- 25.** Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):198-207.
- 26.** Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(1):123-30.

- 27.** Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *European heart journal*. 2014;35(48):3452-62.
- 28.** Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*. 2013;128(10):1085-93.
- 29.** Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*. 2014;130(25):2310-20.
- 30.** Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(13):1119-26.
- 31.** Burke MA, Katz DH, Beussink L, Selvaraj S, Gupta DK, Fox J, et al. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(2):288-99.
- 32.** Mohammed SF, Majure DT, Redfield MM. Zooming in on the microvasculature in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation Heart Failure*. 2016; 9(7):e003272.
- 33.** Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):845-54.
- 34.** Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP, et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):796-802.

- 35.** Farris SD, Moussavi-Harami F, Stempien-Otero A. Heart failure with preserved ejection fraction and skeletal muscle physiology. *Heart failure reviews*. 2017;22(2):141-8.
- 36.** Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138-47.
- 37.** Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263-71.
- 38.** Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1868-77.
- 39.** Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317.
- 40.** Nagueh SF. Left ventricular diastolic function: understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1):228-44.
- 41.** Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17(12):1321-60.
- 42.** Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results

from the NORRE Study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(9):1031-41.

**43.** Galderisi M, Mondillo S. Assessment of diastolic function. In: Galiuto L, editors. *The EAE Textbook of Echocardiography*. 1<sup>st</sup> edition. New York:Oxford University Press, 2011. p.138,145.

**44.** Smiseth OA, Galderisi M, Oh JK. Left ventricle: diastolic function In: Lancellotti P, editors. *The EACVI Textbook of Echocardiography*. 2<sup>th</sup> edition. New York:Oxford University Press, 2017. p.152-154.

**45.** Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2016;17(11):1191-229.

**46.** Jain CC, Borlaug BA. Performance and Interpretation of Invasive Hemodynamic Exercise Testing. *Chest*. 2020;158(5):2119-129.

**47.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.

**48.** Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *The Lancet*. 2016;387(10025):1298-304.

**49.** Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, Van Der Harst P, et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial

Pressure in Patients With Heart Failure]) A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137(4):364-75.

**50.** Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104.

**51.** Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2020;41(3):407-77.

**52.** Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612.

**53.** Νανάς Σ. Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως & Προγράμματα Καρδιοαναπνευστικής Αποκατάστασης. 1<sup>η</sup> έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις ΣΤΑΜΟΥΛΗΣ ΑΘ., 2006. σ.7-18.

**54.** Houstis NE, Lewis GD. Causes of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: searching for consensus. *Journal of cardiac failure*. 2014;20(10):762-78.

**55.** Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2020;ehaa605.

56. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(1):33-40.
57. Chan E, Giallauria F, Vigorito C, Smart NA. Exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2016;86(1-2):759.
58. Gupte AA, Hamilton DJ. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2016;12(2):105-109.
59. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-25.
60. Kroustalli E, Papadopoulos HC, Vasileiadis I, Kalokairinou A, Kiokas S, Karatzanos E, Nanas S. A constructivist approach to teaching patients with heart failure: results from an intervention study. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2020;zvaa003.
61. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS med*. 2009;6(7):e1000097.
62. Foley NC, Bhogal SK, Teasell RW, Bureau Y, Speechley MR. Estimates of quality and reliability with the physiotherapy evidence-based database scale to assess the methodology of randomized controlled trials of pharmacological and nonpharmacological interventions. *Physical therapy*. 2006;86(6):817-24.
63. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(6):659-67.

- 64.** Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(17):1780-91.
- 65.** Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, Leung D. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congestive heart failure*. 2012;18(6):295-301.
- 66.** Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E, Rivlin Y, Rosenschein U, Viana JL, et al. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Medicine and science in sports and exercise*. 2012;44(5):776-85.
- 67.** Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Journal of the American college of cardiology*. 2013;62(7):584-92.
- 68.** Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *Jama*. 2016;315(1):36-46.
- 69.** Fu T-C, Yang N-I, Wang C-H, Cherng W-J, Chou S-L, Pan T-L, et al. Aerobic interval training elicits different hemodynamic adaptations between heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2016;95(1):15-27.
- 70.** Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise,

Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;116(3):329-43.

**71.** Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(16):1676-86.

**72.** Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj*. 2004;328(7433):189.

**73.** Pearson M, Mungovan S, Smart N. Effect of exercise on diastolic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart failure reviews*. 2017;22(2):229-42.

**74.** Sandri M, Kozarez I, Adams V, Mangner N, Höllriegel R, Erbs S, et al. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: the Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study. *European heart journal*. 2012;33(14):1758-68.

**75.** Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*. 2019;24(4):535-47.

**76.** Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *American heart journal*. 2005;149(1):152-8.

**77.** Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett Jr JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*. 2003;289(2):194-202.

- 78.** Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2017;313(1):H72-H88.
- 79.** Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *The American journal of cardiology*. 1997;79(7):921-8.
- 80.** Little WC, Kitzman DW, Cheng C-P. Diastolic dysfunction as a cause of exercise intolerance. *Heart failure reviews*. 2000;5(4):301-6.
- 81.** Zile MR, Baicu CF, S. Ikonomidis J, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59.
- 82.** Marshall KD, Muller BN, Krenz M, Hanft LM, McDonald KS, Dellsperger KC, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: chronic low-intensity interval exercise training preserves myocardial O<sub>2</sub> balance and diastolic function. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(1):131-47.
- 83.** Lalande S, Mueller PJ, Chung CS. The link between exercise and titin passive stiffness. *Experimental physiology*. 2017;102(9):1055-66.
- 84.** Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CS, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(9):1303-11.
- 85.** Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *Journal of Applied Physiology*. 2015;119(6):753-8.

- 86.** Nolte K, Schwarz S, Gelbrich G, Mensching S, Siegmund F, Wachter R, et al. Effects of long-term endurance and resistance training on diastolic function, exercise capacity, and quality of life in asymptomatic diastolic dysfunction vs. heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2014;1(1):59-74.
- 87.** Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Palmer D, et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *American heart journal*. 2012;164(6):869-77.
- 88.** Palau P, Domínguez E, Núñez E, Schmid J-P, Vergara P, Ramón JM, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of preventive cardiology*. 2014;21(12):1465-73.
- 89.** Palau P, Domínguez E, López L, Ramón JM, Heredia R, González J, et al. Inspiratory muscle training and functional electrical stimulation for treatment of heart failure with preserved ejection fraction: the TRAINING-HF Trial. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2019;72(4):288-97.
- 90.** Karavidas A, Driva M, Parissis JT, Farmakis D, Mantzaraki V, Varounis C, et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *American heart journal*. 2013;166(4):760-7.
- 91.** Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(2):120-8.
- 92.** Kitzman DW, Haykowsky MJ, Tomczak CR. Making the case for skeletal muscle myopathy and its contribution to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(7):e004281.

- 93.** Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Research*. 2020;cvaa217.
- 94.** Edelmann F, Bobenko A, Gelbrich G, Hasenfuss G, Herrmann- Lingen C, Duvinage A, et al. Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex- DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial. *European journal of heart failure*. 2017;19(8):1067-74.
- 95.** Suchy C, Massen L, Rognmo Ø, Van Craenenbroeck EM, Beckers P, Kraigher-Krainer E, et al. Optimising exercise training in prevention and treatment of diastolic heart failure (OptimEx-CLIN): rationale and design of a prospective, randomised, controlled trial. *European journal of preventive cardiology*. 2014;21(2\_suppl):18-25.

## **Υπεύθυνη δήλωση συγγραφέως**

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Κλινική Εργοσπιρομετρία, Άσκηση, Προηγμένη Τεχνολογία και Αποκατάσταση» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας και προσωπικά δεδομένα τρίτων με βάση την κείμενη νομοθεσία. Δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, αναπαραγωγής και αναδημοσίευσης. Τέλος, οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές πληρώντας όλους τους κανόνες της επιστημονικής συγγραφής, ηθικής και δεοντολογίας.