



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**

**«ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΑΣΚΗΣΗ,  
ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

**Θέμα: Συσχέτιση παραμέτρων εργοσπιρομετρίας με δείκτες  
καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως**

**Διπλωματική Εργασία της Πετρίδου Μαρίας**

Επιβλέπων καθηγητής: Ουρανία Παπαζάχου  
Ειδ. Καρδιολόγος, MD, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ,  
Επιμελήτρια Β' στο Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΜ «Ελ. Βενιζέλου»

ΑΘΗΝΑ 2020





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**

**«ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΑΣΚΗΣΗ,  
ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

**Θέμα: Συσχέτιση παραμέτρων εργοσπιρομετρίας με δείκτες  
καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως**

**Διπλωματική Εργασία της Πετριδου Μαρίας**

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής

1<sup>ο</sup>: Ουρανία Παπαζάχου: Ειδ. Καρδιολόγος, MD, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ,  
Επιμελήτρια Β' στο Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΜ «Ελ. Βενιζέλου»

2<sup>ο</sup>: Ιωάννης Βασιλειάδης: MD, PhD, Παθολόγος-Εντατικολόγος,  
Επικ. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

3<sup>ο</sup>: Σεραφείμ Νανάς: Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας & Παθολογίας, Α' Κλινική  
Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείου "Ευαγγελισμός", Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020



## ***Ευχαριστίες***

Τις θερμές μου ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, Δρ. Ουρανία Παπαζάχου για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με το παρόν θέμα. Η συνεργασία μας ήταν ιδιαίτερα εποικοδομητική και την ευχαριστώ ιδιαίτερα για τις συμβουλές και τις υποδείξεις καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης και συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας. Οι καίριες παρεμβάσεις της, η διακριτική καθοδήγηση αλλά και η περίσσεια κατανόηση την οποία επέδειξε, σε συνδυασμό πάντοτε με το ευρύτατο πεδίο γνώσεων το οποίο κατέχει, συνέβαλαν στην ομαλή ανάπτυξη και ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Ακόμη ευχαριστώ θερμά και τα άλλα δύο μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Νανά και τον κ. Βασιλειάδη. Ειδικότερα την κ. Παπαζάχου για τις σημαντικότερες υποδείξεις της καθώς και την ενεργό συμμετοχή της στη συγγραφή και ολοκλήρωση της πτυχιακής αυτής εργασίας. Επίσης για την εμπιστοσύνη της στο πρόσωπό μου και τη συνεργασία της. Τέλος αφιερώνω την διπλωματική αυτή εργασία στην οικογένειά μου για την αμέριστη πολυεπίπεδη συμπαράστασή της στη μακρόχρονη πορεία των σπουδών μου.

## Περιεχόμενα

Κατάλογος Πινάκων .....	VIII
Περίληψη .....	X
Abstract .....	XII
Συνομογραφίες και Ακρωνύμια .....	XIV

### A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Καρδιακή ανεπάρκεια

1.1 Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας .....	1
1.2 Επιδημιολογία .....	3
1.3 Πρόγνωση .....	4
1.4 Ταξινόμηση .....	5
1.4.1 Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας	5
1.4.2 Ταξινόμηση με βάση το χρόνο εμφάνισης, τρόπο εκδήλωσης και εξέλιξης της ΚΑ .....	8
1.4.3 Ταξινόμηση με βάση τη σοβαρότητα της συμπτωματολογίας της ΚΑ .....	8
1.4.4 Ταξινόμηση ΚΑ κατά ACCF/AHA .....	9
1.4.5 Ταξινόμηση ΚΑ κατά Killip .....	9
1.5 Αιτιολογία - Παθοφυσιολογία .....	10
1.6 Διάγνωση ΚΑ και ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης .....	11
1.7 Υπερηχοκαρδιογραφία και Υπερηχογραφικοί δείκτες ΚΑΔΚΕ ...	13
1.8 Τύποι διαστολικής δυσλειτουργίας στην ΚΑ .....	17
1.9 Doppler ηχοκαρδιογραφία και δείκτες εκτίμησης ΚΑΔΚΕ .....	17

#### Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: Εργοσπιρομετρία

2.1 Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως	
2.1.1 Ορισμός .....	19
2.1.2 Βασικές παράμετροι ΚΑΔΚ .....	19

2.1.3 ΚΑΔΚ και οργανικά συστήματα	21
2.1.4 Τύποι δοκιμασιών κόπωσης	22
2.1.5 Πρωτόκολλα δοκιμασίας κόπωσης	23
2.1.6 Προετοιμασία ασθενούς πριν την ΚΑΔΚ	24
2.1.7 Αντενδείξεις ΚΑΔΚ	24
2.2 Παράμετροι καρδιοαναπνευστικής κόπωσης	
2.2.1 Πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_2$ )	26
2.2.2 Αναερόβιο κατώφλι-Αναerobic Threshold (AT)	27
2.2.3 Παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα ( $VCO_2$ )	28
2.2.4 Κλίση αναπνευστικού ισοδυνάμου διοξειδίου του άνθρακα ( $VE/VCO_2$ slope)	28
2.2.5 Πηλίκο ανταλλαγής αερίων (RER)	29
2.2.6 Οξυγόνο Παλμού ( $VO_2/HR$ )	30
2.2.7 Κλίση καρδιαγγειακής απάντησης ( $HR/VO_2$ )	31
2.2.8 Τελο-εκπνευστική μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακος, ( $P_{ET}CO_2$ )	31
2.2.9 Τελο-εκπνευστική μερική πίεση οξυγόνου, ( $P_{ET}O_2$ )	31
2.3 Αερισμός (VE)	32
2.4 Καρδιακή Συχνότητα (HR)	33
2.5 Ανάκαμψη Καρδιακής Συχνότητας (HRR)	34
<b>B. Ειδικό Μέρος</b>	
Υπόθεση	35
Σκοπός	36
Μεθοδολογία	36
Αποτελέσματα	39
Συζήτηση	54
Συγκεντρωτική Παθοφυσιολογική ερμηνεία των διαπιστωθέντων συσχετίσεων	56
Περιορισμοί συστηματικής ανασκόπησης	66
Μελλοντικές	66

Συμπεράσματα .....	67
Βιβλιογραφία .....	69
Pedro Scale .....	43
Prisma Flow Diagram .....	55

### **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 1. Συμπτώματα και σημεία ΚΑ .....	1
Πίνακας 2. Ορισμός HF <sub>r</sub> EF, HF <sub>m</sub> rEF, HF <sub>p</sub> EF .....	7
Πίνακας 3. Αίτια πρόκλησης Καρδιακής Ανεπάρκειας .....	10
Πίνακας 4. Φυσιολογικές και παθολογικές τιμές ηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας, φυλετική και ηλικιακή ταξινόμηση .....	13
Πίνακας 5. Ταξινόμηση διαστολικής δυσλειτουργίας με βάση τα Doppler υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα .....	16
Πίνακας 6. Κατηγοριοποίηση της σοβαρότητας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με τον Weber .....	27
Πίνακας 7. Επιλογή μελετών συστηματικής ανασκόπησης με βάση τα κριτήρια PICOs .....	40
Πίνακας 8. Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών μέσω της κλίμακας PEDro .....	43
Πίνακας 9. Συγκριτικά αποτελέσματα από κάθε μελέτη αναφορικά με τη συσχέτιση βιοχημικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας ΚΑΔΚΕ και εργοσπιρομετρικών δεικτών κατά την ΚΑΔΚ .....	49



Πίνακας 10. Συγκριτικά αποτελέσματα από κάθε μελέτη αναφορικά με τη συσχέτιση εργοσπιρομετρικών δεικτών και υπερηχογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας σε ΚΑΔΚΕ κατά την ΚΑΔΚ ..... 49

Πίνακας 11. Υπερηχογραφικοί παράμετροι διαστολικής δυσλειτουργία σε ΚΑΔΚΕ-συσχέτιση με εργοσπιρομετρικούς. Σύνοψη αποτελεσμάτων από το σύνολο των μελετών ..... 65

#### Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1. Στάδια εξέλιξης της διαστολικής δυσλειτουργίας, με βάση την κυματομορφή της διαμιτροειδικής ροής ..... 17

Σχήμα 2. Παθοφυσιολογικές διαταραχές σχετιζόμενες με παραμέτρους ΚΑΔΚ ..... 21

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί χρόνια νόσημα με αυξημένο επιπολασμό και επίπτωση. Η ταξινόμηση της αποτελεί πρόκληση, καθώς πρόσφατα αναδύθηκε και νέος υπότυπος, με σκοπό να διασαφηνιστούν τα όρια της διαστολικής και της συστολικής δυσλειτουργίας. Προς την κατεύθυνση αυτή οδεύει και η καρδιοαναπνευστική κόπωση, ως πιθανή μέθοδος διάγνωσης και ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας. **Σκοπός:** Η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ εργοσπιρομετρικών δεικτών καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως και παραμέτρων (απεικονιστικών και εργαστηριακών) καρδιακής ανεπάρκειας διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως. Ο εξεταζόμενος πληθυσμός αποτελείται από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως ταξινόμησης κατά NYHA I έως III. Ελήφθησαν μετρήσεις εργοσπιρομετρικών δεικτών, οι οποίες συσχετίστηκαν με υπερηχογραφικούς δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως καθώς και με βιοχημικούς δείκτες. Για την συγγραφή επιλέχθηκαν συγκεκριμένες μελέτες από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων με χρήση σχετικών λέξεων κλειδιών. **Αποτελέσματα:** Το σύνολο των μελετών συμφωνεί στην ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης μεταξύ LAVI (ή/και LVMI) και  $VO_2\text{peak}$ ,  $VO_2/HR$ , HRR, χρόνου άσκησης,  $VO_2AT$ ,  $O_2\text{pulse peak}$ , HRmax και METs, και θετικής μεταξύ LAVI (ή/και LVMI) με  $VE/VCO_2\text{slope}$  και BR. Το E/A παρουσιάζει θετική συσχέτιση με  $VO_2\text{peak}$ , χρόνο άσκησης και METs, ενώ το E' θετική με  $VO_2\text{peak}$  και HRR, και αρνητική με  $VE/VCO_2\text{slope}$  και  $P_{ET}CO_2\text{peak}$ . Παρόμοια το A' θετική με  $VE/VCO_2\text{slope}$ , και αρνητική με  $VO_2\text{peak}$  και METs, ενώ το E θετική με  $VO_2\text{peak}$ , χρόνο άσκησης,  $O_2\text{pulse}$ ,  $P_{ET}CO_2\text{peak}$ , και  $VE/VCO_2\text{slope}$ . Το E/E' θετική με BR και  $VE/VCO_2\text{slope}$ , και αρνητική με  $VO_2\text{peak}$ ,  $VO_2/HR$ , HRR, χρόνο άσκησης,  $O_2\text{pulse peak}$ , METs και  $P_{ET}CO_2\text{ηρεμίας}$ . Το E' septal και A' septal, παρουσιάζουν όμοια αποτελέσματα θετικής συσχέτισης με  $VO_2\text{peak}$ ,  $VO_2AT$ , χρόνο άσκησης,  $O_2\text{pulse peak}$ , και METs. Το E/e' αρνητική συσχέτιση με  $VO_2\text{peak}$ , χρόνο άσκησης,  $VE/VCO_2\text{slope}$ , METs, HRR, HRmax,  $VO_2AT$ ,  $O_2\text{pulse}$  και  $P_{ET}CO_2\text{ηρεμίας}$ . Τέλος το e', θετική με το χρόνο

άσκησης, ενώ το IVRT αρνητική με τα METs. **Συμπεράσματα:** Ενδείξεις συσχέτισης υπερηχοκαρδιογραφικών και βιοχημικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας καρδιακής ανεπάρκειας διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως με εργοσπιρομετρικές παραμέτρους καρδιοαναπνευστικής κοπώσεως. Χαρακτηριστική αύξηση του LAVI ή/και του LVMI, προκαλούν πτώση των  $VO_2\text{peak}$ ,  $VO_2/HR$ , HRR, χρόνου άσκησης,  $VO_2AT$ ,  $O_2\text{pulse peak}$ , HRmax και των METs, και αύξηση των  $VE/VCO_2\text{slope}$  και BR. Η μείωση του E/A, προκαλεί πτώση στις τιμές  $VO_2\text{peak}$ , Χρόνου άσκησης και METs, του E' πτώση των  $VO_2\text{peak}$  και HRR και αύξηση των  $VE/VCO_2\text{slope}$  και  $P_{ET}CO_2\text{peak}$ , ενώ αύξηση του A' προκαλεί αύξηση των  $VE/VCO_2\text{slope}$  και μείωση των  $VO_2\text{peak}$  και METs. Μείωση του E συνεπάγεται πτώση των  $VO_2\text{peak}$ , χρόνου άσκησης,  $O_2\text{pulse}$ ,  $P_{ET}CO_2\text{peak}$  και  $VE/VCO_2\text{slope}$ , ενώ αύξηση του E/E' προκαλεί άνοδο των BR και  $VE/VCO_2\text{slope}$  και ταυτόχρονη πτώση των  $VO_2\text{peak}$ ,  $VO_2/HR$ , HRR, χρόνου άσκησης,  $O_2\text{pulse peak}$ , METs και  $P_{ET}CO_2\text{ηρεμίας}$ . Επιπρόσθετα μείωση των E' septal ή/και A' septal προκαλεί πτώση των  $VO_2\text{peak}$ ,  $VO_2AT$ , χρόνου άσκησης,  $O_2\text{pulse peak}$ , και METs, ενώ αύξηση του E/e' προκαλεί αντίστοιχη πτώση των  $VO_2\text{peak}$ , χρόνου άσκησης,  $VE/VCO_2\text{slope}$ , METs, HRR, HRmax,  $VO_2AT$ ,  $O_2\text{pulse}$  και  $P_{ET}CO_2\text{ηρεμίας}$ . Τέλος πτώση του e' συνεπάγεται μείωση του χρόνου άσκησης, ενώ αύξηση του IVRT προκαλεί μείωση των METs. Η καρδιοαναπνευστική κοπώση πιθανότατα υπερτερεί στην διάγνωση, εξέλιξη και παρακολούθηση της επίδρασης φαρμακευτικής αγωγής της καρδιακής ανεπάρκειας διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως. Περισσότερες μελέτες πρέπει να διεξαχθούν προς αυτήν την κατεύθυνση για την ανάδειξη της εν λόγω μεθόδου.

## **Λέξεις Κλειδιά:**

Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, Διαστολική δυσλειτουργία, Εργοσπιρομετρία, καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως.

## Abstract

**Introduction:** Heart failure is a chronic disease with increased prevalence and incidence. Classification is challenging and recently, a new subtype emerged to clarify limits of diastolic and systolic dysfunction. Use of cardiopulmonary exercise test for classification, diagnosis and treatment of heart failure, is a challenging promising method. **Aim:** Investigate possible correlation between ergospirometric indicators of cardiopulmonary exercise and parameters (imaging and laboratory) of heart failure with preserved ejection fraction. Study population consists of patients with heart failure with preserved ejection fraction, NYHA classification I-III. Measurements of ergospirometric markers were estimated and correlated with ultrasound parameters of heart failure with preserved ejection fraction and with biomarkers. Specific studies were selected, after relative searched in electronic databases, using related keywords. **Results:** All studies enforce negative correlation between LAVI (and/or LVMI) with  $VO_2$ peak,  $VO_2$ /HR, HRR, exercise time,  $VO_2$ AT,  $O_2$ pulse peak, HRmax and METs, and positive correlation between LAVI (and/or LVMI) with VE/ $VO_2$ slope and BR. The E/A' shows positive correlation with  $VO_2$ peak, exercise time and METs, and the E' positive with  $VO_2$ peak and HRR, and negative with VE/ $VCO_2$ slope and  $P_{ET}CO_2$ peak. Similarly, A' presents positive correlation with VE/ $VCO_2$ slope and negative with  $VO_2$ peak and METs. E presents positive with  $VO_2$ peak, exercise time,  $O_2$ pulse,  $P_{ET}CO_2$ peak, and VE/ $VCO_2$ slope and E' presents positive with BR and VE/ $VCO_2$ slope and negative with  $VO_2$ peak,  $VO_2$ /HR, HRR, exercise time,  $O_2$ pulse peak, METs and  $P_{ET}CO_2$ . E' septal and/or A' septal, both presenting positive correlations with  $VO_2$ peak,  $VO_2$ AT, exercise time,  $O_2$ pulse peak, and METs. E/e' presents negative correlation with  $VO_2$ peak, exercise time, VE/ $VCO_2$ slope, METs, HRR, HRmax,  $VO_2$ AT,  $O_2$ pulse and  $P_{ET}CO_2$ . Finally, e' presents positive correlation with exercise time, while IVRT negative with METs. **Conclusions:** Indications of possible correlation between echocardiography parameters and biochemical markers of diastolic preserved ejection fraction heart failure, with

ergospirometric parameters of cardiopulmonary exercise test. Specifically, rise of LAVI and/or LVMI, provokes reduction of  $VO_2$ peak,  $VO_2/HR$ , HRR, exercise time,  $VO_2AT$ ,  $O_2$ pulse peak, HRmax and METs, and increase of VE/VCO<sub>2</sub>slope value. Decrease of E/A, could cause reduction of  $VO_2$ peak, exercise time and METs, reduction of  $VO_2$ peak and HRR and rise of VE/VCO<sub>2</sub>slope and  $P_{ET}CO_2$ peak values. Rise of A', provokes increase of VE/VCO<sub>2</sub>slope and reduction of  $VO_2$ peak and METs. Reduction of E implies depletion of  $VO_2$ peak, exercise time,  $O_2$ pulse,  $P_{ET}CO_2$ peak, and VE/VCO<sub>2</sub>slope, while rise of E/E', could cause increase of BR and VE/VCO<sub>2</sub>slope and depletion of  $VO_2$ peak,  $VO_2/HR$ , HR, exercise time,  $O_2$ pulse peak, METs and  $P_{ET}CO_2$ . In addition, decrease of E' septal and/or A' septal, could cause depletion of  $VO_2$ peak,  $VO_2AT$ , exercise time,  $O_2$ pulse peak, and METs. Rise of E/e', could cause depletion of  $VO_2$ peak, exercise time, VE/VCO<sub>2</sub>slope, METs, HRR, HRmax,  $VO_2AT$ ,  $O_2$ pulse and  $P_{ET}CO_2$ . Finally, reduction of e, reflects depletion of exercise time, while increase of IVRT, provokes reduction of METs. Cardiopulmonary exercise test could be a promising method for classification, diagnosis, and treatment monitoring of heart failure patients with preserved ejection fraction. More studies are necessary, to enforce and highlight the method.

## **Keywords:**

Heart failure with preserved ejection fraction, Diastolic dysfunction, Ergospirometry, cardiopulmonary exercise test.

## **Συντομογραφίες & Ακρωνύμια**

A-MEA: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγεοτενσίνης

ACCA: Acute Cardiovascular Care Association

ACC: American College of Cardiology (Αμερικανικό κολλέγιο καρδιολογίας)

ACCF: American College of Cardiology Foundation

AF: Atrial fibrillation (κολπική μαρμαρυγή)

AHA: American Heart Association

AK: Αριστερή κοιλία

AT: Anaerobic threshold (αναερόβιος ουδός)

B<sub>f</sub>: breathing frequency (συχνότητα αναπνοής)

BNP: Brain natriuretic peptide (νατριουρητικό πεπτίδιο)

BR: Breathing Reserve (Αναπνευστική Εφεδρεία)

B<sub>pm</sub>: Παλμοί ανά λεπτό

C(a-v)O<sub>2</sub>: διαφορά περιεκτικότητας οξυγόνου μεταξύ αρτηριακού και μικτού φλεβικού αίματος

CI: Cardiac index (καρδιακός δείκτης)

DLCO: Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων για μονοξείδιο του άνθρακα)

ESC: European Society of Cardiology (Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία)

EOV: Exertion oscillatory ventilation (περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση)

FVC: Forced expiratory flow (βίαιη εκπνοή)

FEV<sub>1</sub>: Forced expiratory volume in 1 second (βίαια εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο)

HR: Heart rate (καρδιακή συχνότητα)

HRεφεδρείας: Καρδιακή συχνότητα εφεδρείας

HRηρεμίας: Καρδιακή συχνότητα ηρεμίας

HR<sub>max</sub>: Heart rate maximal (μέγιστη καρδιακή συχνότητα)

HRR: Heart rate recovery (ανάκαμψη καρδιακής συχνότητας)

HR/VO<sub>2</sub>: Κλίση καρδιαγγειακής απάντησης

IVRT: Isovolumic relaxation time (χρόνος ισογκωτικής χάλασης)

ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια

ΚΑΔΚ: Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως

ΚΑΔΚΕ: Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

ΚΑεΚΕ: Καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης

ΚΑμΚΕ: Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

ΚΕΑΚ: Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας

ΚΕ: Κλάσμα εξώθησης

LAΕ: Left atrial enlargement (διάταση αριστερού κόλπου)

LAVI: Left atrial volume index (όγκος αριστερού κόλπου)

LVH: Left ventricular hypertrophy (υπερτροφία αριστερής κοιλίας)

LVMΙ: Left ventricle mass index (μάζα αριστερής κοιλίας)

LVEF: Left ventricular ejection fraction (κλάσμα εξωθήσεως της αριστεράς κοιλίας)

MET: Metabolic equivalent of task (μεταβολικό ισοδύναμο του έργου)

MVV: Maximal voluntary ventilation (μέγιστος εκούσιος αερισμός)

NO: Nitric oxide (μονοξείδιο του αζώτου)

NOS: Nitric oxide synthase

NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

ΝΥΗΑ: Ταξινόμηση ασθενών κατά New York Heart Association

ΟΝΑ: : Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

O<sub>2</sub>pulse: Oxygen pulse (οξυγόνο παλμού)

P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>: Μερική αρτηριακή πίεση του διοξειδίου του άνθρακα

P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>: Μερική αρτηριακή πίεση του οξυγόνου

PCWP: Pulmonary capillary wedge imaging (πίεση ενσφηνώσεως)

P<sub>ET</sub>O<sub>2</sub>: End tidal PCO<sub>2</sub> (τελοεκπνευστική πίεση του οξυγόνου)

P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>: End tidal PO<sub>2</sub> (τελοεκπνευστική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα)

RER: Respiratory exchange ratio (πηλίκo ανταλλαγής αερίων)

SpO<sub>2</sub>: Arterial oxygen saturation (κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου)

SV: Cardiac stroke volume (όγκος παλμού)

TDI: Tissue Doppler imaging

VE: Minute ventilation (κατά λεπτό αερισμός)

VE<sub>max</sub>: Maximum exercise ventilation (αερισμός μέγιστης κόπωσης)

$V_E/V_{CO_2}$  slope: Ventilatory equivalent for carbon dioxide (κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα)

$V_D$ : Physiologic dead space (φυσιολογικός νεκρός χώρος)

$VO_2/HR$ : Οξυγόνο παλμού

$VO_{2max}$ : Maximal oxygen uptake (μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου)

$VO_{2peak}$ : Oxygen uptake at peak exercise (μέγιστη επιτευχθείσα κατανάλωση οξυγόνου και συγκεκριμένα ο μέσος όρος της κατανάλωσης οξυγόνου στα τελευταία 20 δευτερόλεπτα της άσκησης)

$V_{CO_2}$ : Carbon dioxide output (αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα)

$VO_{2AT}$ : Κατανάλωση οξυγόνου ( $VO_2$ ) στον αναερόβιο ουδό

$VO_2/t$ -slope: Η πρώτου βαθμού κλίση της μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου στο πρώτο λεπτό της φάσης της ανάκαμψης

$V_T$ : Tidal volume (αναπνεόμενος όγκος)

ΧΚΑ: Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια



## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

#### 1.1 Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας

Με τον όρο καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) περιγράφεται το κλινικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη τυπικών συμπτωμάτων (δύσπνοια, οίδημα στα σφυρά κ.α.) και σημείων (υψηλή πίεση σφαγιτιδας φλέβας, περιφερικό οίδημα, πνευμονικοί τρίζοντες στην ακρόαση κ.α.), αποδιδόμενα σε δομική ή/και λειτουργική καρδιακή βλάβη, η οποία και προκαλεί μειωμένη καρδιακή παροχή ή/και υψηλές ενδοκαρδιακές πιέσεις στην ηρεμία ή στην κόπωση (Πίνακας 1), [1,2]. Οι εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ΚΑ αποτελούν αφορμή ύπαρξης επιπλέον προτεινόμενων ορισμών.

Πίνακας 1. Συμπτώματα και σημεία ΚΑ.<sup>3</sup>

Συμπτώματα	Σημεία
<b>Τυπικά</b>	<b>Πιο ειδικά</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Δύσπνοια</li><li>• Ορθόπνοια</li><li>• Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια</li><li>• Μειωμένη ανοχή στην άσκηση</li><li>• Εύκολη κόπωση, εξάντληση, αυξημένος χρόνος αποκατάστασης μετά την άσκηση</li><li>• Οιδήματα σφυρών</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση</li><li>• Ηπατοσφαγιτιδικό σημείο</li><li>• 3ος τόνος</li><li>• Πλάγια μετατόπισης καρδιακής ώσης</li><li>• Καρδιακό φύσημα</li></ul>

<b>Συμπτώματα</b>	<b>Σημεία</b>
<b>Λιγότερο Τυπικά</b>	<b>Λιγότερο ειδικά</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Νυχτερινός βήχας</li><li>• Συριγμός</li><li>• Αύξηση βάρους σώματος (&gt;2kg/εβδομάδα)</li><li>• Απώλεια βάρους</li><li>• Μετεωρισμός</li><li>• Ανορεξία</li><li>• Σύγχυση</li><li>• Κατάθλιψη</li><li>• Αίσθημα παλμών</li><li>• Συγκοπή</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Περιφερειακό οίδημα (σφυρά, όσχεο, ανά σάρκα)</li><li>• Τρίζοντες ρόγχοι</li><li>• Πλευριτική συλλογή</li><li>• Ταχυκαρδία</li><li>• Αρρυθμία</li><li>• Ταχύπνοια</li><li>• Ηπατομεγαλία</li><li>• Ασκίτης</li><li>• Καχεξία</li></ul>

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας και του Αμερικάνικου Συλλόγου Καρδιολογίας (ACCF/AHA), η ΚΑ ορίζεται ως σύνθετο κλινικό σύνδρομο, αποτέλεσμα δομικής ή λειτουργικής μυοκαρδιακής διαταραχής, το οποίο επηρεάζοντας την καρδιακή αντλητική ικανότητα (πλήρωση ή/και εξώθηση), εκδηλώνεται με δύσπνοια και καταβολή δυνάμεων (περιορίζοντας την ικανότητα και την ανοχή στην άσκηση), καθώς και με κατακράτηση υγρών, οδηγώντας σε πνευμονική ή/και σπλαχνική αγγειακή συμφόρηση ή περιφερικά οιδήματα [4].

Από τους εν λόγω ορισμούς διαφαίνεται η απουσία συγκεκριμένης ειδικής διαγνωστικής μεθόδου για την ΚΑ, με προσανατολισμό κατευθυνόμενο κυρίως σε κλινικά δεδομένα (ιστορικό και κλινική εξέταση). Η ανάδειξη υποκείμενης καρδιακής νόσου από αντικειμενικά ευρήματα δομικής ή λειτουργικής δυσλειτουργίας της καρδιάς (καρδιομεγαλία, τρίτος καρδιακός τόνος, καρδιακά φυσημάτα, παθολογικό υπερηχοκαρδιογράφημα, αυξημένα επίπεδα BNP ή NT-proBNP), αποτελεί τον κεντρικό διαγνωστικό άξονα της ΚΑ.

## **1.2 Επιδημιολογία**

Η αύξηση του μέσο όρου ζωής, λόγω των σύγχρονων θεραπευτικών μεθόδων, οδήγησε σε αύξηση του επιπολασμού της ΚΑ.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ σε άτομα ηλικίας >55 ετών είναι 33% για τους άνδρες και 28% για τις γυναίκες [5], 6,6 εκατομμύρια ενήλικες πάσχουν από ΚΑ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και 23 εκατομμύρια παγκοσμίως με τον επιπολασμό της ΚΑ να αυξάνεται συνεχώς τις τελευταίες δεκαετίες [3].

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική εταιρία (ESC), ο επιπολασμός της ΚΑ αφορά το 1-2% του ενήλικου πληθυσμού αυξανόμενο σε  $\geq 10\%$  μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων [5].

Το ποσοστό ασθενών με ΚΑ διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως (ΚΑδΚΕ) κυμαίνεται από 22 έως 73%, ενώ η επίπτωση μειώνεται περισσότερο για την ΚΑ μειωμένου κλάσματος από την ΚΑδΚΕ [6]. Η ΚΑδΚΕ και η ΚΑμΚΕ κατέχουν διαφορετικά επιδημιολογικά και αιτιολογικά προφίλ και σε σύγκριση με την ΚΑμΚΕ, οι ασθενείς με ΚΑδΚΕ είναι μεγαλύτερης ηλικίας, συχνότερα γυναίκες, με ιστορικό υπέρτασης και κοιλιακής μαρμαρυγής (AF), και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου λιγότερο συχνό [6].

Η επίπτωση της ΚΑ αυξάνεται σταδιακά και από 20/1000 άτομα (ηλικίες 65-69), ξεπερνά τα 80/1000 στις ηλικίες >85 έτη. Στην Ελλάδα 200.000 διαγνωσμένοι ασθενείς με ΚΑ, το 70% των οποίων είναι άνω των 70 ετών, ενώ περίπου 15.000 νέα περιστατικά υπολογίζονται ετησίως [7].

### **1.3 Πρόγνωση**

Τα τελευταία 30 χρόνια, παρά τις προόδους στην θεραπευτική της ΚΑ και την βελτίωση στην επιβίωση, η τελική έκβαση παραμένει μη ικανοποιητική. 50% των ασθενών με ΚΑ θα επανεισαχθούν 6 μήνες μετά το εξιτήριο [4]. Η θνησιμότητα είναι υψηλότερη στην ΚΑμΚΕ από ότι στην ΚΑδΚΕ [8]. Τα 12μηνια ποσοστά θνησιμότητας για νοσοκομειακούς και μη ασθενείς με ΚΑ ήταν 17% και 7% αντίστοιχα, ενώ τα 12μηνια ποσοστά νοσηλείας 44% και 32% [8].

Ο ρυθμός θνητότητας στην ΚΑ παραμένει υψηλός, ενώ ο επιπολασμός θα αυξηθεί 46% το 2030.

## 1.4 Ταξινόμηση Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η ταξινόμηση αποτελεί βάση για τον καθορισμό της πρόγνωσης, την επιλογή και την ανταπόκριση της θεραπείας.

Η βιβλιογραφία αναδεικνύει τέσσερα κύρια συστήματα ταξινόμησης:

### 1.4.1 Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξωθήσεως (ΚΕ) (ejection fraction-EF) της αριστερής κοιλίας (LVEF).

Η ταξινόμηση με βάση το LVEF, χρησιμοποιείται στις περισσότερες κλινικές μελέτες αναιμάκτα με την χρήση δισδιάστατης ή/κ τρισδιάστατης διαθωρακικής υπερηχογραφίας, και με σύγχρονες μεθόδους (δυναμικό και στατικό σπινθηρογράφημα αιματώσεως μυοκαρδίου, μαγνητική τομογραφία και υπολογιστική αξονική τομογραφία) ή επεμβατικά (κοιλιογραφία) [9].

Στο παρελθόν η ταξινόμηση ήταν διακριτή σε δύο υπότυπους, την ΚΑδΚΕ) και την ΚΑμΚΕ, με αριθμητικά όρια διαφορετικά ανάμεσα σε ACCF/AHA και ESC. Σύμφωνα με ACCF/AHA όταν  $EF \leq 40\%$  τότε ισχύει η ΚΑμΚΕ, ενώ όταν  $EF \geq 50\%$  τότε η ΚΑδΚΕ.

Αρχικά η ΚΑδΚΕ αναφερόταν και ως διαστολική ΚΑ λόγω της διαστολικής δυσλειτουργίας που παρατηρείται, ενώ η ΚΑμΚΕ αναφερόταν και ως συστολική ΚΑ. Ο εν λόγω ορισμός επέφερε σύγχυση, αφού διαστολική δυσλειτουργία παρατηρείται και στην ΚΑμΚΕ [10], ενώ με νεότερες τεχνικές απεικόνισης αποδείχτηκε η ύπαρξη συστολικής δυσλειτουργίας στην ΚΑδΚΕ. Η ΚΑμΚΕ και η ΚΑδΚΕ αποτελούν δυο διακριτούς ξεχωριστούς φαινότυπους της ΚΑ [11] ή διαδοχικά στάδια του ενιαίου συνδρόμου της ΚΑ [12].

Νεότερες τεχνικές προσδιορισμού του ΚΕ και ιστολογικά δεδομένα αποδεδειγμένης διαστολικής και συστολικής δυσλειτουργίας, καθόρισαν τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC [3]. Συγκεκριμένα, ενισχύθηκε η αναγνώριση ταξινόμησης της ΚΑ σε ΚΑδΚΕ ΚΑΙ ΚΑμΚΕ, έναντι της ταξινόμησης, σε ΚΑ με διατηρημένη συστολική λειτουργία (διαστολική ΚΑ ή

KA με διαστολική δυσλειτουργία) και σε KA με μειωμένη συστολική λειτουργία (συστολική KA ή KA με συστολική δυσλειτουργία) αντίστοιχα. Η τελευταία περισσότερη σύγχυση επέφερε παρά ευκρίνεια του κλινικού συνδρόμου [3]. Οπότε, σύμφωνα την ταξινόμηση της KA κατά ESC (περιλαμβάνει επιπλέον και την γκριζα ζώνη του EF με εύρος 41-49), (Πίνακας 2), η KA διακρίνεται σε:

- KA με διατηρημένο LVEF, όταν  $EF \geq 50\%$  (Heart failure preserved ejection fraction-HFpEF)
- KA με μειωμένο LVEF, όταν  $EF < 40\%$  (Heart failure reduced ejection fraction-HFrEF)
- KA με LVEF εύρους  $EF=40\%-49\%$ , KA μέσου εύρους (Heart failure mid-range ejection fraction-HFmrEF)

Οι ασθενείς με HFmrEF κατά πάσα πιθανότητα παρουσιάζουν κυρίως ήπια συστολική δυσλειτουργία, αλλά και χαρακτηριστικά διαστολικής [13].

Πίνακας 2. Ορισμός HFrEF, HFmrEF, HFpEF (Ponikowski et al. 2016). (LVEF: Left ventricular ejection fraction=Κλάσμα Εξωθήσεως Αριστερής Κοιλίας-ΚΕΑΚ, LAE: left atrial enlargement= Διάταση Αριστερού Κόλπου-ΔΑΚ, LVH: left ventricular hypertrophy= Υπερτροφία Αριστερής Κοιλίας-ΥΑΚ)<sup>13</sup>

Τύπος ΚΑ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
ΚΡΙΤΗΡΙΑ	1	Συμπτώματα +/- Σημεία ΚΑ <sup>α</sup>	Συμπτώματα +/- Σημεία ΚΑ <sup>α</sup>	Συμπτώματα +/- Σημεία ΚΑ <sup>α</sup>
	2	LVEF<40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥50%
	3	-	1.Αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP) <sup>β</sup>  2. τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια :  α) Σχετική δομική καρδιακή νόσο (LVH ή/και LAE)  β) Διαστολική δυσλειτουργία	1.Αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP) <sup>β</sup>  2. τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια :  α) Σχετική δομική καρδιακή νόσο (LVH ή/και LAE)  β) Διαστολική δυσλειτουργία

<sup>α</sup> Ενδέχεται να μην υπάρχουν σημεία της νόσου στα αρχικά στάδια ΚΑ (ειδικά στην HFpEF) και σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά

<sup>β</sup> BNP>35 pg/ml ή/και NT-proBNP>125 pg/mL.

#### **1.4.2 Ταξινόμηση με βάση τον χρόνο εμφάνισης, τον τρόπο εκδήλωσης και εξέλιξης της ΚΑ.**

Η ΚΑ με βάση τον χρόνο εμφάνισης και την εξέλιξή της και διακρίνεται σε [4]:

- ασυμπτωματική
- σταθερή χρόνια
- απορρυθμιζόμενη
- υποτροπιάζουσα ή παροξυσμική
- οξεία νεοεμφανιζόμενη με οξεία ή βραδεία έναρξη
- Συμφορητική

#### **1.4.3 Ταξινόμηση με βάση τη σοβαρότητα της συμπτωματολογίας της ΚΑ.**

Λειτουργική ταξινόμηση της ΚΑ κατά New York Heart Association (NYHA) σε τέσσερις κλάσεις

Κλάση I: Κανένας περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα.

Κλάση II: ήπιος περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα.

Κλάση III: Σημαντικός περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα

Κλάση IV: Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς την εμφάνιση αισθήματος δυσφορίας. Ύπαρξη συμπτωματολογίας ακόμη και κατά την ηρεμία.



#### **1.4.4 Ταξινόμηση ΚΑ κατά ACCF/AHA [4]**

Περιγράφει τα στάδια εξέλιξης της ΚΑ με βάση δομικές αλλαγές και συμπτώματα, αναγνωρίζοντας και τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΑ και περιλαμβάνει 4 στάδια βαρύτητας:

Στάδιο Α: Ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΚΑ, απουσία δομικής καρδιακής νόσου ή συμπτωμάτων ΚΑ.

Στάδιο Β: Παρουσία δομικής καρδιακής νόσου, απουσία σημείων και συμπτωμάτων ΚΑ.

Στάδιο Γ: Παρουσία δομικής καρδιακής νόσου και προϋπάρχοντων ή τρεχόντων συμπτωμάτων ΚΑ, που αντιμετωπίζονται ικανοποιητικά με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Δύσπνοια και κόπωση στην σωματική άσκηση.

Στάδιο Δ: Παρουσία εμμένουσας σοβαρού βαθμού ΚΑ, που απαιτεί εξειδικευμένη παρέμβαση. Συμπτώματα σε ηρεμία, παρά την λήψη αγωγής.

#### **1.4.5 Ταξινόμηση ΚΑ κατά Killip [14]**

Χρησιμοποιείται για να περιγράψει την σοβαρότητα της κλινικής κατάστασης των ασθενών στην οξεία φάση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης πρόωρης θνητότητας (υψηλή πρόωρη θνητότητα σε ασθενείς με υψηλή κλίμακα Killip και  $EF < 50\%$ ).

Διακρίνονται τέσσερα στάδια:

Στάδιο I: Δεν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια. Δεν διαπιστώνονται κλινικά σημεία καρδιακής δυσλειτουργίας.

Στάδιο II: Καρδιακή ανεπάρκεια. Στα διαγνωστικά κριτήρια περιλαμβάνονται οι υγροί ρόγχοι, ο τρίτος καρδιακό τόνος (S3) και η φλεβική πνευμονική υπέρταση. Πνευμονική συμφόρηση με υγρούς ρόγχους στο κατώτερο ήμισυ των πνευμονικών πεδίων.

Στάδιο III: Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Πνευμονικό οίδημα με υγρούς ρόγχους που καταλαμβάνουν ολόκληρα τα πνευμονικά πεδία.

Στάδιο IV: Καρδιογενή καταπληξία. Στα κλινικά σημεία περιλαμβάνονται η υπόταση (Συστολική Αρτηριακή Πίεση-ΣΑΠ<- 90) και τα σημεία περιφερικής αγγειοσύσπασης, όπως ολιγουρία, κυάνωση και εφίδρωση. Επίσης συχνή εικόνα προσέλευσης ασθενών με σοβαρό πνευμονικό οίδημα.

## 1.5 Αιτιολογία-Παθοφυσιολογία

Τα πρόκλησης της ΚΑ είναι ποικίλεα και διαφοροποιούνται από γεωγραφικούς, κοινωνικούς και γονιδιακούς παράγοντες. Αίτια καρδιαγγειακής (δομική, μηχανική ή ηλεκτρική ανωμαλία) και μη προέλευσης συμβάλουν στην εκδήλωση της νόσου. (Πίνακας 3) [2].

Πίνακας 3. Αίτια πρόκλησης Καρδιακής Ανεπάρκειας.<sup>2</sup>

Νόσος Μυοκαρδίου	Διαταραχές φόρτισης	Αρρυθμίες
Ισχαιμική Καρδιοπάθεια <ul style="list-style-type: none"><li>Μυοκαρδιακή ουλή</li><li>Επικαρδιακή στεφανιαία νόσος</li><li>Μη φυσιολογική στεφανιαία μικροκυκλοφορία</li><li>Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία</li></ul>	Υπέρταση	Ταχυαρρυθμίες
Τοξική βλάβη <ul style="list-style-type: none"><li>Βαριά μέταλλα</li><li>Φάρμακα</li><li>Ακτινοβολία</li></ul>	Δομικά ελλείματα μυοκαρδίου και καρδιακών βαλβίδων	Βραδυαρρυθμίες
Ανοσολογική και φλεγμονώδης βλάβη	Νόσοι περικαρδίου και ενδομυοκάρδιου	
Μεταβολικά νοσήματα	Υπερφόρτιση όγκου	
Διηθήσεις	Καταστάσεις υπερδυναμικής κυκλοφορίας	
Γενικά νοσήματα		

Το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων παθοφυσιολογικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ μοριακών, ενδοκρινικών και βιοδυναμικών συστημάτων.

Στην εξέλιξη της νόσου παρατηρούνται περιφερικές μεταβολές των σκελετικών μυών (ελάττωση μυϊκής μάζας, δομής και μεταβολισμού) και εμφάνιση συμπτωμάτων κόπωσης, λήθαργου και μειωμένης ανοχής στην άσκηση.

Στην ΚΑ παρατηρείται προοδευτική μυοκαρδιακή βλάβη και ανεξάρτητα αιτίου, ενεργοποιούνται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί, οι οποίοι αρχικά περιορίζουν τη συμπτωματολογία, αλλά τελικά σε χρόνια δράση καταρρέουν [15].

Κοινό παθοφυσιολογικό και ιστολογικό εύρημα στην ΚΑ, αποτελεί η δομική καρδιακή αναδιαμόρφωση (cardiac remodeling), ώστε να προσαρμοστεί στις μηχανικές απαιτήσεις της ΚΑ, μεταβάλλοντας τη συνολική γεωμετρία και ιστολογική σύσταση της καρδίας, όπου διατείνεται ή υπερτρέφεται αποκτώντας σφαιρική μορφή [15].

## **1.6 Διάγνωση ΚΑΔΚΕ**

Στην πλειονότητα των ασθενών με ΚΑ συνυπάρχουν διαταραχές συστολικής και διαστολικής λειτουργία αλλά η διάγνωση αλλά και η θεραπεία της ΚΑμΚΕ, είναι καθορισμένη. Στον αντίποδα η διάγνωση είναι περίπλοκη και η θεραπεία ακαθόριστη στην ΚΑΔΚΕ.

Η διάγνωση της ΚΑΔΚΕ αποτελεί πρόκληση, καθώς το ΚΕ είναι διατηρημένο-φυσιολογικό και τα σημεία και συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να είναι μη ειδικά. Στην ΚΑΔΚΕ δεν παρατηρείται συχνά διατεταμένη ΑΚ, αλλά αυξημένο πάχος τοιχωμάτων ΑΚ ή/και αύξηση διαστάσεων αριστερού κόλπου (Left Atrial Volume-LAV), ένδειξη αυξημένων

πιέσεων πλήρωσης ΑΚ. Επιπρόσθετα διαπιστώνεται μειωμένη ικανότητας πλήρωσης, ενδοτικότητας η/και διατασιμότητας του μυοκαρδίου.

Προκειμένου να αυξηθεί η ειδικότητα διάγνωσης της ΚΑΔΚΕ, χρήζει υποστήριξης από αντικειμενικές μετρήσεις καρδιακής λειτουργίας στην ηρεμία ή κατά τη διάρκεια άσκησης. Ειδικότερα η διάγνωση της ΚΑΔΚΕ απαιτεί την παρουσία των παρακάτω προϋποθέσεων:

- Την παρουσία συμπτωμάτων η/και σημείων ΚΑ (Πίνακας 1)
- διατηρημένο ΚΕ ( $\geq 50\%$ ) (σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία ΚΕ: 40-49% θεωρείται ξεχωριστή κλινική οντότητα με τον όρο HFmrEF, ωστόσο πληθώρα κλινικών μελετών, καθώς και άλλες εταιρίες περιλαμβάνουν και το εύρος ΚΕ: 40-49% στην κατηγορία της ΚΑΔΚΕ) [16].
- Υψηλά επίπεδα Νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP $>35$ pg/ml ή/και NT-proBNP $>125$  pg/ml)
- Αντικειμενικές ενδείξεις επιπλέον καρδιακών λειτουργικών και δομικών μεταβολών συμβατών με ΚΑ
- Σε περίπτωση αβέβαιης διάγνωσης, ενδείκνυται δοκιμασία κοπώσεως ή επεμβατική μέτρηση των πιέσεων πλήρωσεως (αυξημένες πιέσεις πλήρωσεως επιβεβαιώνουν τη διάγνωση)

Επιπλέον, χαρακτηριστικές δομικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται με απεικονιστικές τεχνικές στην ΚΑΔΚΕ, θεωρούνται οι ακόλουθες:

- Όγκος αριστερού κόλπου (Left Atrial Volume Index) LAVI $>34$  ml/m<sup>2</sup>
- Μάζα αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Mass Index) LVMI $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> για τους άντρες και LVMI $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> για τις γυναίκες [17]

Ενώ Χαρακτηριστικές λειτουργικές αλλοιώσεις, θεωρούνται οι ακόλουθες [17]:

- E/e'  $\geq 13$
- Mean e' septal and lateral wall $<9$  cm/s

## 1.7 Υπερηχογραφικοί δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας στην ΚΑΔΚΕ.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα αποτελεί εύχρηστη εξέταση, απεικονίζοντας διάταση, υπερτροφία και διαστολική δυσλειτουργία (Πίνακας 4) [18].

Πίνακας 4. Φυσιολογικές και παθολογικές τιμές ηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας, φυλετική και ηλικιακή ταξινόμηση. <sup>18</sup>

Παράμετρος	Φυσιολογική διαστολική λειτουργία		Φυσιολογική διαστολική λειτουργία		Φυσιολογική διαστολική λειτουργία		Διαστολική λειτουργία		
	20-40 ετών Άντρες - Γυν.		40-60 ετών Άντρες - Γυν.		>60 ετών Άντρες - Γυν.		Τύπου παρατε- ταμένης χάλασης	Ψευδο- φυσ/κού τύπου	Περιορι- στικού τύπου
MV-inflow									
MV-E (m/s)	0.79±0.14	0.84±0.17	0.72±0.16	0.77±0.17	0.67±0.15	0.72±0.17			
MV-A (m/s)	0.50±0.13	0.51±0.12	0.61±0.15	0.63±0.14	0.73±0.16	0.76±0.16			
DecT (m/s)	179.8±46.4	176.7±40.1	186.6±52.8	188.2±39.8	217.5±69.7	201.5±55.7	>220	140-220	<140
E/A ratio (m/s)	1.69±0.52	1.72±0.52	1.22±0.31	1.26±0.43	0.96±0.27	0.99±0.31	<1.0	1.0-2.0	>2.0
Ivrt (m/s)							>110	60-100	<60
Tissue Doppler									
e' septal (cm/s)	11.9±2.7	12.3±2.3	9.8±2.6	9.7±2.5	7.3±2.2	7.9±2.3	<8	<8	<8
e' lateral (cm/s)	16.2±3.6	16.6±3.2	12.6±3.0	12.4±3.0	9.5±2.1	9.7±3.2	<10	<10	<10
e' mean sept-lat (cm/s)	14.0±2.9	14.5±2.4	11.2±2.4	11.1±2.5	8.5±1.9	8.8±2.6			
E/e' septal	6.9±1.7	6.9±1.6	7.8±2.4	8.2±2.2	9.8±3.0	9.7±2.6			
E/e' lateral	5.0±1.3	5.2±1.3	6.1±2.2	6.5±2.3	7.6±2.1	7.9±2.2			
E/e' mean sep-lat	5.8±1.4	5.9±1.3	6.7±2.1	7.2±2.0	8.4±2.2	8.6±2.2		≥13	≥13

Η εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας στην ΚαδΚΕ με υπερηχοκαρδιογραφία περιλαμβάνει τους εξής δείκτες:

α) Ταχύτητες της διαμιτροειδικής ροής με τη χρήση παλμικού Doppler. Από τις προκύπτουσες κυματομορφές, χρησιμοποιείται το έπαρμα της μέγιστης πρῶιμης διαμιτροειδικής ταχύτητας πλήρωσης (E) και το έπαρμα της ταχύτητας ροής κατά την κοιλιακή συστολή (A). Το έπαρμα E αντιπροσωπεύει την κλίση πίεσης μεταξύ αριστερού κόλπου και ΑΚ κατά την πρῶιμη διαστολική περίοδο και επηρεάζεται από το προφορτίο, τις διαταραχές της χάλασης και την ενδοτικότητα της ΑΚ. Το έπαρμα A αντιπροσωπεύει την κλίση πίεσης αριστερού κόλπου και ΑΚ στην ὀψιμη διαστολική περίοδο, που επηρεάζεται από την ενδοτικότητα της ΑΚ και τη συστολική λειτουργία του αριστερού κόλπου [19]

Για τον υπολογισμό της κυματομορφής της διαμιτροειδικής ροής με το παλμικό Doppler, χρησιμοποιείται η προβολή της τομής των τεσσάρων κοιλοτήτων στο υπερηχογραφικό παράθυρο, με τοποθέτηση του δείγματος ὄγκου 1-3 mm απόσταση και μεταξύ των γλωχίνων της μιτροειδούς βαλβίδας [19]

β) Ο χρόνος επιβράδυνσης της πρῶιμης διαμιτροειδικής ροής E (DT): ορίζεται ως το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της κορυφής του επάρματος E και του σημείου ὅπου η επιβράδυνση της ροής παύει να υπάρχει και μηδενίζεται. Σχετίζεται με τον απαραίτητο χρόνο προκειμένου να εξισωθούν οι πιέσεις μεταξύ αριστερού κόλπου (Ακ) και ΑΚ, ενώ επηρεάζεται από τη χάλαση, τις διαστολικές πιέσεις μετά το άνοιγμα της μιτροειδούς βαλβίδας και από την ενδοτικότητα της ΑΚ [19].

γ) Ο χρόνος ισογκωτικής χάλασης (IVRT) ορίζεται ως το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας μέχρι τη διάνοιξη της μιτροειδούς. Η μέτρηση του πραγματοποιείται με ταυτόχρονη καταγραφή της ροής στο χώρο εξόδου της ΑΚ και του σήματος της διαμιτροειδικής ροής. Η εν λόγω μέτρηση απαιτεί το υπερηχογραφικό παράθυρο της κορυφαίας τομής των πέντε κοιλοτήτων με τοποθέτηση του

δείγματος 3-5 mm, σε ενδιάμεση θέση μεταξύ αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας. Ο IVRT επηρεάζεται από τη χάλαση της ΑΚ, το προφορτίο και το μεταφορτίο [19].

δ) Η χάλαση και η πλήρωση της ΑΚ δύναται να εκτιμηθούν με το Ιστικό Doppler (TDI) στο διαμιτροειδικό δακτύλιο (τοποθετημένο στις άκρες των γλωχίνων της μιτροειδούς) [15].

Το παλμικό TDI αποτελεί άμεση καταγραφή των ταχυτήτων της καρδιακής κίνησης και παραμένει ανεξάρτητο από προφορτίο, αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα, ενώ επιτρέπει την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση της συνολικής τμηματικής διαστολικής λειτουργίας της ΑΚ [20].

Για την καταγραφή του παλμικού TDI χρησιμοποιούνται οι κορυφαίες τομές, ώστε να καταγραφούν οι ταχύτητες κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου, με το δείγμα όγκου να τοποθετείται στο ίδιο επίπεδο ή 1cm εντός της διαφραγματικής και της πλάγιας θέσης του μιτροειδικού δακτυλίου. Η κυματομορφή που προκύπτει περιλαμβάνει το κύμα της συστολικής ταχύτητας ( $s'$ ) και τα κύματα της πρώιμης ( $E'$  ή  $e'$ ) και της όψιμης ( $A'$  ή  $a'$ ) διαστολικής ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου [19].

Επιπλέον παράμετροι που προκύπτουν είναι ο λόγος πρώιμης προς όψιμη διαστολική ταχύτητα ( $e'/a'$ ) και ο λόγος του κύματος  $E$  της διαμιτροειδικής ροής με το παλμικό Doppler προς το κύμα  $e'$  του TDI ( $E/e'$ ) [19].

Η ταχύτητα του κύματος  $e'$  εξαρτάται από τη χάλαση της ΑΚ, το προφορτίο, τη συστολική λειτουργία και την πίεση στην ΑΚ. Αναφορικά με το προφορτίο η επίδραση του είναι ελάχιστη στην ταχύτητα  $e'$  επί διαταραχής της χάλασης, ενώ σε φυσιολογική ή επαυξημένη χάλαση η αύξηση του προφορτίου προκαλεί αύξηση της ταχύτητας  $e'$  [21]. Συνεπώς σε ασθενείς με καρδιακή νόσο η ταχύτητα  $e'$  δύναται να χρησιμοποιηθεί, ώστε να διορθώσει την επίδραση της χάλασης της ΑΚ στην ταχύτητα της διαμιτροειδικής ροής και ο λόγος  $E/e'$  δύναται να εφαρμοστεί για την πρόβλεψη των πιέσεων πληρώσεως [22].

Η ταχύτητα του κύματος α' εξαρτάται από την κοιλιακή συστολή του αριστερού κόλπου και την τελοδιαστολική πίεση της ΑΚ. Σε φλεβοκομβικό ρυθμό, αύξηση των τελοδιαστολικών πιέσεων της ΑΚ προκαλεί μείωση της ταχύτητας του α' [22].

Το διαφραγματικό e' είναι συνήθως μικρότερο από το πλάγιο και ο λόγος E/e' από τις ταχύτητες της διαφραγματικής θέσης είναι συνήθως μεγαλύτερος από εκείνον της πλάγιας. Οπότε λόγος E/e' <8 (για τη διαφραγματική, πλάγια θέση ή για το μέσο όρο) συνήθως σχετίζεται με φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ, ενώ λόγος >15 για τη διαφραγματική ή >12 για την πλάγια θέση ή >13 για το μέσο όρο σχετίζεται με αυξημένες [23]. Για ενδιάμεσες τιμές ο λόγος E/e' δεν είναι χρήσιμος στην εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης και πρέπει να προσδιοριστούν επιπλέον παράμετροι.

Πίνακας 5. Ταξινόμηση διαστολικής δυσλειτουργίας με βάση υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα από το ιστικό Doppler (TDI).<sup>24</sup>

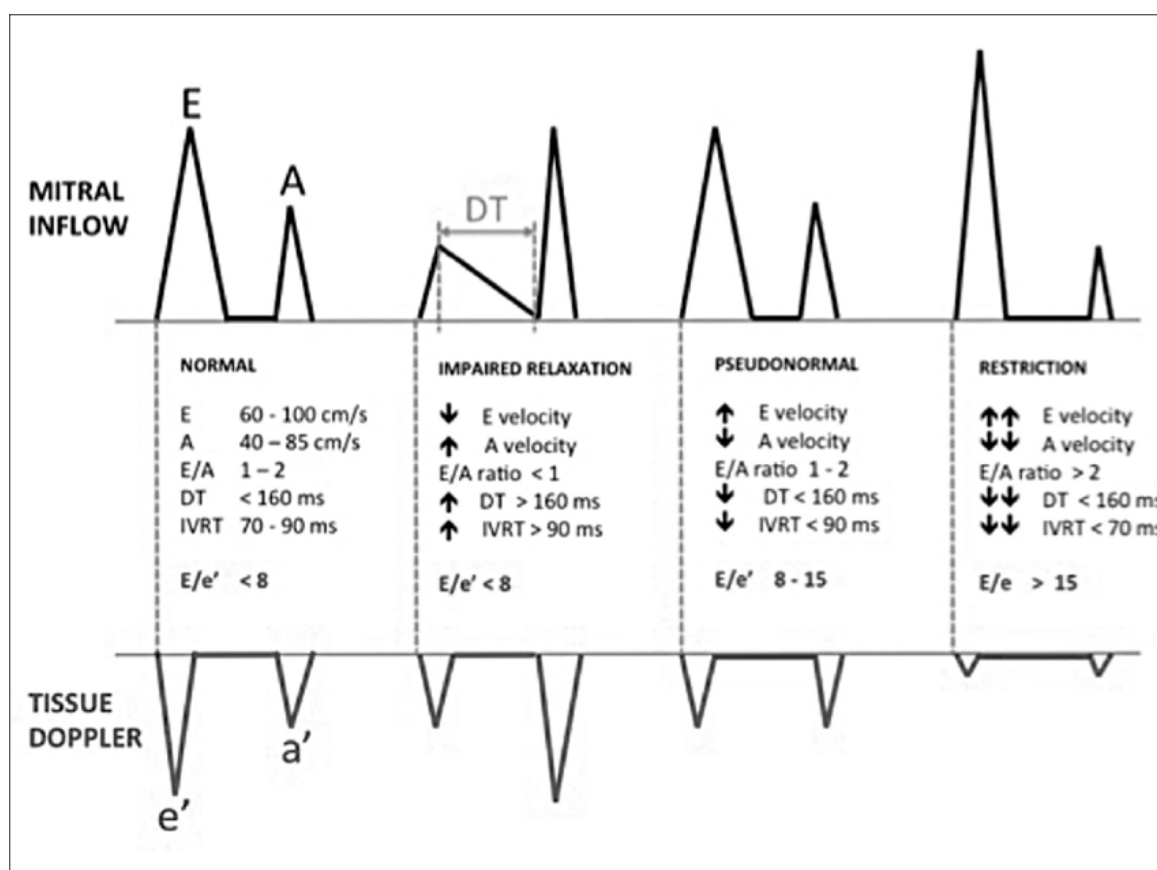
	<b>Φυσιολογική</b>	<b>Ήπια</b> (Διαταραχή Χάλασης)	<b>Μέτρια</b> (Ψευδοφυσιολογική)	<b>Σοβαρή</b> (Αναστρέψιμη περιοριστική)	<b>Σοβαρή</b> (μη αναστρέψιμη περιοριστική)
<b>Χάλαση ΑΚ</b>	Φυσιολογική	↓	↓	↓	↓
<b>Πίεση Ακ</b>	Φυσιολογική	Φυσιολογική	↑	↑↑	↑↑↑
<b>E/A</b>	≥0,8	<0,8	0,8-2	≥2	≥2
<b>DT (ms)</b>	<240	>240	160-200	<160	<160
<b>ΔE/A Valsalva</b>	<0,5	<0,5	≥0,5	≥0,5	<0,5
<b>IVRT(ms)</b>	70-90	>90	<90	<70	<70
<b>e' διαφραγματικό (cm/s)</b>	≥8	<8	<8	<8	<8
<b>e' πλάγιο (cm/s)</b>	≥10	<10	<10	<10	<10
<b>E/e' διαφραγματικό</b>	<8	<8	≥8-14	≥15	≥15
<b>E/e' πλάγιο</b>	<8	<8	≥8-11	≥12	≥12
<b>E/e' μέσος όρος</b>	<8	<8	≥8-12	≥13	≥13
<b>S/D</b>	>1	>1	<1	<1	<1
<b>PVA (cm/s)</b>	<30	<30	>35	>35	>35
<b>PV A-A (ms)</b>	<30	<30	≥30	≥30	≥30

**Σημείωση:** ΑΚ: αριστερή κοιλία, Ακ: αριστερός κόλπος, DT: χρόνος επιβράδυνσης πτώσης διαστολικής ροής, IVRT: χρόνος ισογκωτικής χάλασης, S/D: λόγος συστολικής προς διαστολικής ταχύτητας ροής πνευμονικών φλεβών, PVA: ταχύτητα ανάστροφου διαστολικού κύματος Α ροής πνευμονικών φλεβών, PVA-A: χρονική διαφορά διάρκειας ανάστροφου Α ροής πνευμονικών φλεβών και Α διαμιτροειδικής ροής



## 1.8 Τύποι διαστολικής δυσλειτουργίας στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η μορφή της κυματομορφής της διαμτροειδικής ροής αναγνωρίζει την διαστολική δυσλειτουργία και αποτυπώνει τη βαρύτητά της (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Στάδια εξέλιξης της διαστολικής δυσλειτουργίας, με βάση την κυματομορφή της διαμτροειδικής ροής. <sup>24</sup>

Τύπος I: πρώιμη ή ήπια διαστολική δυσλειτουργία. Επιβράδυνση χάλασης της ΑΚ, απουσία αυξημένων πιέσεων του αριστερού κόλπου με αποτέλεσμα η κλίση πίεσης Ακ-ΑΚ κατά την πρώιμη διαστολική περίοδο να μειώνεται (υπερηχογραφικά απεικονίζεται ως μειωμένη ταχύτητα του κύματος E με αύξηση του κύματος A, οπότε και με μειωμένο λόγο E/A (<0.8-1). Ο DT και ο IVRT παρατείνονται (DT>240 ms, IVRT>90ms), διότι

καθυστερεί η πτώση πίεσης της ΑΚ και αυτή η μορφή πλήρωσης αναφέρεται ως διαταραχή χάλασης [19].

Τύπος II: Με την εξέλιξη της διαστολικής δυσλειτουργίας και τη συνεχόμενη μείωση της ενδοτικότητας της ΑΚ, η πίεση του Ακ αυξάνεται, οπότε και ανακάμπτει η πρώιμη κλίση πίεσης Ακ-ΑΚ, με αποτέλεσμα την ψευδοφυσιολογικοποίηση της μορφής της κυματομορφής της διαμιτροειδικής ροής. Για τη διαφορική διάγνωση από τη φυσιολογική, χρησιμοποιούνται τεχνικές μείωσης του προφορτίου, όπως η δοκιμασία Valsava (κατά τη δοκιμασία Valsava στην ψευδοφυσιολογική μορφή πλήρωσης, η προκαλούμενη με τη δοκιμασία μείωση της πίεσης του Ακ θα αποκαλύψει την υποκείμενη διαταραχή της διαστολικής δυσλειτουργίας με την καταγραφή μορφολογίας τύπου διαταραχής της χάλασης, αντίθετα στην φυσιολογική καρδιά οι ταχύτητες E και A μειώνονται αντίστοιχα, οπότε ο λόγος E/A θα παραμείνει σταθερός). Κριτήρια για την ψευδοφυσιολογική μορφή της πλήρωσης αποτελούν ο λόγος  $E/A < 1$  κατά τη δοκιμασία Valsava ή μια απόλυτη μείωση του λόγου  $> 0.5$  ή μια αύξηση της ταχύτητας του A [19].

Τύπος III: Στη σοβαρού βαθμού διαστολική δυσλειτουργία η πίεση του Ακ παρουσιάζεται ιδιαίτερα αυξημένη, οπότε ο τύπος της διαστολικής πλήρωσης που ονομάζεται περιοριστικός, χαρακτηρίζεται από λόγο  $E/A > 2$  και μικρούς DT ( $DT < 160ms$ ) και IVRT ( $IVRT < 70ms$ ) [19].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>. Εργοσπιρομετρία

### 2.1 Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως

#### 2.1.1 Ορισμός

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ), ορίζεται ως η δυναμική μη επεμβατική διαδικασία, που επιτρέπει την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών, μελετώντας την απόκριση εμπλεκόμενων συστημάτων (αναπνευστικού, καρδιαγγειακού, αιμοποιητικού, μικροκυκλοφορίας και μυοσκελετικού) στην έντονη άσκηση, αξιοποιώντας δεδομένα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και μεταβολικών μετρήσεων. Αποτελεί δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής ικανότητας, αφού αντανακλά το σύνολο του συστήματος μεταφοράς οξυγόνου (με αφετηρία τους πνεύμονες και κατάληξη στους σκελετικούς μύες) [25].

Η ΚΑΔΚ βασίζεται στην εκτέλεση έργου από τον δοκιμαζόμενο, που αυξάνει προοδευτικά σε μια ελεγχόμενη σωματική άσκηση διάρκειας 8-12 λεπτών και αποτελεί εξέταση εκλογής (gold standard) για την εκτίμηση της αερόβιας ικανότητας ασθενών με πνευμονολογικές και καρδιολογικές παθήσεις. Θεωρείται πλήρης όταν η άσκηση προσεγγίζει την εξάντληση, προσφέροντας εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας, της βαρύτητας και της εξέλιξης της νόσου και αντιπροσωπεύει την ανεπάρκεια ενός οργανικού συστήματος, εκδηλωμένου κάτω από συνθήκες έντασης (stress) [26].

#### 2.1.2 Βασικές παράμετροι ΚΑΔΚ [26]

Οι βασικές παράμετροι που μετρούνται, είναι οι ακόλουθες:

- η κατανάλωση οξυγόνου ( $VO_2$ )
- η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα ( $VCO_2$ )
- ο κατά λεπτόν αναπνεόμενος όγκος αέρα (VE)
- η καρδιακή συχνότητα (HR) και η αρτηριακή πίεση
- ο κορεσμός αιμοσφαιρινής του αρτηριακού αίματος σε  $O_2$  ( $SpO_2$ )
- Από τις παραπάνω υπολογίζονται έμμεσα πρόσθετες παράμετροι

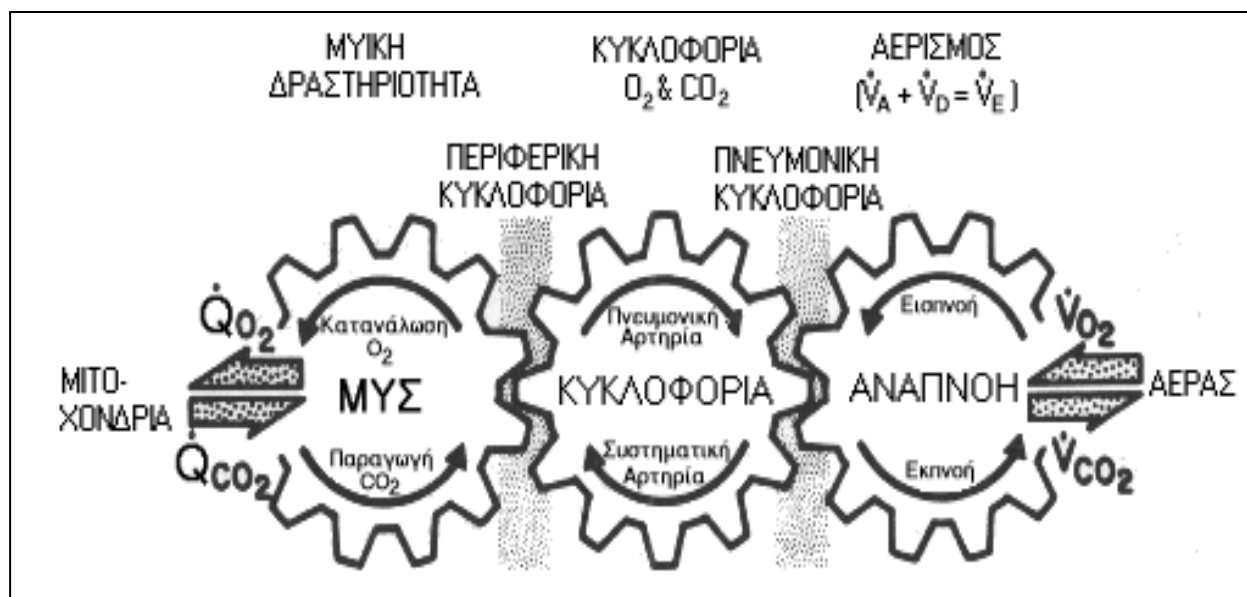
Για να θεωρείται μία δοκιμασία κοπώσεως πλήρης, πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής:

- Μέτρηση μεταβολικών παραγόντων κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση (κατανάλωση οξυγόνου, αποβολή διοξειδίου του άνθρακος κ.τ.λ.)
- Οξυμετρία πριν, μετά και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας
- Έλεγχο αναπνευστικών μυών (μέγιστη εισπνευστική πίεση, μέγιστη εκπνευστική πίεση), (προαιρετικά)
- Σπιρομέτρηση πριν την δοκιμασία, ενώ μετά το πέρας της κόπωσης κρίνεται προαιρετική
- Αξιολόγηση της καμπύλης ροής όγκου κατά την ΚΑΔΚ
- Αέρια αίματος (προαιρετικά)
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν, κατά τη διάρκεια αλλά και μετά τον τερματισμό της δοκιμασίας

### 2.1.3 ΚΑΔΚ και οργανικά συστήματα

Στο σχήμα 2, αποτυπώνεται η αλυσίδα των συστημάτων που συμμετέχουν στην ανταλλαγή των αερίων κατά την άσκηση και που μπορούν έμμεσα να αξιολογηθούν από την ΚΑΔΚ.

Σχήμα 2. Παθοφυσιολογικές διαταραχές σχετιζόμενες με παραμέτρους ΚΑΔΚ.



(Από Νανάς Σ. Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως & Προγράμματα

Καρδιοαναπνευστικής Αποκατάστασης. Εκδόσεις Σταμούλη 2006/ Τροποποιημένο από

Wasserman K et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation, 2005; Fourth Edition)

Στο μυ:

- ↓ επιφάνειας ακρολοφιών
- ↓ όγκου
- ατροφία μυϊκών ινών
- ↓ ινών τύπου I
- ↑ ινών τύπου II
- ↓ οξειδωτικών ενζύμων
- ↓ αριθμού τριχοειδών/μυϊκή ίνα

Στην κυκλοφορία:

- αγγειακή δυσλειτουργία
- ανακατανομή όγκου αίματος
- ↓ καρδιακής παροχής
- Διαστολική/συστολική δυσλειτουργία
- ↓ κλάσματος εξωθήσεως

Στην αναπνοή:

- ↑ PCWP
- Πνευμονική υπέρταση
- ↓ FVC
- ↑ αντίστασης αεραγωγών
- ↑ αναπνευστικής συχνότητας
- ↓ ενδοτικότητας (C)
- Διαταραχή αναπνευστικών μυών
- ↑  $V_D/V_T$  κατά την άσκηση
- Διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης

#### **2.1.4 Μέσα διενέργειας δοκιμασίας κόπωσης [27,28]:**

Η δοκιμασία κοπώσεως δύναται να διενεργηθεί με:

- α) κυκλοεργόμετρο ή εργομετρικό ποδήλατο
- β) κυλιόμενο τάπητα

α) Το κυκλοεργόμετρο είναι ένα είδος ποδηλάτου στο οποίο υπάρχει μια ορισμένη αντίσταση κατά την περιστροφή των πεταλιών, την οποία για να υπερνικήσει ο εξεταζόμενος, ώστε παράγει έργο το οποίο καταγράφεται.

β) Ο κυλιόμενος τάπητας αποτελείται από ένα ηλεκτρομαγνητικό κινούμενο τάπητα, στον οποίο αυξάνεται συνεχώς η ένταση της άσκησης μέσα από

συνδυασμό αύξησης της ταχύτητας κίνησης του και αύξησης του βαθμού της κλίσης.

### **2.1.5 Πρωτόκολλα δοκιμασίας κόπωσης [27,28]**

α) Πρωτόκολλα προοδευτικής αύξησης του έργου κατά στάδια με κυκλοεργόμετρο (step). Η αύξηση του έργου είναι σταδιακή και επιτυγχάνεται με αύξηση της αντίστασης των πηδαλίων του ποδηλάτου, μέχρι ο εξεταζόμενος να φθάσει στον μέγιστο βαθμό κοπώσεως. Η αύξηση του έργου κυμαίνεται από 5 έως 25 Watt/min.

β) Πρωτόκολλα προοδευτικής, σταδιακής αύξησης του έργου με κυκλοεργόμετρο (ramp). Το έργο και σε αυτά τα πρωτόκολλα αυξάνεται κάθε 1-2 δευτερόλεπτα.

γ) Πρωτόκολλα προοδευτικής αύξησης έργου σε κυλιόμενο τάπητα. Η δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα επιτρέπει την άσκηση μεγάλων μυϊκών ομάδων σε τέτοιο βαθμό, ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί η λειτουργική ικανότητα του κυκλοφορικού συστήματος να υποστηρίξει τις ενεργειακές απαιτήσεις της άσκησης. Μειονέκτημα αποτελεί η αδυναμία ακριβούς εκτίμησης του έργου κατά την άσκηση. Το πρωτόκολλο Bruce, που χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση ασθενών με στεφανιαία νόσο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πλειοψηφία των εξεταζόμενων. Παρόλα αυτά εξαιτίας του υψηλού έργου που απαιτείται μέχρι το πρώτο στάδιο (5 METS) το οποίο μπορεί να μην είναι εφικτό σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή καρδιακή και/ή πνευμονική νόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το πρωτόκολλο Naughton, όπου το αρχικό έργο που απαιτείται είναι λιγότερο από (2METS).

δ) Πρωτόκολλα προοδευτικού έργου (υπομέγιστη δοκιμασία). Η κόπωση πραγματοποιείται σε σταθερά επίπεδα έργου που προσεγγίζουν τις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς (π.χ. 3mρη σε κυλιόμενο τάπητα

ή 50 Watt σε κυκλοεργόμετρο) για τουλάχιστον έξι λεπτά. Μία άλλη μορφή υπομέγιστης δοκιμασίας είναι η κόπωση στο 70% του μεγίστου έργου για 6-8 λεπτά. Δύναται κατά την εφαρμογή τους να μελετηθεί η κινητική του οξυγόνου και παρουσιάζει κυρίως ερευνητικό ενδιαφέρον και στην εκτίμηση αποτελεσμάτων διαφόρων θεραπειών.

### **2.1.6 Προετοιμασία του ασθενούς πριν την ΚΑΔΚ [26,31]**

- Λήψη ιατρικού ιστορικού
  - Καταγραφή δημογραφικών και σωματομετρικών δεδομένων
  - Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, MVV).
  - Διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων (προαιρετικά)
- Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης.
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας.
  - Μέτρηση ο κορεσμός αιμοσφαιρινής του αρτηριακού αίματος σε O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>)
- πρόσφατη εξέταση αίματος και καθορισμός των επιπέδων των ηλεκτρολυτών
- έλεγχος των αναπνευστικών μυών με μέτρηση της μέγιστης εισπνευστικής και εκπνευστικής πίεσης και έλεγχος της διαχυτικής ικανότητας πνευμόνων (DLCO), (προαιρετικά)

### **2.1.7 Αντενδείξεις ΚΑΔΚ [29,30]**

Απόλυτες αντενδείξεις

- Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (3-5 ημέρες), ασταθής στηθάγχη
- Ιστορικό συγκοπτικού επεισοδίου
- Μη ελεγχόμενη αρρυθμία που προκαλεί συμπτώματα ή αιμοδυναμική αστάθεια
- Ενεργός ενδοκαρδίτιδα, οξεία περικαρδίτιδα, οξεία μυοκαρδίτιδα
- Υποψία διαχωριστικού ανeurύσματος
- Πνευμονικό οίδημα



- Οξεία πνευμονική εμβολή ή έμφρακτο
- Σοβαρή συμπτωματική αορτική στένωση
- Αρρυθμιστη καρδιακή ανεπάρκεια (μη σταθερή κατάσταση)
- Αρρυθμιστο βρογχικό άσθμα
- Αναπνευστική ανεπάρκεια ( $PaO_2 < 45$  mm Hg,  $PaCO_2 > 70$  mm Hg,  $SpO_2 < 85\%$ )
- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση κάτω άκρων
- Οποιοδήποτε οξύ μη καρδιοαναπνευστικό αίτιο που ίσως επιβαρυνθεί στη άσκηση (λοίμωξη, θυρεοτοξίκωση, ΟΝΑ)
- διανοητική καθυστέρηση

#### Σχετικές αντενδείξεις [29,30]

- Στένωση αριστερής κύριας στεφανιαίας αρτηρίας, νόσος στελέχους
- Σοβαρή στενωτική βαλβιδοπάθεια
- Σοβαρή αρτηριακή υπέρταση στην ηρεμία ( $> 200$ mmHg συστολική,  $> 120$ mmHg διαστολική) χωρίς αγωγή
- Ταχυαρρυθμία, βραδυαρρυθμία
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια υψηλού κινδύνου
- Τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός
- Προχωρημένη ή επιπλεγμένη κύηση
- Ορθοπεδικές ή νευρολογικές διαταραχές που επηρεάζουν την ικανότητα του ασθενή για άσκηση

## **2.2 Παράμετροι καρδιοαναπνευστικής κόπωσης**

### **2.2.1 Πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_2$ )**

Ο όρος πρόσληψη οξυγόνου περιγράφει τον όγκο του οξυγόνου που προσλαμβάνουν οι περιφερικοί ιστοί από την αρτηριακή κυκλοφορία κάθε λεπτό και καθορίζει τη φυσική ικανότητα ενός ατόμου να εκτελεί άσκηση ικανοποιητικής διάρκειας και έντασης.

Ως μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_{2max}$ ) καλείται ο ανώτατος όγκος οξυγόνου, που προσλαμβάνεται ανά λεπτό από την αρτηριακή κυκλοφορία κατά τη διάρκεια μέγιστης σωματικής προσπάθειας. Ως  $VO_{2peak}$  ορίζεται ο μέσος όρος της κατανάλωσης οξυγόνου στα τελευταία 20 δευτερόλεπτα της άσκησης. Η  $VO_{2max}$  επιτυγχάνεται όταν η κατανάλωση οξυγόνου φτάσει ένα επίπεδο (plateau) και δεν αυξάνει περαιτέρω παρά την αύξηση έργου. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις ασθενών με καρδιαγγειακά ή αναπνευστικά νοσήματα, δεν μπορεί να επιτευχθεί plateau, διότι προηγείται η εμφάνιση περιοριστικού συμπτώματος (δύσπνοια ή μυϊκή κόπωση). Για τον λόγο αυτό στην καθημερινή κλινική πρακτική συνήθως χρησιμοποιείται η  $VO_{2peak}$  [31,32].

Η  $VO_{2peak}$  να παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση, πρόγνωση, εξέλιξη και την θεραπεία καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπρόσθετα, δύναται να συμβάλλει στο σχεδιασμό εξατομικευμένου πρωτοκόλλου καρδιακής αποκατάστασης (ένταση άσκησης, διάρκεια, τύπος κ.ά.) Για μία αντικειμενικότερη αξιολόγηση, καθώς το  $VO_{2peak}$  επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο και το βάρος σώματος, είθισται να χρησιμοποιείται η ποσοστιαία επιτευχθείσα κατανάλωση οξυγόνου ως προς την προβλεπόμενη τιμή της  $VO_{2peak}$  (ποσοστιαία προβλεπόμενη  $VO_{2peak}$ ). Τιμές άνω του 50% σχετίζονται με καλή βραχυπρόθεσμη πρόγνωση [33]. Ακόμη ως αντικειμενικός δείκτης με καλή επαναληψιμότητα και ευαισθησία, αποτελεί κριτήριο υποψηφιότητας ασθενών σε μεταμόσχευση καρδιάς όταν το  $VO_{2peak} < 14$  ml/kg/min [34].

Έχει προταθεί η κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της νόσου ασθενών με ΧΚΑ σύμφωνα με τον Weber σύμφωνα με τον πίνακα 6:

Πίνακας 6. Κατηγοριοποίηση της σοβαρότητας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με τον Weber.<sup>33</sup>

Κατηγορία	Βαρύτητα	VO <sub>2</sub> peak	VO <sub>2</sub> AT	CI
A	Καθόλου έως ήπια	>20	>14	>8
B	Ήπια έως μέτρια	16-20	11-14	6-8
C	Μέτρια έως βαριά	10-15	8-11	4-6
D	Βαριά	6-9	5-8	2-4
E	Πολύ βαριά	<6		

### 2.2.2 Αναερόβιος ουδός-Anaerobic Threshold (AT)

Ορίζεται ως η ποσότητα οξυγόνου που καταναλώνει ο οργανισμός κατά την άσκηση, πριν αρχίσει η συγκέντρωση προσθετικά, γαλακτικού οξέος. Η κατανάλωση οξυγόνου στο επίπεδο του αναερόβιου ουδού, χρησιμοποιείται ευρέως στην εκτίμηση της ικανότητας των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ΧΚΑ.

Αντιστοιχεί σ' εκείνη την ένταση της μυϊκής προσπάθειας, όπου ενεργοποιείται η αναερόβιος γλυκόλυση και με την έννοια αυτή μπορεί να θεωρηθεί ως στροφή στην μεταβολική οδό παραγωγής ενέργειας[35]. Συμπερασματικά αντικατοπτρίζει μία καμπή του ενεργειακού μεταβολισμού, σηματοδοτώντας την αυξημένη συμμετοχή του αναερόβιου μεταβολισμού για την παραγωγή ενέργειας [31,36].

Σε ασθενείς με ΚΑ εμφανίζεται νωρίτερα και ως παθολογικός θεωρείται σε επίπεδα κατανάλωσης οξυγόνου <40% του αναμενομένου

$VO_2$ peak. Για τον αναίμακτο προσδιορισμό του αναερόβιου οδού ο Wasserman προτείνει ως πιο αξιόπιστο τρόπο υπολογισμού της  $VO_2AT$ , τη μέθοδο V-slope (διάγραμμα  $VO_2-VCO_2$ ), κατά την οποία παρατηρείται επιταχυνόμενος ρυθμός αποβολής του διοξειδίου του άνθρακα σε σχέση με την πρόσληψη οξυγόνου. Επίσης, για την επιβεβαίωση της αντικειμενικότητας της μέτρησης χρησιμοποιούνται τα λεγόμενα «διπλά κριτήρια», στα οποία περιγράφονται τα διαγράμματα  $P_{ET}O_2$  και  $P_{ET}CO_2$  και  $VO_2$  με  $VCO_2$ . Ο αερόβιος ουδός αντιστοιχεί στο σημείο όπου η  $P_{ET}O_2$  και η  $VO_2$  αυξάνουν, ενώ η  $P_{ET}CO_2$  και  $VCO_2$  παραμένουν σταθερά [37,26].

### **2.2.3 Αποβολή διοξειδίου του άνθρακα ( $VCO_2$ )**

Το διοξείδιο του άνθρακα αποτελεί τον αναπνευστικό παράγοντα της οξεοβασικής ισορροπίας και το κύριο τελικό προϊόν του μεταβολισμού. Η συνεχώς αυξανόμενη συμμετοχή του αναερόβιου μεταβολισμού, όσο η ένταση της άσκησης αυξάνει, καταρχήν παρέχει κάποια μικρά ενεργειακά αποθέματα στον εξεταζόμενο, ώστε να συνεχίσει λίγο ακόμα, τελικά όμως οδηγεί σε αυξανόμενη παραγωγή γαλακτικού, κατανάλωση διπτανθρακικών και μεταβολική οξέωση. Το επίπεδο της  $VO_2$  στο οποίο αρχίζει να εμφανίζεται η αναεροβίωση, καλείται αναερόβιος ουδός. Αντιστοιχεί στο σημείο όπου η  $CO_2$  αυξάνεται με ταχύτερο ρυθμό από ότι η πρόσληψη και ο αερισμός αυξάνει με ταχύτερο ρυθμό απ' ότι προηγουμένως, δεδομένου ότι πρέπει να αντισταθμιστεί η μεταβολική οξέωση [38].

### **2.2.4 Κλίση αναπνευστικού ισοδυνάμου διοξειδίου του άνθρακα ( $VE/VCO_2$ slope)**

Το αναπνευστικό ισοδύναμο του  $CO_2$  είναι δείκτης της ομοιογένειας και επάρκειας του αερισμού, αντιπροσωπεύοντας την αναπνευστική απόκριση στην κόπωση. Η κλίση αυτής της καμπύλης (κλίση  $VE/VCO_2$ ) εκφράζει τον αερισμό που απαιτείται να πραγματοποιήσει ο ασθενής

προκειμένου να αποβληθεί 1 λίτρο CO<sub>2</sub>, με φυσιολογικές τιμές περίπου στο 25, ενώ τιμές >34 δηλώνουν κακή πρόγνωση. Τιμές υψηλότερες μπορεί να οφείλονται είτε σε αυξημένο νεκρό χώρο, λόγω διαταραχής της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης (και συνοδεύεται από παθολογική απάντηση του V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> και αυξημένη PaCO<sub>2</sub>) είτε σε κυψελιδικό υπεραερισμό, λόγω αυξημένης ώσης του αναπνευστικού κέντρου, αυξημένης δραστηριότητας των μηχανοποδοχέων και υποξαιμίας. Η τιμή της κλίσης του VE/VCO<sub>2</sub> > 34 έχει αναδειχτεί ως σημαντικό δείκτης βαρύτητας της ΧΚΑ και προγνωστικός δείκτης επιβίωσης. Επίσης η κλίση VE/VCO<sub>2</sub> έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία από την VO<sub>2</sub>peak [39,26].

### **2.2.5 Πηλίκo ανταλλαγής αερίων (Respiratory Exchange Ratio, RER)**

Το αναπνευστικό πηλίκo είναι ο λόγος VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>, δηλαδή η μεταβολική παραγωγή του διοξειδίου του άνθρακος προς το οξυγόνο που καταναλώνεται από τους ιστούς κατά τις μεταβολικές τους δραστηριότητες. Το RER ανάλογα με τις μεταβολιζόμενες ουσίες, κυμαίνεται μεταξύ 0.7, 0.8 και 1.0, για μεταβολισμό λιπών, πρωτεϊνών και υδατανθράκων, αντίστοιχα. Αντανακλά την πραγματική ανταλλαγή από το μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών και είναι έγκυρη κάτω από συνθήκες ηρεμίας μέχρι και μέτριας έντασης άσκηση σταθερού ρυθμού

Τιμές >1-1,15 οφείλονται σε αναερόβιο μεταβολισμό και χρησιμοποιείται μεταξύ άλλων ως κριτήριο επίτευξης μίας μέγιστης ΚΑΔΚ. Η αναλογία ανταλλαγής αερίων αυξάνεται κατά την διάρκεια της άσκησης εξαιτίας του ρυθμιστικού γαλακτικού οξέως ή του υπεραερισμού. Ο όρος «αναλογία ανταλλαγής αερίων» συνήθως μετριέται με την ανταλλαγή αερίων στο στόμα και σε μια πραγματικά σταθερή κατάσταση, το αίμα και τα συστήματα μεταφοράς αερίων συμβαδίζουν με τον μεταβολισμό των ιστών. Έτσι, η αναλογία ανταλλαγής αερίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης των μεταβολικών γεγονότων. Το πηλίκo του παραγομένου CO<sub>2</sub> προς το O<sub>2</sub> που καταναλώνεται για την οξείδωση αποκλειστικά θρεπτικών ουσιών αναφέρεται ως αναπνευστικό πηλίκo, (respiratory quotient, RQ). Σε μικτή

δίαιτα το RQ ισούται με 0,8. Όσο περισσότεροι υδατάνθρακες μεταβολίζονται, τόσο το RQ πλησιάζει το 1. Η κατανάλωση αποκλειστικά λίπους ελαττώνει το RQ στο 0,7. Το RQ δεν είναι πάντα ίσο με το συντελεστή της αναπνευστικής ανταλλαγής (respiratory exchange ratio). Όταν ένα άτομο υπεραερίζει ή παρουσιάζει μεταβολική αλκάλωση, η  $VCO_2$  προέρχεται από δύο πηγές: από το μεταβολισμό θρεπτικών ουσιών και από τη διάσπαση των  $HCO_2$ . Στις περιπτώσεις αυτές το R θα είναι μεγαλύτερο από το RQ [26,40].

### **2.2.6 Οξυγόνο Παλμού ( $VO_2/HR$ )**

Ορίζεται ως η ποσότητα του οξυγόνου που προσλαμβάνεται από την πνευμονική κυκλοφορία ανά καρδιακό παλμό. Υπολογίζεται διαιρώντας την πρόσληψη οξυγόνου με την καρδιακή συχνότητα την ίδια χρονική περίοδο ( $VO_2/HR$ ) και εκφράζει το ποσό του οξυγόνου που εξάγεται σε κάθε καρδιακό παλμό.

Μετριέται σε μονάδα ml  $O_2$ /ώση. Ο όρος προέρχεται από την εξίσωση Fick, ως γινόμενο του όγκου παλμού(SV) και της αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου  $C(a-v)O_2$  αρτηριακού και μικτού φλεβικού αίματος.

Ενώ φυσιολογικά ο  $VO_2/HR$  μειώνεται σταδιακά με την διακοπή της άσκησης, σε ασθενείς με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια και επαγόμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία αυξάνεται. Αυτή η παράδοξη απόκριση οφείλεται στο γεγονός ότι το μεταφορτίο μειώνεται απότομα με την διακοπή της άσκησης λόγω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης. Αυτό επιτρέπει την βελτίωση του κλάσματος εξώθησης και του όγκου παλμού. Η αύξηση του τελευταίου επιτρέπει την ταχύτερη μεταφορά του τριχοειδικού αίματος μέσω των πνευμόνων κατά τη διάρκεια του καρδιακού παλμού, απορροφώντας μεγαλύτερη ποσότητα οξυγόνου. Φυσιολογικά, στο τέλος της μέγιστης άσκησης πρέπει να έχει φτάσει σε τιμή plateau, που να αντιστοιχεί >80% της προβλεπόμενης τιμής [41].

### **2.2.7 Κλίση καρδιαγγειακής απάντησης (HR/VO<sub>2</sub>)**

Ιδιαίτερα σημαίνοντα ρόλο παρουσιάζει ο αριθμητικός λόγος της σχέσης της καρδιακής συχνότητας προς τη VO<sub>2</sub> και εκφράζεται με την κλίση της καμπύλης που δημιουργείται μεταξύ των δύο παραμέτρων. Όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος παλμού τόσο χαμηλότερες τιμές λαμβάνει η καρδιακή συχνότητα. Αντίθετα, η απότομη αύξηση της ΚΣ από χαμηλές τιμές VO<sub>2</sub> (δηλαδή αύξηση της κλίσης) είναι παθολογικό εύρημα που μπορεί να ερμηνεύεται από κακή φυσική κατάσταση έως καρδιαγγειακή νόσο με αδυναμία αύξησης του όγκου παλμού, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική αγγειακή νόσο ή άλλες καταστάσεις που συνδυάζονται με κακή οξυγόνωση του αίματος (υποξαιμία, αναιμία κ.ά.) [26,36]

### **2.2.8 Τελο-εκπνευστική μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακος, (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>)**

Είναι η μερική πίεση του CO<sub>2</sub> στον κυψελιδικό αέρα στο τέλος της εκπνοής. Η τιμή του κυμαίνεται μεταξύ 35-40 mmHg στην ηρεμία. Με την αύξηση της έντασης της άσκησης, θα μειωθεί μετά το αναπνευστικό κατώφλι. Αδυναμία αύξησης είναι δεικτική αναπνευστικής-αγγειακής διαταραχής [26,38].

### **2.2.9 Τελο-εκπνευστική μερική πίεση οξυγόνου, (P<sub>ET</sub>O<sub>2</sub>)**

Είναι η μερική πίεση του οξυγόνου, στον εκπνεόμενο αέρα στο τέλος της εκπνοής. Κυμαίνεται μεταξύ 100-110 mmHg στην ηρεμία. Με την αύξηση της έντασης της άσκησης, θα αυξηθεί μετά το αναπνευστικό κατώφλι, λόγω αύξησης του κατά λεπτού αερισμού [26,38].

## 2.3 Αερισμός (VE)

Ο κατά λεπτό αερισμός (VE), ορίζεται το γινόμενο του αναπνεόμενου όγκου ( $V_T$ ) και της αναπνευστικής συχνότητας ( $B_f$ ). Ο VE περιλαμβάνει και ένα τμήμα αερισμού που ενώ καταλαμβάνει μέρος των αεραγωγών δε συμμετέχει στη ανταλλαγή αέριων, τον νεκρό χώρο ( $V_D$ ).. Υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση του VE με την πρόσληψη  $O_2$  και την παραγωγή του  $CO_2$  κάτω από το επίπεδο του αερόβιου ουδού. Από τη συσχέτιση της  $VCO_2$  (ή της  $VO_2$ ) με τον VE μπορούμε να προσδιορίσουμε αν ο αερισμός αντιστοιχεί στις προβλεπόμενες μεταβολικές ανάγκες του έργου που εκτελείται, αν είναι μεγαλύτερος ή μικρότερος. Αύξηση ή ελάττωση του VE, πάνω ή κάτω από την προβλεπόμενη για την κατανάλωση  $O_2$  τιμή χαρακτηρίζεται αντίστοιχα υπέρ ή υποαερισμός.

Οι μεταβολές του VE πρέπει να διακρίνονται σε μεταβολές του κυψελιδικού αερισμού (VA) και σε μεταβολές του νεκρού χώρου ( $V_D$ ). Η σχέση  $V_D/V_T$  ελαττώνεται προοδευτικά όσο αυξάνεται το εκτελούμενο έργο. Αυτό οφείλεται στην αύξηση του  $V_T$  και πιθανότατα στην καλύτερη αιμάτωση των κυψελίδων που βρίσκονται στις κορυφές του πνεύμονα (ελάττωση του κυψελιδικού  $V_D$ ). Η αύξηση του αερισμού είναι αρχικά γραμμική και ακολουθεί το ρυθμό αύξησης της  $VO_2$  και της  $VCO_2$ . Προς το τέλος όμως της άσκησης και μετά τον AT η αύξηση του VE γίνεται πιο απότομη και ακολουθεί την αύξηση της  $VCO_2$ . Σε φυσιολογικούς εξεταζόμενους, ο μέγιστος αερισμός στο τέλος της άσκησης ( $VE_{max}$ ) δεν υπερβαίνει το 75% του μέγιστου εκούσιου αερισμού ( $MVV=40 \times FEV_1$ ), που σημαίνει ότι το υπόλοιπο ποσοστό του MVV, δηλαδή οι εφεδρείες αερισμού (breathing reserve,  $BR = MVV - VE_{max}$ ), είναι επαρκές ( $BR > 25\% MVV$ ,  $BR > 11 L/min$ ). Επομένως, το αναπνευστικό σύστημα δεν αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την άσκηση των υγιών ατόμων. Όταν ο  $VE_{max}$  είναι σε επίπεδα μεγαλύτερα από τα προαναφερθέντα και συνεπώς, υπάρχουν μικρές ή καθόλου εφεδρείες αερισμού στο τέλος της άσκησης, τότε θεωρείται ότι το αναπνευστικό σύστημα πάσχει και είναι υπεύθυνο για τη μειωμένη αερόβια ικανότητα του ασθενούς (π.χ. ΧΑΠ, ίνωση κ.λπ.) [26,36,40].



## **2.4 Καρδιακή Συχνότητα (HR)**

Κατά την άσκηση, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και η απελευθέρωση κατεχολαμινών, επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης, σε συνδυασμό με τις αυξανόμενες ανάγκες των ιστών σε αίμα και O<sub>2</sub>, επιταχύνουν την HR. Η άνοδος της HR είναι ανάλογη με την ένταση της σωματικής προσπάθειας και εξαρτάται από τη φυσική κατάσταση. Η μεγαλύτερη τιμή της HR κατά την εκτέλεση μέγιστης άσκησης (επίπεδο μέγιστης πρόσληψης O<sub>2</sub>) αποτελεί την πραγματική HRmax (προσδιορίζεται και έμμεσα με βάση την ηλικία, οπότε καλείται προβλεπόμενη HRmax). Η προβλεπόμενη έχει απόκλιση λίγων παλμών ( $\pm$  5-10 bpm) από την πραγματική HRmax [42].

Ως καρδιακή συχνότητα εφεδρείας (HRεφεδρ) ορίζεται ως η διαφορά της προβλεπόμενης HRmax μείον την επιτευχθείσα. Η HRεφεδρ χρησιμοποιείται ευρύτατα, προτιμώμενη της HRmax, στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού υγείας και στον καθορισμό της έντασης κατά τον σχεδιασμό προγραμμάτων άσκησης. Η μεγαλύτερη και ταχύτερη συγκριτικά άνοδος της HR κατά την έναρξη της άσκησης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων. Η σημαντική υστέρηση στην άνοδο της ΚΣ κατά την έντονη άσκηση και η αδυναμία επίτευξης τουλάχιστον του 85% της προβλεπόμενης HRmax ή του 80% της HRεφεδρ κατά τη δοκιμασία κόπωσης (chronotropic incompetence), αποτελούν σοβαρούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και ολικής θνητότητας. Η φυσιολογική χρονότροπη απάντηση στην άσκηση (αύξηση HR) είναι η γραμμική αύξηση της καρδιακής συχνότητας έως μία μέγιστη προβλεπόμενη τιμή, η οποία αδρά υπολογίζεται μαθηματικά ως 220-ηλικία. Η φυσιολογική απάντηση της καρδιακής συχνότητας είναι η γραμμική αύξηση έως >90% της προβλεπόμενης HRmax, ώστε στο τέλος της άσκησης οι εφεδρείες της καρδιακής συχνότητας (Heart rate reserve, HRR = (προβλ. HRmax - HRmax) να είναι <15 bpm. Εάν στο τέλος της άσκησης οι εφεδρείες της καρδιακής συχνότητας είναι μεγάλες, τότε πρόκειται πιθανόν για υπομέγιστη προσπάθεια, πνευμονοπάθεια που περιορίσει την άσκηση, δράση φαρμάκων

(π.χ. β-blockers), σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, διακοπή της άσκησης λόγω στηθάγχης κ.α. [26,43].

## **2.5 Ανάκαμψη Καρδιακής Συχνότητας (HRR)**

Ως ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας (heart rate recovery, HRR) ορίζεται η διαφορά ανάμεσα στη μέγιστη καρδιακή συχνότητα και την καρδιακή συχνότητα που μετράται κατά το πρώτο λεπτό της περιόδου ανάκαμψης. Αντανακλά το ρυθμό πτώσης της αμέσως μετά τον τερματισμό της άσκησης (φυσιολογική ανάκαμψη της HR θεωρείται η πτώση >12 bpm). Η κλινική αλλά και λειτουργική αξία της αξιολόγησης της καρδιακής συχνότητας, αναφορικά με την πρόληψη και την πρόγνωση των καρδιαγγειακών παθήσεων είναι ιδιαίτερα σημαντική [44,45].

## **B. Ειδικό Μέρος**

### **Υπόθεση**

- Οι παράμετροι της ΚΑΔΚ συσχετίζονται με την εκτίμηση του βαθμού ανταπόκρισης στη θεραπεία, την πρόγνωση, την επιλογή υποψηφίων για μεταμόσχευση, τη συνταγογράφηση της άσκησης και τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως.
- Το  $VO_2\text{peak}$  και το  $VO_2AT$  χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση της ΚΑ
- Το  $VO_2\text{peak}$  χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής της ΚΑ
- Το  $VO_2\text{peak}$  και το  $VE/VCO_2\text{slope}$  χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της πρόγνωσης της ΚΑ
- Το  $VO_2\text{peak}$  αποτελεί κριτήριο υποψηφιότητας για μεταμόσχευση καρδίας

1. Υποθέτουμε ότι εκτός από τη συστολική δυσλειτουργία που συσχετίζεται με εργοσπιρομετρικούς δείκτες ΚΑΔΚ στην ΚΑ, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση της διαστολικής δυσλειτουργίας με τους εργοσπιρομετρικούς δείκτες σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ.

2. Υποθέτουμε ότι το σύνολο των παραμέτρων της ΚΑΔΚ σε όλα τα στάδια, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως θα συνδέονται με την βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου.

- Η διαστολική δυσλειτουργία που απεικονίζεται υπερηχογραφικά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος

εξωθήσεως, φαίνεται να συσχετίζεται με πληθώρα εργοσπιρομετρικών δεικτών.

- Η διαστολική δυσλειτουργία που προσδιορίζεται με βιοχημικούς δείκτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως, φαίνεται να συσχετίζεται με πληθώρα εργοσπιρομετρικών δεικτών.

## **Σκοπός**

Η διερεύνηση δυνατότητας χρήσης της καρδιοαναπνευστικής κόπωσης ως μέθοδο διάγνωσης, ταξινόμησης και εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως.

Ειδικότερα:

- Η διερεύνηση ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ νεότερων δεικτών εργοσπιρομετρίας με υπερηχογραφικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως.
- Η διερεύνηση ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ νεότερων δεικτών εργοσπιρομετρίας με βιοχημικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος εξωθήσεως.

## **Μεθοδολογία**

Για την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας θα χρησιμοποιηθούν οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων παγκόσμιας ιατρικής βιβλιογραφίας Pubmed, Scholar, Medline και Scopus και θα αναζητήθηκαν επιστημονικές εργασίες της τελευταίας δεκαετίας αναφορικά με τη συσχέτιση ΚΑΔΚ και υπερηχογραφικών και βιοχημικών δεικτών

διαστολικής δυσλειτουργίας σε ΚΑΔΚΕ. Οι λέξεις –κλειδιά, που θα χρησιμοποιηθούν στην αναζήτηση της βιβλιογραφίας, ώστε να σχεδιαστεί και να οργανωθεί η δομή της διπλωματικής εργασίας θα είναι οι εξής: diastolic dysfunction, heart failure preserved ejection fraction, cardiopulmonary test, ergospirometry.

Αφού ολοκληρωθεί η βιβλιογραφική αναζήτηση, με τη χρήση διαγράμματος ροής θα επιλεγούν τα πλέον κατάλληλα, σχετικά και πρόσφατα άρθρα, βασιζόμενα σε συγκεκριμένα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού. Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία αποτελεί μελέτη συστηματικής ανασκόπησης. Συγκεκριμένα τα κριτήρια ώστε να επιλεγεί μία επιστημονική δημοσίευση και να συμπεριληφθεί στην διπλωματική εργασία θα είναι ερευνητικά άρθρα (full papers) που δημοσιεύθηκαν σε αξιόλογα πιστοποιημένα διεθνή επιστημονικά περιοδικά (με IF) χωρίς περιορισμούς στην χώρα προέλευσης, γλώσσα συγγραφής, ημερομηνία δημοσίευσης ή το φύλο των συμμετεχόντων.

Θα αποκλειστούν από τα αποτελέσματα κατά την επιλογής της βιβλιογραφίας: περιλήψεις (Abstracts), προφορικές ή αναρτημένες παρουσιάσεις συνεδρίων (conference presentations or posters), σύντομα περιστατικά δημοσιευμένα (letters to the editor), από κεφάλαια βιβλίων, αδημοσίευτα έγγραφα εν αναμονή (unpublished papers) και τέλος αναδρομικές μελέτες (retrospective designs).

Προκειμένου να επιτευχθεί η μεταξύ των άρθρων θεματική συσχέτιση και αλληλοεπικάλυψη, η διαλογή των κατάλληλων προς

ένταξη στη μελέτη άρθρων θα βασιστεί στα κριτήρια PICOs, από όπου θα προσδιοριστούν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών.

Στη συνέχεια η ποιοτική αξιολόγηση των επιλεγμένων μελετών θα πραγματοποιηθεί με τη κλίμακα Pedro.

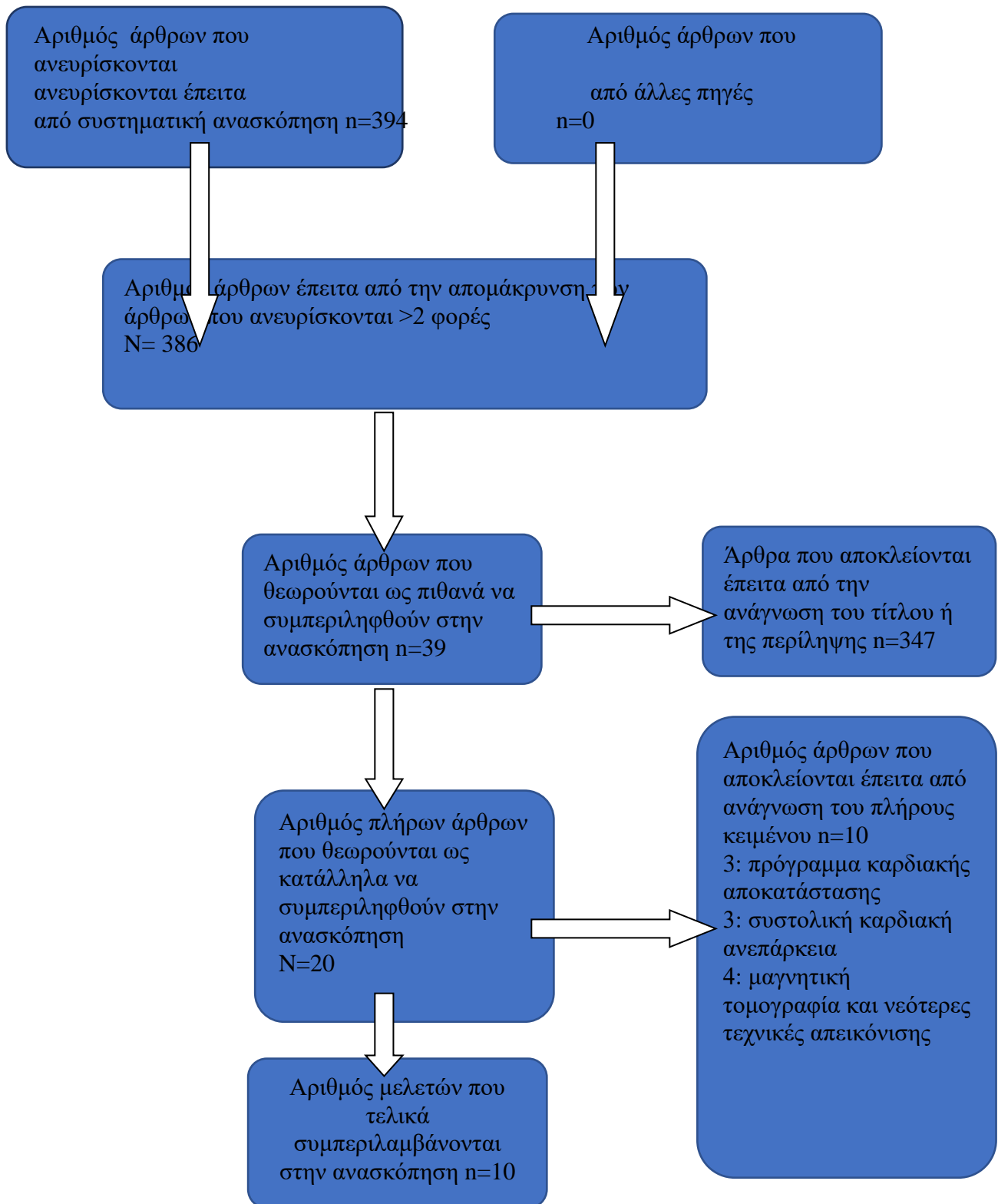
Κριτήρια επιλογής του πληθυσμού της ανασκόπησης: ηλικία ασθενών 40-80 έτη, τα άρθρα να συμφωνούν με τις κατευθυντήριες

οδηγίες αναφορικά με την εργαστηριακή και απεικονιστική διάγνωση και ταξινόμηση της ΚΑΔΚΕ. Η διάγνωση της ΚΑ τέθηκε ύστερα από λεπτομερή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος περιελάμβανε αιματολογικές εξετάσεις, ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας 12 απαγωγών, ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα καρδιάς και μαγνητική τομογραφία καρδιάς.

Επίσης για τη συμμετοχή στη μελέτη οι ασθενείς να έχουν διαγνωστεί με ΚΑ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC και να παραμένουν σε σταθερή λειτουργική κατάσταση ταξινόμησης κατά ΝΥΗΑ I-III (υπό βέλτιστη θεραπευτική αγωγή) για τουλάχιστον 30 ημέρες, παρουσιάζοντας τυπικά συμπτώματα και σημεία ΚΑ με διαστολική δυσλειτουργία και διατηρημένο ΚΕ (ΚΑΔΚΕ).

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη θα αποτελέσουν η νοσηλεία για οξεία στεφανιαία σύνδρομο κατά το τελευταίο τρίμηνο ή για παρόξυνση ΚΑ τις τελευταίες 30 ημέρες, η παρουσία ταχυαρρυθμιών (κολπική μαρμαρυγή, κολπικός πτερυγισμός, φλεβοκομβική ταχυκαρδία), η διαγνωσμένη υπερτροφική αποφρακτική ή περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, η μη καρδιακής αιτιολογίας πνευμονική υπέρταση, η παρουσία μέτριου ή σοβαρού βαθμού στένωσης και ανεπάρκειας της μιτροειδούς ή της αορτικής βαλβίδας, καθώς και οι καταστάσεις που προκαλούν αιμοδυναμική αστάθεια (πυρετός, αναιμία, υπογκαιμία, αφυδάτωση).

## Αποτελέσματα



Πίνακας 7. Επιλογή μελετών συστηματικής ανασκόπησης με βάση τα κριτήρια PICOs

Μελέτες (συγγραφέας, έτος)	Πληθυσμός/ Ασθενείς	Παρέμβαση	Σύγκριση	Αποτελέσματα	Τύπος μελέτης
Garcia (2015)	n=28 ΚΑΔΚΕ σε πρώιμο στάδιο & n=24 υγιείς εθελοντές	CPET Υπερηχοκαρδιογραφία Tissue Doppler Imaging (TDI)	—	↑κεντρική ή παχυσαρκία ↑LVMI, LAVI ↑ E/E' & VE/VCO <sub>2</sub> slope, ↓VO <sub>2</sub> peak ↓HRR ↓VO <sub>2</sub> /HR ↓ χρόνος άσκησης	Κλινική μελέτη
Guazzi (2014)	n=34 ΚΑΔΚΕ n= 34 ΚΑμΚΕ	Υπερηχοκαρδιογραφία Tissue Doppler Imaging (TDI) Δείγμα αίματος	—	↑NT-proBNP πριν, μετά & κατά τη διάρκεια άσκησης πνευμονική υπέρταση ↓VO <sub>2</sub> peak ↓VE/VCO <sub>2</sub> slope Περιοδική ή αναπνοή	Τυχαίοι ημένη κλινική μελέτη
Pugliese (2019)	n=45 ΚΑΔΚΕ n=30 ομάδα ελέγχου	CPET Υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση	—	↓VO <sub>2</sub> peak ↓VO <sub>2</sub> AT ↓O <sub>2</sub> pulse at peak ↑BR, HRR ↑LAVI, LVMI,	Κλινική μελέτη



				E/E'	
Guazzi (2010)	n=32 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ	CPET Tissue Doppler Imaging (TDI) υπερηχοκαρδιογραφία	—	↓VO <sub>2</sub> peak ↑VE/VCO <sub>2</sub> slope ↓HRR ↓P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ηρεμίας και άσκησης ↑E/E', E', A'	Κλινική μελέτη
Eroglu (2010)	n=52 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ	CPET Διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία	—	↓χρόνος άσκησης ↑E', A', IVRT ↓MET ↓VO <sub>2</sub> peak	Κλινική Μελέτη
Nedeljkovic (2015)	n=34 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ	CPET Υπερηχοκαρδιογραφημα TDI	—	↑πνευμονική πίεση ↑E' ↓VO <sub>2</sub> peak ↓O <sub>2</sub> pulse διάρκεια κόπωσης έργο (Watts)	Κλινική μελέτη
Belyavskiy (2019)	n=13 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ n=19 ομάδα ελέγχου	Υπερηχοκαρδιογράφημα Stress echo CPET Δείγμα αίματος	—	↓VO <sub>2</sub> peak ↑E/e', e' ↑LVMI ↑NT-proBNP ηρεμίας καρδιακή παροχή	Πιλοτική πειραματική μελέτη
Reddy (2018)	n=134 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ n=72 υγιείς εθελοντές	Επεμβατική CPET (δεξιός καθετηριασμός) Μη επεμβατική CPET	—	πνευμονική πίεση καρδιακή παροχή καρδιακό δείκτης (CI)	Κλινική μελέτη

				↓HRmax ↓VO <sub>2</sub> peak ↓VO <sub>2</sub> AT	
Grewal (2009)	n=298 ασθενείς με σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία	Stress echo	—	χρόνος άσκησης λειτουργική ικανότητα (METS) ↓HRmax ↑LAVI ↑E/e' πριν & μετά άσκησης	Cross-sectional study
Mahmod (2015)	n=27 ασθενείς με ΚΑΘΚΕ n=14 ομάδα ελέγχου	CPET MRI Διαθωρακική ECHO	—	↑LAVI, LVMI ↓VO <sub>2</sub> peak ↓HRmax ↓όγκος παλμού	Κλινική μελέτη

### Αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών

Για να επιτευχθεί και να καταγραφεί η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών, και για την επιλογή των κατάλληλων ερευνητικών μελετών στην παρούσα μελέτη ανασκόπησης, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα PEDro. Η συγκεκριμένη κλίμακα αποτελεί έναν τρόπο αξιολόγησης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και δημιουργήθηκε ειδικά για την αξιολόγηση μελετών στο αντικείμενο της φυσικοθεραπείας. Επίσης είναι ευρέως γνωστή, και επιστημονικά αποδεκτή. Λόγω της φύσης της παρέμβασης στις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες, τα κριτήρια 5 και 6 (τυφλότητα ως προς τους ασθενείς και τυφλότητα ως προς τους ιατρούς) δεν είναι εφικτό να πληρούνται,

οπότε η μέγιστη βαθμολογία, που μπορεί να πάρει η κάθε μελέτη, είναι 8. Ακολουθούν οι βαθμολογίες των μελετών, που χρησιμοποιήθηκαν

στην παρούσα διπλωματική (πίνακας 9.) Το μέσο σκορ στη κλίμακα PEDro των κλινικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην πτυχιακή αυτή εργασία είναι 5,10/8. Όλες οι έρευνες, που εισήχθησαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση, είχαν σαφή περιγραφή των κριτηρίων συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη.

Πίνακας 8. Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών μέσω της κλίμακας PEDro. Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση όλων των άρθρων, σύγκριση των καταγραφών και έλεγχος βαθμολογίας στο επίσημο site της PEDro (<https://www.pedro.org.au/>) για όσες ερευνητικές μελέτες οι βαθμολογίες ήταν διαθέσιμες.

Μελέτες	Τυχαιοποίηση	Απόκρυψη καταμερισμού	Ομοιότητα ως προς τα αρχικά χαρ/κα	Τυφλότητα ασθενών	Τυφλότητα θεραπειών	Τυφλότητα αξιολογητών	Υπαρξη μετρήσεων >85% των δεδομένων	Πρόθεση για θεραπεία	Σύγκριση ομάδων	Μέτρα διασποράς	Σύνολο
Garcia (2015)	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI	NAI	NAI	5
Guazzi (2014)	NAI	NAI	NAI	NAI	OXI	NAI	NAI	OXI	NAI	NAI	8
Pugliese (2010)	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI	NAI	NAI	5
Guazzi (2010)	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	NAI	4
Eroglu (2010)	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	NAI	4
Nedeljkovic (2015)	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI	NAI	NAI	5
Belyavskiy (2019)	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI	6
Reddy (2018)	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI	NAI	NAI	4
Grewal (2009)	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	OXI	5
Mahmod (2015)	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI	6
	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI	NAI	NAI	5
	OXI	NAI	NAI	NAI	OXI	OXI	NAI	OXI	NAI	NAI	6
	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	OXI	NAI	NAI	5
	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI	OXI	NAI	OXI	NAI	NAI	8
	OXI	NAI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI	6

Σύμφωνα με τη μελέτη του E. Garcia et al.,[46] 28 ασθενείς διαγνωσμένοι με διαστολική δυσλειτουργία και ΚΑΔΚΕ συγκρίθηκαν με 24 υγιείς εθελοντές (ομάδα ελέγχου) αναφορικά με υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα συναρτήσει δεικτών καρδιοαναπνευστικής κόπωσης. Συγκεκριμένα οι συμμετέχοντες ήταν άνω των 45 ετών και πριν την διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος καρδιάς, πραγματοποιήθηκε μέτρηση ανθρωπομετρικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων. Αναφορικά με την ΚΑΔΚ, το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το ramp protocol (πρωτόκολλο συνεχούς σταδιακής αύξησης έντασης) συνολικής διάρκειας 8-12 min, μέτρηση αρτηριακής πίεσης κάθε 2-3 min, καθώς και ανάλυση αερίων αίματος πριν την έναρξη της ΚΑΔΚ σε κάθε κύκλο αναπνοής. Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία έλαβε χώρα σε ηρεμία με τον ασθενή σε κατάλληλη αριστερή πλευρική θέση και ελήφθησαν μετρήσεις κατά τον μακρύ και βραχύ παραστερνικό άξονα κατά την κορυφαία προβολή αλλά και κατά την προβολή 2,3,4 και 5 κοιλοτήτων. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, η ομάδα των ασθενών παρουσίαζε στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά κεντρικής παχυσαρκίας, αυξημένη LVMI ( $108.3 \pm 39 \text{ g/m}^2$  vs  $93.4 \pm 34 \text{ g/m}^2$ ,  $p=0.001$ ), αυξημένο λόγο E/E' ( $12.3 \pm 3.6$  vs  $7.8 \pm 2$ ,  $p=0.001$ ) και αυξημένο LAVI ( $32.6 \pm 12 \text{ mL/m}^2$  vs  $18.8 \pm 6.8 \text{ mL/m}^2$ ,  $p=0.04$ ). Στην ΚΑΔΚ η ομάδα των ασθενών σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές παρουσίασε χαμηλότερα επίπεδα  $\text{VO}_2$  ( $17.0 \pm 4.4 \text{ mL/kg/min}$  vs  $28.8 \pm 6.4 \text{ mL/kg/min}$ ,  $p<0.01$ ), χαμηλότερα επίπεδα  $\text{VO}_2/\text{HR}$  ( $11.0 \pm 3 \text{ ml/bpm}$  vs  $13.2 \pm 4.5 \text{ ml/bpm}$ ,  $p<0.05$ ), υψηλότερα επίπεδα HRR ( $14.2 \pm 3.2 \text{ bpm}$  vs  $26.3 \pm 10 \text{ bpm}$ ,  $p<0.01$ ), χρόνος άσκησης ( $7.1 \pm 2 \text{ min}$  vs  $12 \pm 1.4 \text{ min}$ ) και υψηλότερο  $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$  ( $35.9 \pm 5.0$  vs  $30.6 \pm 4.5$ ,  $p<0.01$ ). Αποδεικνύεται τελικά ότι στην ομάδα των ασθενών με ΚΑΔΚΕ παρατηρείται αρνητική συσχέτιση μεταξύ υπερηχογραφικών παραμέτρων ΚΑΔΚΕ (μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας, αυξημένος λόγος E/E', μεγαλύτερος όγκος αριστερού κόλπου) με

εργοσπιρομετρικούς δείκτες (χαμηλότερο  $VO_2$ ,  $VO_2/HR$  και  $HRR$  και υψηλότερο  $VE/VCO_2$ slope).

Σύμφωνα με μία κλινική δοκιμή που εκπονήθηκε από M. Guazzi et al.,[47] μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ συστολικών και διαστολικών υπερηχογραφικών δεικτών με εργοσπιρομετρικούς δείκτες σε ΚΑΔΚΕ. Συγκεκριμένα 34 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ συγκρίθηκαν με ίσο δείγμα ασθενών ΚΑμΚΕ και στις δύο ομάδες διενεργήθηκε υπέρηχος καρδιάς και ΚΑΔΚ και μετρήθηκαν βιοχημικοί δείκτες (NT-proBNP). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα βρέθηκε αρνητική μετρίου βαθμού συσχέτιση ( $r=-0.44$ ,  $p<0.01$ ) μεταξύ του  $E/E'$  και του  $VO_2$ peak στην ΚΑΔΚΕ, ενώ θετική ισχυρού βαθμού συσχέτιση ( $r=0.59$ ,  $p<0.01$ ) στην ΚΑμΚΕ. Επίσης στην ομάδα ΚΑΔΚΕ όταν ο υπερηχογραφικός δείκτης  $E/E'$  αυξάνεται το  $VE/VCO_2$ slope αυξάνεται. Επιπλέον παρατηρήθηκε αρνητική μετρίου βαθμού συσχέτιση μεταξύ του NT-proBNP και του  $VO_2$ peak ( $-0.56$ ,  $p<0.01$ ) και θετική ισχυρή συσχέτιση ( $0,88$ ,  $p<0,01$ ) μεταξύ του NT-proBNP και  $VE/VCO_2$ slope (οι μετρήσεις του NT-proBNP ελήφθησαν κατά τη μέγιστη άσκηση και στον τερματισμό της, με τις σχετικές να παραμένουν αμετάβλητες).

Σε μια άλλη κλινική μελέτη των Guazzi et al.,[48] διερευνήθηκε η δυνατότητα της ΚΑΔΚ να προσδιορίσει το βαθμό της διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ (λειτουργική τάξη κατά NYHA II & III). Συγκεκριμένα διερευνήθηκε η υπόθεση πιθανής συσχέτισης μεταξύ εργοσπιρομετρικών και υπερηχογραφικών δεικτών σε δείγμα 32 εθελοντών ασθενών. Στους εν λόγω ασθενείς το μέσο κλάσμα εξώθησης ήταν 55%, το ηλικίο ανταλλαγής αερίων (RER) κατά μέσο όρο  $>1.0$  (άσκηση μέγιστης έντασης), ενώ 41% παρουσίασε περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση (EOV). Αναφορικά με τα ευρήματα της κλινικής δοκιμής διαπιστώθηκε για το  $HRR$  αρνητική συσχέτιση με το  $E/E'$  ( $r=-0.63$ ,  $p=0.001$ ) & θετική με το  $E'$  ( $r=0.64$ ,  $p=0.001$ ), για το  $VO_2$ peak αρνητική με το  $A'$  ( $r=-0.55$ ,  $p=0.001$ ), θετική με το  $E'$  ( $r=0.58$ ,  $p=0.001$ ) & αρνητική με το  $E/E'$  ( $r=-0.55$ ,  $p=0.001$ ), για το

VE/VCO<sub>2</sub>slope θετική με το A' (r=0.37, p=0.04), αρνητική με το E' (r=-0.43, p=0.01) & θετική με το E/E' (r=0.43, p=0.01), για το P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> ηρεμίας αρνητική με το E/E' (r=-0.39, p=0.03) και για το P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> κατά τη μέγιστη άσκηση θετική με το E' (r=0.39, p=0.03) & αρνητική με το E/E' (r=-0.5, p=0.004).

Σε κλινική δοκιμή των Pugliese et al.,[49] 45 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ μελετήθηκαν ως προς καρδιοαναπνευστικές και ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους. Αναφορικά με τα ευρήματα της κλινικής δοκιμής διαπιστώθηκε για το HRR αρνητική με το LVMI (r=-0.86, p=0.01), με το LAVI (r=-0.9, p=0.01) & με το E/E' (r=-0.6, p=0.01), για το VO<sub>2</sub>AT αρνητική με το LVMI (r=-0.6, p=0.01), με το LAVI (r=-0.9, p=0.01) & με το E/E' (r=-0.6, p=0.01), για το VO<sub>2</sub>peak αρνητική με το LVMI (r=-0.6, p=0.01), με το LAVI (r=-0.8, p=0.01) & με το E/E' (r=-0.6, p=0.01), για το VE/VCO<sub>2</sub>slope θετική με το LVMI (r=0.7, p=0.01), με το LAVI (r=0.8, p=0.01) & με το E/E' (r=0.4, p=0.01), με το O<sub>2</sub>pulse at peak αρνητική με το LVMI (r=-0.6, p=0.01), με το LAVI (r=-0.8, p=0.01) & με το E/E' (r=-0.5, p=0.01) και για την αναπνευστική εφεδρεία (BR) θετική με το LVMI (r=0.6, p=0.01), με το LAVI (r=0.8, p=0.01) & με το E/E' (r=0.5, p=0.01).

Ο Eroglu et al.,[50] εκπόνησε μελέτη με σκοπό να απαντήσει στην ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στην καρδιακή λειτουργική ικανότητα, όπως αυτή καθορίζεται από την ΚΑΔΚ με παραμέτρους του υπερήχου σε ασθενείς με επηρεασμένη διαστολική λειτουργία. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν 52 ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (LVEF>50%) και δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ εργοσπιρομετρικών παραμέτρων με διαστάσεις και όγκο αριστερής κοιλίας, όπως και με το E' και IVRT. Αντίθετα σημαντική αρνητική συσχέτιση ευρέθη μεταξύ A' με VO<sub>2</sub>peak (r=-2.95, p=0.034) και A' με MET (r=-0.31, p=0.032), ενώ το E/A συσχετίστηκε θετικά με το συνολικό χρόνο άσκησης (r=0.328, p=0.023), την VO<sub>2</sub>peak (r=0.390, p=0.004) & το MET (r=0.331, p=0.022). Επιπρόσθετα

διαπιστώθηκε θετική στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ E' septal και χρόνου άσκησης, VO<sub>2</sub>peak, VO<sub>2</sub>AT, METs & O<sub>2</sub>pulse, μεταξύ A' septal και χρόνου άσκησης, VO<sub>2</sub>peak, VO<sub>2</sub>AT, METs & O<sub>2</sub>pulse. Τέλος διαπιστώθηκε αρνητική στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ IVRT και METs καθώς και μεταξύ E/E' και χρόνου άσκησης, VO<sub>2</sub>peak, VO<sub>2</sub>AT, METs & O<sub>2</sub>pulse.

Στόχος μιας άλλης εργασίας από Nedeljkovic et al.,[51] ήταν να επαληθευθεί η συνδυασμένη χρήση δοκιμασίας κόπωσης με stress echo ως προς την ικανότητα διάγνωσης ΚΑΔΚΕ. Για το σκοπό αυτό 87 ασθενείς με ΑΥ, δύσπνοια προσπαθείας και διατηρημένο ΚΕ (>50%). Η E/e' ratio peak>15 θεωρήθηκε δείκτης ΚΑΔΚΕ και εμφανίστηκε στο 9,2% του πληθυσμού. Στον εν λόγω πληθυσμό βρέθηκε αρνητική στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε E με χρονική διάρκεια άσκησης, VO<sub>2</sub>peak, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> ηρεμίας & O<sub>2</sub>pulse και θετική με VE/VCO<sub>2</sub>slope. Επίσης βρέθηκε θετική στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε e' με χρονική διάρκεια άσκησης, VO<sub>2</sub>peak, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> ηρεμίας & O<sub>2</sub>pulse και αρνητική με VE/VCO<sub>2</sub>slope. Επίσης βρέθηκε αρνητική στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε E/e' και χρονική διάρκεια άσκησης, VO<sub>2</sub>peak, VE/VCO<sub>2</sub>slope, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> & O<sub>2</sub>pulse και θετική με VE/VCO<sub>2</sub>slope.

Σε δημοσίευση από Belyavskiy et al.,[52] από ένα σύνολο 50 ασθενών, που υποβλήθηκε σε ΚΑΔΚ και diastolic stress echo, διεγνώσθησαν 13 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης αποδείχθηκε θετική στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο E/e' και στο NT-proBNP και αρνητική στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο E/e' και στο VO<sub>2</sub>peak.

Οι Reddy et al.,[53] αναζήτησε τις διαφορές εργοσπιρομετρικών παραμέτρων σε 134 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ εν συγκρίσει με 72 ασθενείς με δύσπνοια μη καρδιολογικής αιτιολογίας. Στους 134 ασθενείς με ΚΑΔΚΕ διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα σε LAVI και HRR, HRmax, VO<sub>2</sub>peak & VO<sub>2</sub>AT καθώς και ανάμεσα σε E/e' και HRR, HRmax,

VO<sub>2</sub>peak & VO<sub>2</sub>AT. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων pro-BNP και VE/VCO<sub>2</sub>slope και αρνητική με HRR, HRmax, VO<sub>2</sub>peak & VO<sub>2</sub>AT.

Αντικείμενο της συγχρονικής μελέτης από Grewal et al.,[54] ήταν να προσδιοριστεί η σχέση ανάμεσα στο βαθμό διαστολικής δυσλειτουργίας και της λειτουργικής ικανότητας για άσκηση σε εξεταζόμενους με διατηρημένο ΚΕ(>50%). Φυσιολογική διαστολική λειτουργία είχε το 62%, ήπια διαστολική δυσλειτουργία το 27% και σοβαρή το 10%. Στους ασθενείς με μέτριου βαθμού διαστολική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ LAVI και διάρκεια άσκησης, METs και HRmax, και μεταξύ E/e' και διάρκεια άσκησης, METs και HRmax. Στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού διαστολική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ LAVI και διάρκεια άσκησης, METs και HRmax, μεταξύ E/e' και διάρκεια άσκησης, METs και HRmax και μεταξύ LVMI και διάρκεια άσκησης, METs και HRmax.

Σύμφωνα με ερευνητική εργασία των Mahmood et al.,[55] μελετήθηκαν 27 ασθενείς με συμπτώματα ή σημεία ΚΑΔΚΕ, με μη διατεταμένη ΑΚ, ΚΕ ≥50 και διαστολική δυσλειτουργία (διαγνωσμένη από υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και από τα αποτελέσματα μαγνητικής τομογραφίας μυοκαρδίου), οι οποίοι στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ΚΑΔΚ. Οι εν λόγω ασθενείς συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου (14 υγιείς ασθενείς) ως προς τα υπερηχογραφικά ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας και τους εργοσπιρομετρικούς δείκτες. Τα αποτελέσματα απέδειξαν σαφή θετική συσχέτιση μεταξύ VO<sub>2</sub>max με E/A ratio και αρνητική συσχέτιση ανάμεσα σε VO<sub>2</sub>max με LAVI και E/e'. Επιπρόσθετα αναφορικά με βιοχημικούς δείκτες ΚΑ, αποδείχτηκε θετική συσχέτιση μεταξύ BNP με LAVI και E/e' και αρνητική συσχέτιση ανάμεσα σε BNP και E/A ratio.



Πίνακας 9. Συγκριτικά αποτελέσματα από κάθε μελέτη αναφορικά με τη συσχέτιση βιοχημικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας ΚΑΔΚΕ και εργοσπιρομετρικών δεικτών κατά την ΚΑΔΚ.

Συσχέτιση βιοχημικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας ΚΑΔΚΕ και εργοσπιρομετρικών δεικτών κατά την ΚΑΔΚ.		
	Είδος συσχέτισης	Εργοσπιρομετρικοί δείκτες
NT-proBNP (αυξημένο) <sup>β</sup>	Αρνητική	HRR(μειωμένο) <sup>α</sup> HRmax (μειωμένο) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> peak(μειωμένο) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> AT(μειωμένο) <sup>α</sup>
	Θετική	VE/VCO <sub>2</sub> slope (αυξημένο) <sup>β</sup>

Πίνακας 10. Συγκριτικά αποτελέσματα από κάθε μελέτη αναφορικά με τη συσχέτιση εργοσπιρομετρικών δεικτών και υπερηχογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας σε ΚΑΔΚΕ κατά την ΚΑΔΚ.

α: μειωμένο σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές

β: αυξημένο σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές

Μελέτη Συγγραφέας	Εργοσπιρομετρικός Δείκτης	Είδος Συσχέτισης	Υπερηχογραφικός Δείκτης Διαστολικής Δυσλειτουργίας Ή βιοχημικός
E. Garcia et al (2015)	VO <sub>2</sub> (μειωμένο) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> /HR (μειωμένο) <sup>α</sup> HRR (μειωμένο) <sup>α</sup> Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup>	Αρνητική	LVMl (αυξημένο) <sup>β</sup> E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup> LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VE/VCO <sub>2</sub> slope (αυξημένο) <sup>β</sup>	Θετική	LVMl (αυξημένο) <sup>β</sup>

Συσχέτιση παραμέτρων εργοσπιρομετρίας με δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως

			E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup> LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup>
M. Guazzi et al (2014)	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	NT-proBNP (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VE/VCO <sub>2</sub> slope (αυξημένο) <sup>β</sup>	Θετική	NT-proBNP (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VE/VCO <sub>2</sub> slope (αυξημένο) <sup>β</sup>	Θετική	E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
M. Guazzi et al (2010)	HRR (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	HRR (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	E' (μειωμένο) <sup>α</sup>
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	A' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>		E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	E' (μειωμένο) <sup>α</sup>
	VE/VCO <sub>2</sub> slope (αυξημένο) <sup>β</sup>	Θετική	A' (αυξημένο) <sup>β</sup> E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VE/VCO <sub>2</sub> slope (αυξημένο) <sup>β</sup>	Αρνητική	E' (μειωμένο) <sup>α</sup>
	P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ηρεμίας (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup> E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	E' (μειωμένο) <sup>α</sup>
Pugliese et al (2019)	HRR (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	LVMi (αυξημένο) <sup>β</sup> LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup> E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>

Συσχέτιση παραμέτρων εργοσπιρομετρίας με δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως

	VO <sub>2</sub> AT (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	LVMΙ (αυξημένο) <sup>β</sup> LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup> E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	LVMΙ (αυξημένο) <sup>β</sup> LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup> E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VE/VCO <sub>2</sub> slope (αυξημένο) <sup>β</sup>	Θετική	LVMΙ (αυξημένο) <sup>β</sup> LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup> E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	O <sub>2</sub> pulse peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	LVMΙ (αυξημένο) <sup>β</sup> LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup> E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	BR (αυξημένο) <sup>β</sup>	Θετική	LVMΙ (αυξημένο) <sup>β</sup> LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup> E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
Eroglou et al (2010)	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	A' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	MET (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	A' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup> MET (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	E/A (μειωμένο) <sup>α</sup>
	Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> AT (μειωμένο) <sup>α</sup> MET (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	E' septal (μειωμένο) <sup>α</sup>

Συσχέτιση παραμέτρων εργοσπιρομετρίας με δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως

	O <sub>2</sub> pulse peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	A' septal (μειωμένο) <sup>α</sup>
	Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup>		
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	VO <sub>2</sub> AT (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	MET (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	O <sub>2</sub> pulse peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	E/E' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup>		
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	VO <sub>2</sub> AT (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	MET (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	IVRT (αυξημένο) <sup>β</sup>
Nedeljkovic et al (2015)	Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup>	Αρνητική	E (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ηρεμίας (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	O <sub>2</sub> pulse (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	VE/VCO <sub>2</sub> slope (αυξημένο) <sup>β</sup>	Θετική	E (αυξημένο) <sup>β</sup>
	Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup>	Θετική	e' (μειωμένο) <sup>α</sup>
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> ηρεμίας (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	O <sub>2</sub> pulse (μειωμένο) <sup>α</sup>		

Συσχέτιση παραμέτρων εργοσπιρομετρίας με δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως

	VE/VCO <sub>2</sub> slope (αυξημένο) <sup>β</sup>	Αρνητική	e' (μειωμένο) <sup>α</sup>
	Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup> P <sub>ET</sub> -CO <sub>2</sub> ηρεμίας (μειωμένο) <sup>α</sup> O <sub>2</sub> pulse (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	E/e' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VE/VCO <sub>2</sub> slope (αυξημένο) <sup>β</sup>	Θετική	E/e' (αυξημένο) <sup>β</sup>
Belyavskiy et al (2019)	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	E/e' (αυξημένο) <sup>β</sup>
Reddy et al (2018)	HRR (μειωμένο) <sup>α</sup> HRmax (μειωμένο) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> AT (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup>
	HRR (μειωμένο) <sup>α</sup> HRmax (μειωμένο) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> AT (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	E/e' (αυξημένο) <sup>β</sup>
Grewal et al (2009)	HRR (μειωμένο) <sup>α</sup> HRmax (μειωμένο) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup> VO <sub>2</sub> AT (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	NT-proBNP (αυξημένο) <sup>β</sup>
	Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup> MET (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup>

	HRmax (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup>	Αρνητική	E/e' (αυξημένο) <sup>β</sup>
	MET (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	HRmax (μειωμένο) <sup>α</sup>		
	Χρόνος άσκησης (μειωμένος) <sup>α</sup>	Αρνητική	LVMI (αυξημένο) <sup>β</sup>
	MET (μειωμένο) <sup>α</sup>		
HRmax (μειωμένο) <sup>α</sup>			
Mahmod et al (2018)	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	E/A (μειωμένο) <sup>α</sup>
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup>
	VO <sub>2</sub> peak (μειωμένο) <sup>α</sup>	Αρνητική	E/e' (αυξημένο) <sup>β</sup>

## Συζήτηση

α) Συνολικά συμπεράσματα από την ανασκόπηση των μελετών αναφορικά με τις συσχετίσεις υπερηχογραφικών και βιοχημικών δεικτών ΚΑΔΚΕ με εργοσπιρομετρικούς δείκτες ΚΑΔΚ

Σύμφωνα με τα δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία προκύπτει πράγματι συσχέτιση μεταξύ των εργοσπιρομετρικών δεικτών της ΚΑΔΚ, με υπερηχογραφικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας στην ΚΑΔΚΕ καθώς και με βιοχημικούς δείκτες ΚΑ. Συγκεκριμένα το

σύνολο των μελετών συμφωνεί στη ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης μεταξύ LAVI και των εργοσπιρομετρικών δεικτών  $VO_2\text{peak}$ ,  $VO_2/HR$ , HRR, Χρόνου άσκησης,  $VO_2AT$ ,  $O_2\text{pulse peak}$ , HRmax και METs, ενώ παρουσιάζει θετική συσχέτισή με τα  $VE/VCO_2\text{slope}$  και BR. Πράγματι αύξηση του LAVI, χαρακτηριστική ανατομική βλάβη διαστολικής δυσλειτουργίας, προκαλεί αντίστοιχη πτώση των  $VO_2\text{peak}$ ,  $VO_2/HR$ , HRR, Χρόνου άσκησης,  $VO_2AT$ ,  $O_2\text{pulse peak}$ , HRmax και των METs, ενώ προκαλεί αντίστοιχη αύξηση των  $VE/VCO_2\text{slope}$  και BR.

Αναφορικά με το LVMI, χαρακτηριστική επίσης ανατομική βλάβη διαστολικής δυσλειτουργίας, τα αποτελέσματα είναι παρόμοια, δηλαδή ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης με τους εργοσπιρομετρικούς δείκτες  $VO_2\text{peak}$ ,  $VO_2/HR$ , HRR, Χρόνου άσκησης,  $VO_2AT$ ,  $O_2\text{pulse peak}$ , HRmax και METs και θετική με τα  $VE/VCO_2\text{slope}$  και BR. Συνεπώς αύξηση του LVMI επιφέρει παρόμοια αποτελέσματα, όμοια με το LAVI, στους επιμέρους εργοσπιρομετρικούς δείκτες.

Ο χαρακτηριστικός υπερηχογραφικός δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας στην ΚΑΔΚΕ E/A παρουσιάζει θετική συσχέτιση με  $VO_2\text{peak}$ , χρόνο άσκησης και METs. Πράγματι μείωση του E/A, ως αποτέλεσμα διαστολικής δυσλειτουργίας, προκαλεί αντίστοιχη πτώση στις τιμές των  $VO_2\text{peak}$ , χρόνου άσκησης και METs.

Η διαστολική υπερηχογραφική συνιστώσα E' παρουσιάζει θετική συσχέτιση με  $VO_2\text{peak}$  και HRR και αρνητική με  $VE/VCO_2\text{slope}$  και  $P_{ET}CO_2\text{peak}$ . Μείωση του προκαλεί μείωση των  $VO_2\text{peak}$  και HRR και αντίστοιχη αύξηση των  $VE/VCO_2\text{slope}$  και  $P_{ET}CO_2\text{peak}$ . Παρόμοια το A' παρουσιάζει θετική συσχέτιση με  $VE/VCO_2\text{slope}$  και αρνητική με  $VO_2\text{peak}$  και METs, οπότε και αύξηση του A' προκαλεί αντίστοιχη αύξηση των  $VE/VCO_2\text{slope}$  και μείωση των  $VO_2\text{peak}$  και METs.

Η διαστολική υπερηχογραφική συνιστώσα E παρουσιάζει θετική συσχέτιση με  $VO_2\text{peak}$ , χρόνο άσκησης,  $O_2\text{pulse}$ ,  $P_{ET}CO_2\text{peak}$ , και  $VE/VCO_2\text{slope}$ , οπότε μείωση του συνεπάγεται πτώση των αντίστοιχων εργοσπιρομετρικών δεικτών.

Αναφορικά με το δείκτη διαστολικής δυσλειτουργίας μιτροειδικό E/πλευρικό E', αποδεικνύεται θετική συσχέτιση με BR και VE/VCO<sub>2</sub>slope και αρνητική με VO<sub>2</sub>peak, VO<sub>2</sub>/HR, HRR, χρόνο άσκησης, O<sub>2</sub>pulse peak, METs και P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>ηρεμίας. Αναμενόμενη αύξηση του E/E' παρατηρούμενη σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, προκαλεί αντίστοιχη άνοδο στις τιμές των BR και VE/VCO<sub>2</sub>slope, με ταυτόχρονη πτώση των VO<sub>2</sub>peak, VO<sub>2</sub>/HR, HRR, χρόνου άσκησης, O<sub>2</sub>pulse peak, METs και P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>ηρεμίας.

Οι διαστολικές υπερηχογραφικές συνιστώσες E' septal και A' septal, παρουσιάζουν όμοια αποτελέσματα στην επίδρασή τους σε συγκεκριμένους εργοσπιρομετρικούς δείκτες. Πράγματι αποδεικνύεται θετική συσχέτιση με VO<sub>2</sub>peak, VO<sub>2</sub>AT, χρόνο άσκησης, O<sub>2</sub>pulse peak, και METs και μείωση τους προκαλεί αντίστοιχη πτώση των εν λόγω εργοσπιρομετρικών δεικτών.

Επιπρόσθετα το E/e' παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με VO<sub>2</sub>peak, χρόνο άσκησης, VE/VCO<sub>2</sub>slope, METs, HRR, HRmax, VO<sub>2</sub>AT, O<sub>2</sub>pulse και P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>ηρεμίας. Αύξηση του, χαρακτηριστική κατά την εκδήλωση διαστολικής δυσλειτουργίας προκαλεί αντίστοιχη πτώση των εν λόγω εργοσπιρομετρικών δεικτών.

Τέλος η υπερηχογραφική διαστολική συνιστώσα e', παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το χρόνο άσκησης, ενώ το IVRT παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με τα METs. Συνεπώς κατά την διαστολική δυσλειτουργία πτώση του e συνεπάγεται μείωση του χρόνου άσκησης, ενώ αύξηση του IVRT, μείωση των METs.

β) Συγκεντρωτική Παθοφυσιολογική ερμηνεία των διαπιστωθέντων συσχετίσεων.

### VO<sub>2</sub>peak

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα 4 μελετών [46,49,52,54] βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ VO<sub>2</sub>peak και των διαστάσεων



του μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας (Left Ventricle Mass Index-LVMI) καθώς επίσης και του όγκου του αριστερού κόλπου (left atrial volume index LAVI), συνοδεύονταν από ευρεία μείωση της  $VO_2$ peak ως απόρροια της έκκεντρης υπερτροφίας. Ακόμη ο δείκτης τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας ήταν αυξημένος.

Στην ΚΑ ο καρδιακός μυς προσπαθεί να αντιρροπήσει το αυξημένο προφορτίο ή/και μεταφορτίο με ποικίλους τρόπους, με τον συνηθέστερο την ανάπτυξη κοιλιακής υπερτροφίας, ώστε να διατηρηθεί η συστολική τοιχωματική τάση εντός φυσιολογικών ορίων. Η υπερφόρτιση πίεσης οδηγεί σε συγκεντρική υπερτροφία, ενώ η υπερφόρτιση όγκου προκαλεί κοιλιακή διάταση και έκκεντρη υπερτροφία. Η παθολογική υπερτροφία χαρακτηρίζεται από αύξηση της μυοκαρδιακής μάζας, με σημαντική αναδιάταξη της δομής των σαρκομερίων και αυξημένη παραγωγή εμβρυϊκών πρωτεϊνών, ενώ παρατηρείται μεγάλη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο, και ελαττωμένη αγγειακή πυκνότητα ως προς την μυοκαρδιακή μάζα. Ως αποτέλεσμα των μεταβολών αυτών, η διαστολική λειτουργία είναι παθολογική, και διαταράσσει την απόδοση της κοιλίας συνολικά. Η εν λόγω ανατομική αναδιαμόρφωση επιφέρει αρχικά σχετικά ελάχιστη μεταβολή στις διαστάσεις, το σχήμα, τη λειτουργία και το πάχος τοιχωμάτων των κοιλιών. Ωστόσο, οι εν λόγω αντισταθμιστικές προσαρμογές διατηρούν την αντλητική λειτουργία της καρδιάς για περιορισμένο χρονικό διάστημα. Μετά την υποστροφή των αντιρροπιστικών μηχανισμών, η κοιλία που υπόκειται σε αυξημένο φορτίο για παρατεταμένη περίοδο, τελικά ανεπαρκεί, μεταβάλλοντας τη μάζα, τη σύνθεση και τον όγκο της, επηρεάζοντας τελικά δυσμενώς την καρδιακή λειτουργία. Εξάλλου στην διαστολική δυσλειτουργία σύμφωνα με την αρχή Frank-Starling, η μειωμένη πλήρωση του μυοκαρδίου, μειώνει τη συσταλτική ικανότητα και τη δυναμική προώθηση του αίματος στην περιφέρεια, με σταδιακή μείωση του όγκου παλμού. Η παρατηρούμενη μείωση της αρτηριοφλεβώδης διαφορά, απόρροια της

επηρεασμένης καρδιακής λειτουργικής ικανότητας, προκαλεί τελικά πτώση της πρόσληψης οξυγόνου.

Ακόμη σε 4 μελέτες [46,47,49,48] αποδείχτηκε στατιστικά ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη  $VO_2\text{peak}$  και το λόγος των ταχυτήτων  $E/E'$  κατά τον έλεγχο με το παλμικό ιστικό Doppler. Ο λόγος  $E/E'$  συσχετίζεται καλά με τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας ή την πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) Επειδή η PCWP έχει αποδειχθεί προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, είναι αναμενόμενο ο λόγος  $E/E'$  να αποτελεί παρομοίως ισχυρό προγνωστικό δείκτη. Η συσχέτιση του με τη πρόσληψη οξυγόνου είναι αναμενόμενη, καθώς αντανακλά την αδυναμία της συσταλτικότητας και διατασιμότητας του μυοκαρδίου να αυξήσει αποτελεσματικά την καρδιακή παροχή.

Τρεις δημοσιεύσεις συσχέτισαν επίσης το  $VO_2\text{peak}$  με το κύμα  $E'$  και  $A'$ . [48,50,51]. Είναι σαφές ότι η πρώιμη διαστολική ταχύτητα της κατά μήκος κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου  $E'$  αντανακλά το ρυθμό της μυοκαρδιακής χάλασης και ως εκ τούτου αποτελεί μια σημαντική συνιστώσα στην εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας. Σε ασθενείς με επηρεασμένη μυοκαρδιακή χάλαση, η βασική τιμή της  $E'$  είναι ελαττωμένη και δεν αυξάνεται στον ίδιο βαθμό με τα φυσιολογικά άτομα κατά την αύξηση του προφορτίου. Η μειωμένη  $E'$  είναι ένας από τους πιο πρώιμους δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας και παρατηρείται σε όλα τα στάδια της διαστολικής δυσλειτουργίας. Η όψιμη διαστολική ταχύτητα κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου και των βασικών τμημάτων της αριστερής κοιλίας αντιπροσωπεύεται από το κύμα  $A'$  της διαμιτροειδικής ροής. Εξάλλου η συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας ροής  $A$  και των  $VO_2\text{peak}$  και  $VE/VCO_2$  αποτελεί τελικώς ένδειξη επιδείνωση της ενδοτικότητας LV.

Δύο μελέτες [52,54] συσχέτισαν τη  $VO_2\text{peak}$  με το λόγο  $E/e'$ , ο οποίος εμφανίζει άριστη συσχέτιση με τις πιέσεις πλήρωσης. Η χρονιότητα της ΚΑΔΚΕ οδηγεί σε σημαντικές μεταβολές στις πιέσεις και

το μέγεθος του αριστερού κόλπου, μείωση της κολποκοιλιακής κλίσης με αποτέλεσμα την αδυναμία επιτυχούς ανόδου της καρδιακής παροχής, που απεικονίζεται με αύξηση του E/e' και συνεπώς μείωση του VO<sub>2</sub>peak.

Τέλος παρατηρήθηκε συσχέτιση των επιπέδων πρόσληψης O<sub>2</sub> με το NT-proBNP κατά την ηρεμία και την κορύφωση της άσκησης. Η προγνωστική αυτή αξία χρησιμοποιείται για τη διαστρωμάτωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο δυσμενούς έκβασης (56). Τα επίπεδα του BNP σχετίζονται με την πίεση ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή, με την τελοδιαστολική πίεση της ΑΚ και με το ΚΕ, με τα επίπεδά του να αυξάνονται ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και τη λειτουργική τάξη κατά ΝΥΗΑ σε ασθενείς με ΚΑ. Επίσης, τα επίπεδά του ανταποκρίνονται στη βαρύτητα της διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ και αποτελούν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες μέρος του διαγνωστικού αλγορίθμου της ΚΑδΚΕ και επιπλέον σχετίζονται με τη νοσηρότητα και με τη θνησιμότητα από ΚΑ. Τα αυξημένα επίπεδα BNP σχετίζονται άριστα με την διαστολική δυσλειτουργία, αφού αύξηση των διαστάσεων των καρδιακών κοιλοτήτων, ιδιαίτερα του αριστερού κόλπου, πυροδοτούν την παραγωγή του.

#### VE/VCO<sub>2</sub> slope

Σειρά μελετών συσχέτισε τη κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου με τις γεωμετρικές αναδιαμορφώσεις, που υφίσταται το μυοκάρδιο όταν αυξάνεται το LAVI και το LMVI [46,49]. Στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η κλίση VE/VCO<sub>2</sub> είναι αυξημένη, διότι η αναπνοή των ασθενών αυτών κατά την άσκηση είναι λιγότερο αποδοτική. Συγκεκριμένα απαιτείται μεγαλύτερος αερισμός για την αποβολή της ίδιας ποσότητας CO<sub>2</sub> συγκριτικά με ένα φυσιολογικό άτομο. Η κύρια αιτία για την αύξηση της κλίσης VE/VCO<sub>2</sub> πιθανολογείται ότι είναι η αύξηση του νεκρού χώρου, με αποτέλεσμα αύξηση του λόγου αερισμού

νεκρού χώρου/ αναπνεόμενου όγκου ( $V_D/V_T$ ). Η ευθέως ανάλογη αυτή συσχέτιση έρχεται σε συμφωνία με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της διαστολικής λειτουργίας και την γενικότερη επιδείνωση της λειτουργικής ικανότητας και του κυκλοφορικού συστήματος.

Συμπερασματικά με βάση τους παραπάνω μηχανισμούς, διαφάνηκε σημαντική αλληλεξάρτηση της κλίσης  $VE/VCO_2$  με τους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες  $E/E'$  [46,47,48,49] και το  $E'$  και  $A'$  [51].

### Ανάκαμψη Καρδιακής Συχνότητας (HRR)

Πληθώρα εργασιών τόνισε την αλληλοσυσχέτιση της HRR με το ηχοκαρδιογραφικό λόγο  $E/E'$  [48,49,46] και το  $E'$  [48]. Η απόκριση στην άσκηση χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την ταυτόχρονη απόσυρση του παρασυμπαθητικού τόνου. Η αδυναμία ταχείας πτώσης της ΚΣ μετά το πέρας του έργου, είχε αρχικά αποδοθεί σε απώλεια του ανασταλτικού τόνου των αντανεκλαστικών των αρτηριακών ή καρδιοπνευμονικών τασεοϋποδοχέων, υπάρχει όμως πληθώρα ενδείξεων, πως διεγερτικά αντανεκλαστικά μπορούν επίσης να μετέχουν στην ανισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια. Μεταξύ των αξιόπιστων δεικτών της αυτόνομης δυσλειτουργίας, η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας αποτελεί την πιο αποτελεσματική πρακτική προσδιορισμού λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού. Η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας σύμφωνα με κάποιες δημοσιεύσεις εξαρτάται άμεσα από τη βλάβη πλήρωσης των καρδιακών κοιλιών, όπως αυτή εκφράζεται με το λόγο  $E/E'$ . Η HRR είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης επιβίωσης και μελλοντικών καρδιακών συμβαμάτων, που καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ των δύο κλάδων του αυτόνομου συστήματος. Η νευροορμονική ενεργοποίηση που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, είναι

ο κανόνας σε προχωρημένη ΚΑ και οι ασθενείς με την μεγαλύτερη συμπαθητική ενεργοποίηση έχουν την φτωχότερη πρόγνωση. Τέλος σημαντικά κρίθηκαν τα ευρήματα αλληλοεπίδρασης της HRR με τις διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, καθώς αυξημένες διαστάσεις LAVI και LVMI, έχουν συσχετισθεί με διαταραχές της αυτοματίας του φλεβόκομβου.

### Μέγιστη Καρδιακή Συχνότητα (HRmax)

Συγκρίθηκαν ο ενδοδιαστολικός και ενδοσυστολικός όγκος με τη HRmax και βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ τους [54], όπως και με το λόγο  $E/e'$  [54]. Οι εν λόγω δείκτες είναι δηλωτικής σημασίας για τη διαστολική δυσλειτουργία, ως απόρροια της αναδιαμόρφωσης και της μυοκαρδιακής χάλασης. Οι καρδιαγγειακοί ασθενείς αδυνατούν να επιτύχουν την προβλεπόμενη, βάση της ηλικίας τους, μέγιστη καρδιακή συχνότητα. Συνήθως διακόπτουν τη σωματική τους προσπάθεια λόγω εμφάνισης συμπτωμάτων ή ενοχλήσεων, όπως οπισθοστερνικό πόνο, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές, αρρυθμίες, κοιλιακή δυσλειτουργία, κλπ. Η μειωμένη ποικιλομορφία καρδιακού ρυθμού και απάντηση χαμηλού καρδιακού ρυθμού οφείλεται σε σοβαρού βαθμού περιορισμό της καρδιακής πλήρωσης. Η σημαντική υστέρηση στην άνοδο της ΚΣ κατά την έντονη άσκηση και η αδυναμία επίτευξης τουλάχιστον του 85% της προβλεπόμενης HRmax ή του 80% της ΚΣεφεδρ κατά τη δοκιμασία κόπωσης (chronotropic incompetence), οφείλεται σε διαταραχή της αυτόνομης ισορροπίας του καρδιαγγειακού απόρροια παρατεταμένης δράσης αντιρροπιστικών μηχανισμών ΚΑ.

### VO<sub>2</sub>AT

Μία ερευνητική εργασία [53] συσχέτισε τη VO<sub>2</sub>AT με τα ηχωκαρδιογραφικά ευρήματα αυξημένων LVMI και LAVI) και επίσης

συσχέτιση υπήρξε με το δείκτη  $E/E'$  [49]. Η ανεπαρκής μεταφορά του  $O_2$ , λόγω διαστολικής δυσλειτουργίας, στους περιφερικούς μύες οδηγεί σε πρόωμη έναρξη του αναερόβιου μεταβολισμού (χαμηλός αναερόβιος ουδός AT), με χαρακτηριστική πρόωμη έναρξη της μεταβολικής οξέωσης και πρόωμη ελάττωση της  $PaCO_2$ . Παρόλα αυτά ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός, στον οποίο οφείλεται η αυξημένη αυτή αναπνευστική απάντηση στην κόπωση των ασθενών με ΧΚΑ, δεν έχει προσδιοριστεί. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για την εξήγηση του φαινομένου αυτού όπως: πρόωρη έναρξη γαλακτικής οξέωσης, συνύπαρξη αποφρακτικής ή περιοριστικής νόσου των πνευμόνων, μείωση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων (DLCO), αδυναμία των αναπνευστικών μυών, διαταραχές της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, το υποκλινικό κυψελιδικό και διάμεσο οίδημα και η υπερευαισθησία των υποδοχέων της ρύθμισης του αναπνευστικού.

#### Κλίση καρδιαγγειακής απάντησης ( $HR/VO_2$ )

Βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ  $HR/VO_2$  και διαστάσεων αριστερής κοιλίας και λόγου  $E/E'$  [46]. Η καμπύλη αυτών την μεταβλητών παρουσιάζει αύξηση στην καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω μείωσης του καρδιακού όγκου παλμού, κάτι που έρχεται σε συμφωνία με το υπερηχογραφικό εύρημα. Αξίζει να αναφερθεί ότι ενώ φυσιολογικά η  $HR/VO_2$  μειώνεται σταδιακά με την διακοπή της άσκησης, σε ασθενείς με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια και επαγόμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία αυξάνεται. Αυτή η παράδοξη απόκριση οφείλεται στο γεγονός ότι το μεταφορτίο μειώνεται απότομα με την διακοπή της άσκησης λόγω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

### Οξυγόνο Παλμού (O<sub>2</sub>pulse)

Σε μελέτη [49] διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση του O<sub>2</sub>pulse με το LAVI και το LVMI καθώς και με το E/E'. Το O<sub>2</sub>pulse κυμαινόταν σε χαμηλά επίπεδα, κάτι που αντανακλά αδυναμία αύξησης του όγκου παλμού ή ανεπαρκή χρήση του οξυγόνου στην περιφέρεια, ενώ η αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου εξελίσσεται με συνεχόμενη αύξηση της μάζας και του όγκου. Η αύξηση των πιέσεων πλήρωσης κατά τη διάρκεια της άσκησης στην ΚΑΔΚΕ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, ακόμη και όταν οι πιέσεις ανάπαυσης είναι φυσιολογικές.

### Συνολικός Χρόνος Άσκησης

Ο μειωμένος χρόνος άσκησης, λόγω έκλυσης μυϊκού καμάτου, οφείλεται κατά Wassermann στην εμφάνιση μιτοχονδριακών αλλαγών, όπως στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος c οξειδάση, της κρεατινίνης κινάσης και άλλων οξειδωτικών ενζύμων, καθώς και την αναδιαμόρφωση των ινών ταχείας συστολής [31]. Ως απόρροια των ανωτέρω είναι η πρόωμη εμφάνιση αναερόβιου μεταβολισμού κατά τη διάρκεια της άσκησης, προκαλώντας μεταβολική οξέωση και οδηγώντας στην πρόωρη κόπωση. Σχετίστηκε αρνητικά με τις διαστάσεις του αριστερού κόλπου και κοιλίας [46] αλλά και το λόγο E/E' μετρούμενο πριν την έναρξη της δοκιμασίας κόπωσης και μετά τον τερματισμό της [46,54]. Προηγούμενες μελέτες διαπίστωσαν ότι ο λόγος E/E' σχετίζεται με τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και ότι η αύξηση της πίεσης σε αυτές μπορεί να προκαλέσει δυσανεξία στην άσκηση. Θεωρείται ότι η αναλογία E/E' μπορεί να προβλέψει την ικανότητα άσκησης σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης μέσω της συσχέτισής του με την πίεση πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας.

## $P_{ETCO_2}$

Οι μειωμένες τιμές  $P_{ETCO_2}$  έχουν συνδεθεί με την αύξηση της πνευμονικής αγγειακής πίεσης, μια κατάσταση που μπορεί να προκληθεί από διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ. Μια τέτοια αύξηση της πνευμονικής πίεσης οδηγεί σε ανωμαλίες αερισμού-αιμάτωσης, επηρεάζοντας έτσι αρνητικά την απόκριση ανταλλαγής αερίου κατά τη διάρκεια άσκησης και επιτείνοντας το αίσθημα της δύσπνοιας. Το κύμα  $E'$  και ο λόγος  $E/E'$  απεικονίζουν διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ [48] και συνεπώς μειωμένο  $E'$  και αυξημένος  $E/E'$ , αντικατοπτρίζουν την αυξημένη πνευμονική πίεση και την αντίστοιχη μείωση του  $P_{ETCO_2}$ .

## IVRT

Μία μελέτη συσχετίζει το BNP με το χρόνο ισογκωτικής χάλασης (IVRT) (Eroglu). Ο χρόνος ισογκωτικής χάλασης της αριστερής κοιλίας αποτελεί ένα δείκτη του ρυθμού της πρώιμης διαστολικής χάλασης της αριστερής κοιλίας και περιλαμβάνει το χρονικό διάστημα από τη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας έως τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας. ενώ αντίθετα επί ύπαρξης αυξημένης πίεσης στον αριστερό κόλπο, η μιτροειδής βαλβίδα ανοίγει πρωιμότερα και ο IVRT βραχύνεται. Ο IVRT μετρά άμεσα τόσο το ρυθμό της χάλασης και τη διάρκεια της χάλασης πριν τη διάνοιξη της μιτροειδούς βαλβίδας, οπότε υψηλή τιμή IVRT, ενδεικτική διαστολικής δυσλειτουργίας, προκαλεί σύστοιχη πτώση των METs σε ασθενή με ΚΑΔΚΕ.



Πίνακας 11. Υπερηχογραφικοί παράμετροι διαστολικής δυσλειτουργία σε ΚΑΔΚΕ-συσχέτιση με εργοσπιρομετρικούς. Σύνοψη αποτελεσμάτων από το σύνολο των μελετών

Υπερηχογραφικοί παράμετροι διαστολικής δυσλειτουργίας σε ΚΑΔΚΕ-συσχέτιση με εργοσπιρομετρικούς. Σύνοψη αποτελεσμάτων από το σύνολο των μελετών.		
Υπερηχογραφικοί παράμετροι διαστολικής δυσλειτουργίας	Είδος συσχέτισης	Εργοσπιρομετρικοί δείκτες
LAVI (αυξημένο) <sup>β</sup>	Αρνητική	VO <sub>2</sub> peak VO <sub>2</sub> /HR HRR Χρόνος άσκησης VO <sub>2</sub> AT O <sub>2</sub> pulse peak HRmax METs
	Θετική	VE/VCO <sub>2</sub> slope BR
LVMI (αυξημένο) <sup>β</sup>	Αρνητική	VO <sub>2</sub> peak VO <sub>2</sub> /HR HRR Χρόνος άσκησης VO <sub>2</sub> AT O <sub>2</sub> pulse peak HRmax METs
	Θετική	VE/VCO <sub>2</sub> slope BR
E/A (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	VO <sub>2</sub> peak Χρόνος άσκησης METs
E' (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	VO <sub>2</sub> peak HRR
	Αρνητική	VE/VCO <sub>2</sub> slope PETCO <sub>2</sub> peak
A' (αυξημένο) <sup>β</sup>	Θετική	VE/VCO <sub>2</sub> slope
	Αρνητική	VO <sub>2</sub> peak METs
E (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	VO <sub>2</sub> peak Χρόνος άσκησης O <sub>2</sub> pulse PETCO <sub>2</sub> peak VE/VCO <sub>2</sub> slope
Mitral E/lateral E' (αυξημένο) <sup>β</sup>	Θετική	BR VE/VCO <sub>2</sub> slope
	Αρνητική	VO <sub>2</sub> peak VO <sub>2</sub> /HR HRR Χρόνος άσκησης O <sub>2</sub> pulse peak METs PETCO <sub>2</sub> ηρεμίας

Συσχέτιση παραμέτρων εργοσπιρομετρίας με δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως

E' septal (μειωμένο) <sup>α</sup> A' septal (μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	VO <sub>2</sub> peak VO <sub>2</sub> AT Χρόνος άσκησης O <sub>2</sub> pulse peak METs
E/e' (αυξημένο) <sup>β</sup>	Αρνητική	VO <sub>2</sub> peak Χρόνος άσκησης VE/VCO <sub>2</sub> slope METs HRR HRRmax VO <sub>2</sub> AT O <sub>2</sub> pulse PETCO <sub>2</sub> ηρεμίας
e'(μειωμένο) <sup>α</sup>	Θετική	Χρόνος άσκησης
IVRT (αυξημένο) <sup>β</sup>	Αρνητική	METs

## Περιορισμοί

Στους περιορισμούς της παρούσης μελέτης εντάσσονται ο περιορισμένος αριθμός των μελετών των σχετικών με το θέμα στην υπάρχουσα πρόσφατη βιβλιογραφία, καθώς και το μικρό σχετικά δείγμα των ασθενών που εμπεριέχονται στις εν λόγω μελέτες. Επιπρόσθετα ενώ οι υπερηχογραφικοί δείκτες διαστολικής λειτουργίας στις εν λόγω μελέτες έχουν διερευνηθεί και χρησιμοποιηθεί πλήρως, από τους εργοσπιρομετρικούς δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί και χρησιμοποιηθεί λιγότεροι και συνήθως οι περισσότεροι βασικοί και συνήθεις. Σύμφωνα με το τελευταίο υπάρχουν περιορισμένες συσχετίσεις αναφορικά με την ποικιλία μεταξύ των αντίστοιχων υπό διερεύνηση δεικτών.

## **Μελλοντικές προοπτικές**

Η εν λόγω διπλωματική εργασία θα αποτελέσει εναρκτήριο ερευνητικό ερέθισμα, προς την πραγματοποίηση περισσότερων μελλοντικών μελετών με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, ώστε να στηριχτεί ακράδαντα ο σκοπός και η υπόθεση της. Η προοπτική αφορά πιθανή υποσχόμενη μελλοντική χρήση της ΚΑΔΚ, ως διαγνωστικό, κλινικό και θεραπευτικό εργαλείο στον πληθυσμό των ασθενών με ΚΑΔΚΕ.

## **Συμπεράσματα**

Η επιβίωση των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα παρουσιάζει αύξηση ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία. Η καρδιακή ανεπάρκεια ως απότοκος των καρδιαγγειακών νοσημάτων αντιμετωπίζεται πλέον πολύπλευρα και αποτελεσματικά, επιφέροντας παράταση του χρόνου ζωής των εν λόγω ασθενών. Παρόλο που η συστολική συνιστώσα της καρδιακής ανεπάρκειας έχει εκτενώς αναλυθεί και διερευνηθεί, λιγότερα δεδομένα υπάρχουν αναφορικά με τη διαστολική συνιστώσα. Πράγματι, μόλις τα τελευταία χρόνια πληθώρα ερευνητικών μελετών πραγματεύεται το θέμα της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, απόρροια των οποίων αποτέλεσε και η πρόσφατη ταξινόμηση της ΚΑ σε ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως, ΚΑ με ενδιάμεση τιμή (μεταξύ διατηρημένου και μειωμένου κλάσματος εξωθήσεως) και ΚΑ με διατηρημένο. Στο γενικότερο φάσμα πραγματοποίησης ερευνητικών μελετών αναφορικά με την ΚΑΔΚΕ έρχονται να προστεθούν πρόσφατες μελέτες, που έχουν ως σκοπό τη διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης και διαστολικής δυσλειτουργίας. Συγκεκριμένα, στις εν λόγω μελέτες διερευνάται το ερώτημα ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ νεότερων δεικτών

εργοσπιρομετρίας με εργαστηριακές και απεικονιστικές παραμέτρους ΚΑΔΚΕ. Πράγματι ολοένα και περισσότερες μελέτες σχεδιάστηκαν προκειμένου να αποδείξουν το εν λόγω ερώτημα και παρόλο τον περιορισμένο αριθμό τους και τα μικρά δείγματα ασθενών, τα οποία εντάσσονται στους περιορισμούς της εν λόγω διπλωματικής εργασίας, οι ενδείξεις είναι θετικές. Συγκεκριμένα με την παράθεση των διαθέσιμων μελετών και την σύγκριση τους, διαφαίνεται σαφή συσχέτιση μεταξύ δεικτών εργοσπιρομετρίας και υπερηχογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ. Πράγματι η  $VO_2$ peak αποτελεί τον πιο μελετημένο εργοσπιρομετρικό δείκτη στην πληθώρα των μελετών και αποδεικνύεται να συσχετίζεται αρνητικά με τους υπερηχογραφικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας, ενώ οι λοιποί δείκτες έχουν μελετηθεί λιγότερο, γεγονός που εντάσσεται επίσης στους περιορισμούς της εν λόγω διπλωματικής εργασίας.

## Βιβλιογραφία

1. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108:977–982
2. Davie P, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335–339
3. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Wittteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England*; 2004;25:1614–1619.
6. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–259
7. Τρυποσκιάδης Φ , Σκουλαρίγκης Ι , Χαντηνικολάου Λ, Starling RC. Καρδιακή Ανεπάρκεια. Καρδιολογία. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός; 2003:635.

8. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Crespo Leiro M, Drozdz J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–817
9. Kitzman DW. Understanding results of trials in heart failure with preserved ejection fraction: remembering forgotten lessons and enduring principles. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1687-9.
10. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation* 2004; 109:972-7.
11. García EH, Perna ER, Farías EF, et al. Reduced systolic performance by tissue Doppler in patients with preserved and abnormal ejection fraction: new insights in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2006; 108:181-8.
12. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011; 123:2006-13; discussion 14.
13. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with midrange ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail* 2014; 16:1049–1055.
14. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20:457–464.

15. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111:2837-49.
16. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fiuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CSP. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1668-1682
17. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539-2550
18. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez de Diego JJ, Oliva MJ, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, Magne J, Martinez C, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt J-U, Zamorano JL, Bernard A, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:1031-1041.
19. Hayley BD, Burwash IG. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: role of echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27:169-80.
20. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for

- evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527-33.
21. Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105:499-506.
  22. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:107-33.
  23. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102:1788-94.
  24. Grant D.M A, Negishi K, Negishi T, Collier P, Kapadia RS, Thomas DJ, Marwick TH, Griffin BP, Popovic ZB. Grading diastolic function by echocardiography: hemodynamic validation of existing guidelines. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 13:28.
  25. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Heart*. 2007 Oct; 93(10):1285-92.
  26. Σ. Νανάς. Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως & Προγράμματα Καρδιοαναπνευστικής Αποκατάστασης. Εκδόσεις Σταμούλη 2006.
  27. Bruce RA, McDonough JR. Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med* 1969; 45:1288-1305.
  28. Naughton JP, Hellerstein HK, Haider R. Methods of exercise testing. In: Exercise testing and exercise training in coronary heart disease. New York: Academic Press; 1973. p. xx.



29. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood E. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *JAMA* 2002; 346:793–801.
30. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. Xvi
31. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications, 4rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005
32. Whipp BJ, Wasserman K. Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant-load work. *J Appl Physiol* 1972; 33:351–356.
33. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27(2):345-52.
34. De Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(9):1584-9.
35. Brooks GA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17:22–34.
36. ATS/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:211-277.
37. Dickstein K, Barvik S, Aarsland T, Snapinn S, Karlsson J. A comparison of methodologies in detection of the anaerobic

- threshold. *Circulation* 1990; 81(1 Suppl):II38–II46.
38. Myers J, Voodi L, Umann T, Froelicher VF. A survey of exercise testing: methods, utilization, interpretation, and safety in the VAHCS. *J Card iopulm Rehabil* 2000; 20:251–258.
  39. Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou DCh, Dimopoulos SK, Drakos SG, Kapsimalakou SG, Mpatziou CA, Papazachou OG, Dalianis AS, Anastasiou-Nana MI, Roussos C. VE/VCO<sub>2</sub> slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8(4):420-7
  40. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *European heart journal.* 2001; 22(1):37-45.
  41. Agostoni PG, Wasserman K, Perego GB, Guazzi M, Cattadori G, Palermo P, Lauri G, Marenzi G. Non-invasive measurement of stroke volume during exercise in heart failure patients. *Clin Sci* 2000; 98:545– 551.
  42. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology.* Philadelphia: Elsevier/Saunders; 11th ed, 2006. pp. 103-114, 161-179, 195-214, 232-256.
  43. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Essentials of exercise physiology.* Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2th ed, 2000. pp. 357-398.
  44. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Heart rate recovery predicts sudden cardiac death in heart failure. *Int. J. Cardiol.* 144(1), 121–123 (2010).
  45. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am. Heart J.* 151(4), 851.e857–e813 (2006).
  46. Garcia EL, Menezes MG, Stefani Cde M, Danzmann LC, Torres MA. Ergospirometry and echocardiography in early

- stage of heart failure with preserved ejection fraction and in healthy individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105:248–55.
47. Guazzi M, Labate V, Cahalin LP, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing reflects similar pathophysiology and disease severity in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Jul; 21(7):847-54.
48. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, et al. Cardiopulmonary exercise testing variables reflect the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure-normal ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010; 30: 165–172.
49. Pugliese NR, Fabiani I, Santini C, Rovai I, Pedrinelli R, Natali A, Dini F. Value of Combined Cardiopulmonary and Echocardiography Stress Test to Characterize the Haemodynamic and Metabolic Responses of Patients With Heart Failure and Mid-Range Ejection Fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019 Jul 1; 20(7):828-836.
50. Eroğlu S, Sade LE, Aydinalp A, Yildirim A, Bozbaş H, Ulubay G, et al. Association between cardiac functional capacity and parameters of tissue Doppler imaging in patients with normal ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2011; 66(2):181-7.
51. Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, Giga V, Djordjevic-Dikic A, Trifunovic D, Nedeljkovic M, Petrovic M, Dobric M, Dikic N, Zlatac M, Beleslin B. The combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 71–77.
52. Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, Verheyen N, Meinitzer A, Radhakrishnan AK, Kropf M, Frydas A, Ovchinnikov AG, Schmidt A, Tadic M, Genger M, Lindhorst R, Bobenko A, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske-Kraigher E,

- Pieske B. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *ESC Heart Fail.* 2019 Feb; 6(1):146-153.
53. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic Correlates and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018 Aug; 6(8):665-675.
54. Grewal J, McCully RB, Kane GC, Lam C, Pellikka PA. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA.* 2009; 301:286–94.
55. Masliza Mahmod, Nikhil Pal, Jennifer Rayner, Cameron Holloway, Betty Raman, Sairia Dass, Eylem Levelt, Rina Ariga, Vanessa Ferreira, Rajarshi Banerjee, Jurgen E. Schneider, Christopher Rodgers, Jane M. Francis, Theodoros D. Karamitsos, Michael Frenneaux, Houman Ashrafian, Stefan Neubauer, Oliver Rider. The interplay between metabolic alterations, diastolic strain rate and exercise capacity in mild heart failure with preserved ejection fraction: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018; 20:88.
56. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011; 123(18):2015-9.