



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

*ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: Καθηγήτρια Αν. Κοτανίδου*

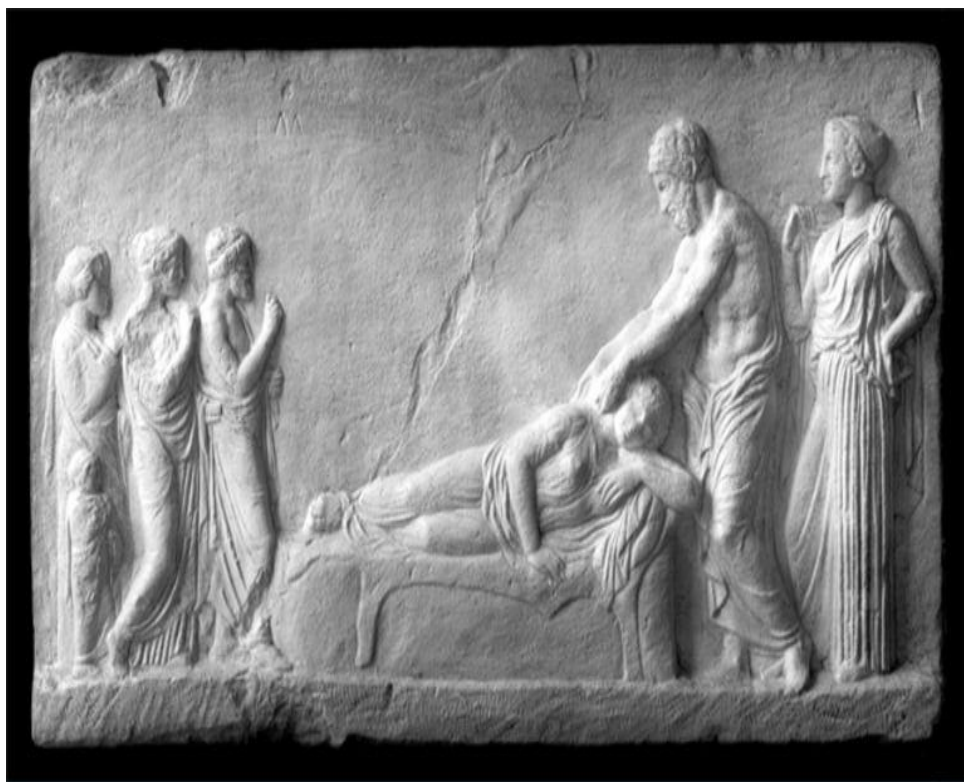
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ  
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

*Ιωάννης Α. Χαβελές*  
*Ιατρός Καρδιολόγος*



ΑΘΗΝΑ 2021





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
*ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: Καθηγήτρια Αν. Κοτανίδου*

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ  
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

*Ιωάννης Α. Χαβελές*  
*Ιατρός Καρδιολόγος*



*Επιβλέπων Καθηγητής: Σεραφείμ Νανάς*  
*Ομ. Καθηγητής Παθολογίας-Εντατικής Θεραπείας ΕΚΠΑ*

Εγκρίθηκε από τη Γενική Συνέλευση της Ιατρικής Σχολής στις 03/06/2015 (ορισμός τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής-αριθμός πρωτοκόλλου 1415018987/15.06.2015)  
Κατάθεση θέματος και πρωτοκόλλου: 12/04/2016  
Κατάθεση 1<sup>ης</sup> προόδου: 29/09/2017  
Κατάθεση 2<sup>ης</sup> προόδου: 18/10/2019  
Κατάθεση 3<sup>ης</sup> προόδου: 17/05/2021  
Ημερομηνία υποστήριξης: 19/10/21  
Υποβλήθηκε στο Ιατρικό Τμήμα Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών  
Βαθμός: **ΑΡΙΣΤΑ**  
Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ: Πέτρος Π. Σφηκάκης

### Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

---

1. **Σεραφεΐμ Νανάς** Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Εργαστήριο Κλινικής Εργοσπιρομετρίας, Άσκησης και Αποκατάστασης ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός (Επιβλέπων καθηγητής)
2. **Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης** Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, τ. Διευθυντής 2<sup>ης</sup> Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής ΓΝΑ « Αττικών» Νοσοκομείο Αθηνών
3. **Χριστίνα Ρούτση** Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»
4. **Ιωάννης Βασιλειάδης** Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός
5. **Ελένη Μάγειρα** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»
6. **Παρασκευή Κατσαούνου** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»
7. **Νικολέττα Ροβίνα** Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Πνευμονολογική κλινική Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

© Ιωάννης Α. Χαβελές

© ΕΚΠΑ, 2021

[Η επίδραση της καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης στην διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια]

*Στην ιερή μνήμη της μητέρας μου Σοφίας,  
Στην οικογένειά μου,*

*Στο δάσκαλό μου  
και συμπαραστάτη μου  
σε αυτήν την πορεία,*

*Καθηγητή Σεραφείμ Νανά,  
με ευγνωμοσύνη και σεβασμό!*

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΙΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΙΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΑΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΛΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

# ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΕΚ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Στοιχεία που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα διατριβή, έχουν προηγουμένως δημοσιευτεί ή παρουσιαστεί ως ακολούθως:

## **A. Παρουσίαση σε Διεθνές Συνέδριο:**

Poster στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρείας-ESC Preventive Cardiology 2021.

Θέμα: *"Effects on the left ventricular diastolic dysfunction of a cardiac rehabilitation program in chronic heart failure patients"*

I. Chaveles<sup>1</sup>, L. Karatzanos<sup>2</sup>, S. Nanas<sup>3</sup> - (1) Evangelismos General Hospital of Athens, First Department of Cardiology, Athens, Greece (2) National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece (3) Evangelismos General Hospital of Athens, Critical Care Unit, Athens, Greece

## **B. Δημοσίευση σε pubmed indexed περιοδικά :**

**B1.** Τίτλος : *" Effects of exercise training on diastolic and systolic dysfunction in patients with chronic heart failure"*- Ioannis Chaveles, Ourania Papazachou, Manal al Shamari, Dimitrios Dellis, Argyrios Ntalianis, Niki Panagopoulou, Serafim Nanas, Eleftherios Karatzanos World Journal of Cardiology 2021(citation: *World J Cardiol* 2021; 13(9): 514-525 [DOI: 10.4330/wjc.v13.i9.514]).

**B2.** Τίτλος *"Effects on the left ventricular diastolic dysfunction of a cardiac rehabilitation program in chronic heart failure patients"*- I.Chaveles, L.Karatzanos, S.Nanas *European Journal of Preventive Cardiology* 2021, 28, Suppl 1, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab061.036>

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....</b>	<b>10</b>
<b>II. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....</b>	<b>12</b>
<b>III. ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....</b>	<b>29</b>
<b>IV. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> - Ορισμός, Επιδημιολογία και Πρόγνωση της ΚΑ</b>	
1.1 Ορισμός της ΚΑ.....	32
1.2 Ταξινόμηση της ΚΑ	
1.2.1 ΚΑ με διατηρημένο, ήπια ελαττωμένο και ελαττωμένο ΚΕ.....	32
1.2.2 Ονοματολογία σχετιζόμενη με τη φυσική πορεία της ΚΑ.....	34
1.2.3 Ονοματολογία σχετιζόμενη με της σοβαρότητα της συμπτωματολογίας της ΚΑ ...	35
1.3 Επιδημιολογία, αιτιολογία και φυσική ιστορία της ΚΑ.....	37
1.4 Πρόγνωση της ΚΑ.....	39
<b>Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> - Διάγνωση της ΚΑ</b>	
2.1 Συμπτώματα και Σημεία.....	40
2.2 Βασική αρχική εργαστηριακή διερεύνηση: νατριουρητικά πεπτίδια, ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχοκαρδιογράφημα	
2.2.1 Τα νατριουρητικά πεπτίδια.....	42
2.2.2 Το ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	42
2.2.3 Το υπερηχοκαρδιογράφημα.....	42
2.3 Αλγόριθμος διάγνωσης της ΚΑ	
2.3.1 Διάγνωση της χρόνιας ΚΑ.....	43
2.3.2 Διάγνωση της ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ.....	44
<b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> - Καρδιαγγειακή απεικόνιση και υπερηχογραφικοί δείκτες</b>	
3.1 Καθορισμός της συστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ.....	46
3.2 Καθορισμός της διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ.....	46
3.3 Προσδιορισμός της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης.....	46
3.4 Άλλα διαγνωστικά tests στην καρδιακή απεικόνιση.....	47
<b>Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup> - Διαστολική ΚΑ και υπερηχογραφικοί δείκτες</b>	
4.1 Εισαγωγή.....	47
4.2 Φυσιολογία της διαστολικής ΚΑ.....	49



<b>4.3</b>	Μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά της διαστολικής δυσλειτουργίας	
<b>4.3.1</b>	Υπερτροφία της ΑΚ.....	50
<b>4.3.2</b>	Όγκος του αριστερού κόλπου.....	51
<b>4.3.3</b>	Λειτουργία Αριστερού κόλπου.....	51
<b>4.3.4</b>	Συστολική και διαστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας.....	52
<b>4.3.5</b>	Μιτροειδική ροή.....	53
<b>4.4</b>	Χειρισμός Valsava .....	58
<b>4.5</b>	Ροή της Πνευμονικής φλέβας.....	59
<b>4.6</b>	Color M-Mode Flow Propagation.....	60
<b>4.7</b>	Ιστικό doppler πρώιμων και όψιμων διαστολικών ταχυτήτων του μιτροειδικού δακτυλίου.....	60
<b>4.8</b>	Προσδιορισμός των διαστολικών πιέσεων σε ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ.....	61
<b>4.9</b>	Προσδιορισμός των διαστολικών πιέσεων σε ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕ.....	62

## **Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup> - Η Καρδιοαναπνευστική Αποκατάσταση στην ΚΑ**

<b>5.1</b>	Καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση και καρδιακή ανεπάρκεια.....	63
<b>5.2</b>	Καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση και διαστολική δυσλειτουργία.....	64
<b>5.3</b>	Ενδείξεις και αντενδείξεις.....	66
<b>5.4</b>	Ο σχεδιασμός της μελέτης.....	67
<b>5.5</b>	Ειδικές κατηγορίες ασθενών .....	69

## **Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup> - Η Καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση και ο ρόλος της στη διαστολική ΚΑ**

<b>6.1</b>	Γενικές θεωρήσεις.....	70
<b>6.2</b>	Βελτίωση των υπερηχογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας.....	71

## **V. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>A.</b>	ΥΠΟΘΕΣΗ.....	74
<b>B.</b>	ΣΚΟΠΟΣ.....	75

### **Γ. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

**1.** Έλεγχος της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας προ και μετά την άσκηση

<b>1.1.</b>	Ασθενείς.....	75	
<b>1.2</b>	Σχεδιασμός της μελέτης.....	78	
<b>1.3.</b>	Πρόγραμμα άσκησης.....	78	
<b>1.4.</b>	Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης.....	82	
<b>1.5.</b>	Υπερηχογραφικές μετρήσεις.....	85	
<b>1.6.</b>	Στατιστική ανάλυση.....	90	
<b>Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>			
1. Ευρήματα σε όλη την ομάδα			
1.1	Διαστολική δυσλειτουργία και τα στάδιά της.....	90	
1.2.	Άλλες παράμετροι διαστολικής δυσλειτουργίας.....	93	
1.3	Κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.....	96	
1.4	RVSP και LAVi.....	98	
1.5	Δείκτες αερόβιας άσκησης.....	100	
2.	Ευρήματα σε σύγκριση σε σχέση με τις ομάδες άσκησης.....	101	
<b>Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>			103
<b>ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>			106
<b>Ζ. ΕΠΙΚΡΙΣΗ.....</b>			107
<b>VI. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>			108
<b>VII. SUMMARY.....</b>			109
<b>VIII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>			111
<b>IX. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΑΡΘΡΟ.....</b>			137

# I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην πορεία ενός γιατρού στην άσκηση της ιατρικής υπάρχουν πολλές συγκυρίες και συναντήσεις που μπορούν να καθορίσουν την εξέλιξή του. Έτσι, πολλά γεγονότα καθορίζουν αυτή τη διαδρομή που άλλα είναι σχεδιασμένα και άλλα τυχαία. Στη δική μου περίπτωση, αυτό που αποκαλούμε «τύχη», εκφράστηκε αφενός με την ευκαιρία να βρεθώ στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» το 2007 ως επικουρικός ιατρός και στη συνέχεια ως μόνιμος επιμελητής στην 1<sup>η</sup> Καρδιολογική κλινική και στο Ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο, σε μία διαδρομή περισσότερο των 14 ετών, και αφετέρου να συσχετιστώ με την ομάδα της Καρδιοαναπνευστικής Αποκατάστασης του Καθηγητού Σεραφείμ Νανά. Η επαφή αυτή άνοιξε ένα νέο ορίζοντα σκέψης και μεθοδολογίας που ήταν άγνωστος σε μένα, και συσχετιζόταν όμως με τη λογική της εφαρμοσμένης καθημερινής ενασχόλησης με τη διαχείριση του ασθενούς. Έτσι, η πορεία προς την παρούσα διατριβή συνοδεύτηκε και με μια αναθεώρηση του τρόπου σκέψης μου και της κατανόησης του πως έχει προκύψει η υπάρχουσα πρακτική στην άσκηση της Ιατρικής. Σε μια διαδρομή του ανθρώπινου πολιτισμού μόνο λίγων χιλιάδων ετών, σίγουρα η γνώση βρίσκεται σε κατάσταση «εν τω γεννάσθαι». Και πρέπει ο άνθρωπος να αναθεωρεί συνεχώς, εμβαθύνοντας τα υπάρχοντα κατακτηθέντα. Με αυτή τη διαπίστωση λοιπόν, η παρούσα ενασχόληση με τη συγκέντρωση των στοιχείων και τη σύνταξή τους σε μία συνέχεια και ένα αποτέλεσμα, με οδήγησε σε ένα νέο σκέψης που αφορά αυτό που ονομάζουμε «λογική».

Η διαδρομή αυτή ήταν μακρά, με εμπόδια μεθοδολογίας και δυσκολίες στην ανάγνωση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Στο σημείο αυτό ήταν καθοριστική η συμβολή του εξαιρετικού συνεργάτη εργοφυσιολόγου κύριου Λευτέρη Καρατζάνου ο οποίος με καθοδήγησε στις αρχές της καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης, στη μεθοδολογία της έρευνας και τελικά στη σύνταξη μιας ολοκληρωμένης σκέψης και των ανάλογων αποτελεσμάτων. Συγχρόνως εδώ, οφείλω να ευχαριστήσω τον κύριο Σωτήρη Γυφτόπουλο για την άποψη συνεργασία, καθώς και το φίλο μου Διευθυντή Καρδιολογίας κύριο Νίκο Σακελλάρη που πάντα ήταν καθοδηγητής με την εμπειρία του και συγχρόνως με έφερε σε επαφή με τον Καθηγητή Σεραφείμ Νανά.

Επίσης θερμές ευχαριστίες οφείλω στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή αυτής της διδακτορικής διατριβής για την καθοδήγηση και την υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκειά της.

Συγκεκριμένα, ευχαριστώ πολύ τον Καθηγητή Ευστάθιο Ηλιοδρομίτη και τον Αν. Καθηγητή Ιωάννη Βασιλειάδη για τη συμπαράστασή τους και τις συμβουλές τους κατά την πορεία αυτή. Επίσης ευχαριστώ πολύ την ομάδα της καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης για την άψογη συνεργασία.

Στον κύριο Σεραφείμ Νανά, αφού εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την ευκαιρία που μου έδωσε, θα του ευχηθώ να είναι πάντα εμπνευστής και παράδειγμα σε όσους έχουν την τύχη να είναι κοντά του. Η εργασία του στο Πανεπιστήμιο και στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του «Ευαγγελισμού», δεν μπορεί παρά να αποτελεί φάρο γνώσης, ηθικής και ακεραιότητας για όλους μας.

Τελειώνοντας, αν και δεν ξέρω αν μπορώ να ευχαριστήσω ανθρώπους που έχουν φύγει, θα αφιερώσω την παρούσα διατριβή στην ιερή μνήμη της μητέρας μου Σοφίας που ακόμα και τώρα, μετά από τόσα χρόνια, οι πράξεις και τα λόγια της συνεχίζουν να με καθοδηγούν.

## II. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:** Ιωάννης Α. Χαβελές  
**ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** Αθήνα  
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:** Υψηλάντου 45-47, Αθήνα, ΤΚ 10676  
**ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:** [giachaveles@yahoo.gr](mailto:giachaveles@yahoo.gr)

### ΣΠΟΥΔΕΣ

- 1987. Απολυτήριο Λυκείου.
- 1996. Πτυχίο Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών με βαθμό «Λίαν καλώς». Εισαγωγή με πανελλήνιες εξετάσεις.
- 2006 Λήψη ειδικότητας Καρδιολογίας.
- 2015 Έναρξη διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα «Η επίδραση της καρδιοαναπνευστικής κόπωσης στη διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια» (Αρ. πρωτοκόλλου 1415018987 - 15/6/2015).

### ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

- Στην Παθολογία για 2 έτη (1 έτος παράταση θητείας) στο Γενικό Νοσοκομείο Αργοστολίου Κεφαλληνίας από το 2/1999 έως το 2/2002.
- Στην Καρδιολογία στην καρδιολογική κλινική του νοσοκομείου ΚΑΤ για 4 έτη από 2/2002 έως 2/2006.
- Τίτλος Ιατρικής ειδικότητας Καρδιολογίας 17/5/2006.
- Εξειδίκευση στην Ηλεκτροφυσιολογία και Βηματοδότηση στο ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός» για 2 έτη (9/2014 - 9/2016). Χορήγηση άδειας εμφύτευσης Βηματοδοτών και Απινιδωτών από το ΚΕΣΥ (αρ. ΦΕΚ Β2781 - 12.07.2018).

## **ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- Επιμελητής Α΄ Καρδιολογίας στο Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός» από 13/6/2016 έως σήμερα (μονιμοποίηση στις 3/10/2019).
- Χορήγηση άδειας εμφύτευσης βηματοδοτών, απινιδωτών και αμφικουλιακών συστημάτων (αρ. απόφασης Υπουργείου Υγείας μετά θετική γνωμοδότηση του ΚΕΣΥ ΑΔΑ:ΩΚ4Κ4690ΩΧ-ΤΓΑ 26/9/2017- αρ. ΦΕΚ Β2781-12.07.2018).
- Επιμελητής Β΄ Καρδιολογίας στο Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός» από 8/9/2014 έως 12/6/2016. Εξειδίκευση στην Ηλεκτροφυσιολογία και Βηματοδότηση.
- Σύμβαση εργασίας ορισμένου χρόνου ως Ιατρός συντονιστής Ιατρικών υπηρεσιών Κέντρων φιλοξενίας μεταναστών στο ΚΕΕΛΠΝΟ από 30/5/2014 έως 7/9/2014.
- Συντονιστής Ιατρός κέντρου επιχειρήσεων (κέντρο επιχειρήσεων υπουργείου υγείας του ΕΚΑΒ) από 02/01/2006-σήμερα, με έργο στη διαχείριση κρίσεων Υγείας, στην αντιμετώπιση μαζικών καταστροφών και στη διαχείριση και το συντονισμό της εφημερίας των Δημόσιων Νοσοκομείων της Ελληνικής Επικράτειας.
- Ιδιώτης Ιατρός Καρδιολόγος (Ιδιωτικό Ιατρείο στην Κηφισιά) από 3/4/2012 έως 7/9/2014.
- Συνεργάτης Κλινικής «Λευκός Σταυρός», Μαιευτηρίου «Λητώ» και Mednet-Νοσοκομείου «Υγεία» από 4/2012 έως 7/9/2014.
- Επικουρικός Καρδιολόγος Α΄ Καρδιολογικής κλινικής Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός» από 6/8/2007 έως 5/8/2008, από 15/9/2008 έως 14/9/2009 και από 13/10/2009 ως 13/1/2012 (Διευθυντής Καθηγητής Αντώνιος Σ. Μανώλης). Υπεύθυνος στη Μονάδα Εμφραγμάτων και συμμετοχή σε όλες τις δραστηριότητες της Κλινικής και του Αιμοδυναμικού και Ηλεκτροφυσιολογικού εργαστηρίου.
- Επικουρικός Καρδιολόγος στη Β΄ Καρδιολογική κλινική του Ν. Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού-«Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» για ένα έτος 3/7/2006 έως 2/7/2007 (διευθυντής κος Ζήνων Κυριακίδης). Υπεύθυνος στη Μονάδα Εμφραγμάτων και συμμετοχή σε όλες τις δραστηριότητες της Κλινικής και

του Αιμοδυναμικού εργαστηρίου.

- Ιατρός Καρδιολογικής Κλινικής Ιατρικού Κέντρου Αθηνών (κλινική Παλαιού Φαλήρου) 1/2006-9/2006.
- Εργασία στην κλινική «Λευκός Σταυρός» και στο μαιευτήριο «Λητώ» ως ειδικευμένος καρδιολόγος (2007).
- Ειδικευόμενος Ιατρός Καρδιολογικής κλινικής στο Γενικό Νοσοκομείο ΚΑΤ για 4 έτη από το 2002 έως το 2006 (διευθυντής Κωνσταντίνος Κελεσιδής).
- Ειδικευόμενος Ιατρός Εσωτερικής Παθολογίας στο Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Κεφαλληνίας για 3 έτη το 1999-2002, 6 μήνες απόσπαση στην Παιδιατρική κλινική.
- Ιδιώτης Ιατρός στα Σελιανίτικα Αιγίου για 8 μήνες το 1998.
- Ειδικευόμενος Ιατρός Χειρουργικής κλινικής στο Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών για 3 μήνες το 1997.
- Αγροτικός Ιατρός στο Περιφερειακό Ιατρείο Βασιλικάδων (Φισκάρδου) του Κέντρου Υγείας Σάμης Κεφαλληνίας από 4/1996 έως 8/1997.

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ**

### **A. ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ & ΚΛΙΝΙΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΕΞΑΣΚΗΣΗΣ**

- Ολοκλήρωση του ετήσιου International Fellowship Course Focus on AV(N)RT στις Βρυξέλλες, Abbott Center, στις 15 και 16 Δεκεμβρίου 2019.
- Παρακολούθηση του International Fellowship Course Focus on AV(N)RT - σκέλος IEPIC TSLF EM1, S3 που πραγματοποιήθηκε στο Ring Hospitalet στην Κοπεγχάγη στις 26 και 27 Σεπτεμβρίου 2019.
- Παρακολούθηση του International Fellowship Course Focus on AV(N)RT που πραγματοποιήθηκε στο Hospital Universitario La Plaz στη Μαδρίτη στις 6 και 7 Ιουνίου 2019.
- Εκπαίδευση με επιτυχία και πιστοποίηση στη δυνατότητα εμφύτευσης υποδόριου μόνιμου απινιδωτή μετά από το "S-ICD Surgical Skills Training" που πραγματοποιήθηκε στη Verona-Italy στις 16/11/2018.

- Εκπαίδευση με επιτυχία για πιστοποίηση δυνατότητας τοποθέτησης βηματοδότη χωρίς καλώδια (leadless) από την εταιρεία MEDTRONIC στις 24/1/2018.
- Επιστημονική Δημερίδα «Νέοι ορίζοντες στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη και των επιπλοκών του», Αθήνα 29/2-1/3/2008.
- 6 σεμινάρια των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, Φεβρουάριος 2003, Φεβρουάριος 2004, Νοέμβριος 2004, Φεβρουάριος 2005, Φεβρουάριος 2007 και Φεβρουάριος 2008.
- Σεμινάριο Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας 22/9/2007 στην ΕΚΕ.
- 6<sup>ο</sup> Σεμινάριο Κλινικής Υπερηχογραφίας των Καρδιαγγειακών Παθήσεων, Μάιος 2007.
- Φροντιστηριακά μαθήματα Καρδιολογίας Ωνάσειο Καρδοχειρουργικό Κέντρο, Σεπτέμβριος 2006.
- 4<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο κλινικής υπερηχογραφίας των καρδιαγγειακών παθήσεων, Αθήνα, Μάιος 2005.
- Α΄ και Β΄ σειρά Φροντιστηριακών Μαθημάτων Καρδιολογίας Ωνάσειου Καρδοχειρουργικού Κέντρου, Σεπτέμβριος και Φεβρουάριος του 2004.
- Παρακολούθηση επιδοτούμενου σεμιναρίου «καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση» διάρκειας 40 ωρών με 28 ώρες θεωρητική κατάρτιση και 12 ώρες πρακτική άσκηση στις 27/1/2003-12/2/2003 από το ΚΕΚ «Ασκληπιείου Βούλας».
- Παρακολούθηση προγράμματος πληροφορικής το 2002 στο Νοσοκομείο ΚΑΤ.
- 5<sup>ο</sup> Αρρυθμιολογικό Σεμινάριο «Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος Συγκοπή», Πάτρα, Νοέμβριος 2001.
- 1<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο Κλινικής Υπερηχογραφίας των Καρδιαγγειακών Παθήσεων», Αθήνα, Ιούνιος 2002.
- Σεμινάριο Ηλεκτροφυσιολογίας 2003, «Αιφνίδιος θάνατος σε νέα άτομα», Αθήνα, Δεκέμβριος 2003.
- 6<sup>ο</sup> Σεμινάριο Εντατική Θεραπεία «Υδρω και Ηλεκτρολύτες», Αθήνα, Νοέμβριος 2003.

## **B. ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**



- Principal investigator στη μελέτη "Aerobic versus combined Exercise and diastolic dysfunction"-Randomized Interventional Clinical Trial 2016-2020 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04916184)
- Συμμετοχή ως βασικός ερευνητής της μελέτης CENTAURUS, το 2007 στο Νοσοκομείο ΕΕΣ «ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ-ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ».
- Συμμετοχή στη μελέτη CLOCK, το 2010 στο Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός» .
- Investigator στη μελέτη ΤΑΟ/ΕFC 6204 στο Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός».
- Investigator στη μελέτη RESONANCE 2015-2017 στο Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός».

### **Γ. ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ (ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΣ)**

- Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα και στα μαθήματα ειδικευόμενων Καρδιολογίας της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός» με πολλές ομιλίες από το 2007 έως σήμερα.
- Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα και στα μαθήματα ειδικευόμενων Καρδιολογίας της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» το 2006-2007.
- Διδακτικό έργο στη Μέση Τεχνική Επαγγελματική Νοσηλευτική Σχολή Κεφαλληνίας για 1 έτος το εκπαιδευτικό έτος 1999-2000.

### **Δ. ΟΜΙΛΙΕΣ**

- Ομιλία στο 7<sup>ο</sup> Αρρυθμιολογικό Συνέδριο με θέμα: «Τι αντιπηκτική αγωγή θα επιλέξω σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και κακοήθη νεοπλάσματα;» που πραγματοποιήθηκε στο Μέγαρο Μουσικής Αθηνών στις 25-26/9/2021.
- Ομιλία με θέμα στην 7<sup>η</sup> Ημερίδα κλινικών αποφάσεων στις καρδιαγγειακές παθήσεις του Νοσοκομείου Νίκαιας με θέμα: «πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια»

που πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά στις 11/12/2020.

- Παρουσίαση περιστατικού (έμφραγμα του δεξιού κόλπου) στο 15ο συνέδριο κλινικών και καρδιαγγειακών παθήσεων της ΠΙΕΔΚΑΡ (διευθυντών Καρδιολογίας) που πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά στις 5-8/11/2020.
- Ομιλία στο 6ο workshop Αρρυθμιών και Βηματοδότησης με θέμα: «Μονοεστιακοί ή διπλοεστιακοί απινιδωτές: Single ή dual-coil απινιδωτικά ηλεκτρόδια;» που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα στις 30/10/2020-1/11/2020.
- Ομιλία στο 2<sup>ο</sup> συνέδριο «Σύγχρονες προσεγγίσεις στην Καρδιολογία» με θέμα: «Διαχείριση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Περιεπεμβατική διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής» που πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά στις 19-20/9/2020.
- Ομιλία στο 6<sup>ο</sup> Αρρυθμιολογικό Συνέδριο με θέμα: «διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή: ποιο αντιπηκτικό;» που πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά στις 25-26/9/2020.
- Ομιλία στο 5<sup>ο</sup> Αρρυθμιολογικό Συνέδριο με θέμα: «παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού ασθενούς με ηλεκτρική θύελλα που φέρει ICD για σύνδρομο long QT» που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα (Μέγαρο Μουσικής) στις 27 και 28/9/2019.
- Ομιλία στο 14<sup>ο</sup> Συνέδριο Κλινικών Καρδιαγγειακών Παθήσεων της ΠΙΕΔΚΑΡ με θέμα: παρουσίαση περιστατικού ηλεκτροφυσιολογίας (ηλεκτρική θύελλα) που διεξήχθη στο Πόρτο Χέλι στις 14-17/6/2019.
- Ομιλία στο αμφιθέατρο ΚΑΤ στις 30/5/2019 με θέμα: «βασική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση».
- Ομιλία στο International Congress of Interventional Cardiology (ICE 2018) στο Working Group On Pacing and Electrophysiology με θέμα: «Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και οξεία στεφανιαία σύνδρομα», που διεξήχθη στις 30/11/18-2/12/2018 στο Ηράκλειο Κρήτης.
- Ομιλία στη διημερίδα «Καρδιά-Αγγεία-Τρέχουσες εξελίξεις» του

Νοσοκομείου ΚΑΤ με θέμα: «Συγκοπτικό Επεισόδιο: διάγνωση-αντιμετώπιση» που διεξήχθη στις 2/6/2018 στο ΚΑΤ.

- Ομιλία στα Πανελλήνια σεμινάρια των ομάδων εργασίας της Ελληνικής Καρδιολογικής εταιρείας με θέμα: «τροποποίηση παραγόντων κινδύνου και μεταβολή του τρόπου ζωής στην κολπική μαρμαρυγή», που διεξήχθη στις 8-10/2/2018 στη Θεσσαλονίκη.
- Ομιλία στο International Congress of Interventional Cardiology (ICE 2017) στο Working Group On Pacing and Electrophysiology με θέμα: «Παράγοντες κινδύνου για κολπική μαρμαρυγή-Risk factors to AF», που διεξήχθη στις 15-16/12/2017 στο Ηράκλειο Κρήτης.
- Ομιλία στο 4<sup>ο</sup> Κλινικό Φροντιστήριο Βηματοδοτών και Ηλεκτροφυσιολογίας με θέμα: «βηματοδοτικοί αλγόριθμοι στην κολπική μαρμαρυγή» που πραγματοποιήθηκε στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών στις 24/11/2017.
- Ομιλία στο 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου με θέμα: «ακάλυπτες ανάγκες στην υπολιπιδαιμική αγωγή» που διεξήχθη στην Καλαμάτα στις 22-25/7/2017.
- Ομιλία στο 22<sup>ο</sup> ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης της Επιστημονικής Ένωσης του Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός» με θέμα: «Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης: Μια αχαρτογράφητη περιοχή» στις 14/2/2017.
- Ομιλία στα Πανελλήνια Σεμινάρια των ομάδων Εργασίας της ΕΚΕ με θέμα: «διαστρωμάτωση κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας» που πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλονίκη στις 18/2/2017.
- Ομιλία στο International Congress of Interventional Cardiology (ICE 2016) στο Working Group On Pacing and Electrophysiology στο session Παρουσίαση Περιστατικού βηματοδότησης-ΗΦΕ με θέμα: «Εμφύτευση Διπλοεστιακού Βηματοδοτικού Συστήματος σε Ασθενή με Παραμένουσα Αριστερή Άνω Κοίλη Φλέβα και απουσία Δεξιάς Άνω Κοίλης Φλέβας-εμπειρία 2 περιστατικών» που διεξήχθη στην Αθήνα στις 8-10/12/2016.
- Ομιλία στο 3<sup>ο</sup> Κλινικό Φροντιστήριο Βηματοδοτών και Ηλεκτροφυσιολογίας με θέμα: «Προσαρμογές Διπλοεστιακού Βηματοδότη στην Κολπική Μαρμαρυγή» που πραγματοποιήθηκε στο Ιπποκράτειο

Νοσοκομείο Αθηνών στις 25/11/2016.

- Ομιλία στο 2<sup>ο</sup> Αρρυθμιολογικό Συνέδριο με θέμα: «νέοι αλγόριθμοι υπολογισμού θρομβοεμβολικού και αιμορραγικού κινδύνου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή» που πραγματοποιήθηκε την 1<sup>η</sup>/10/2016 στην Αθήνα.
- Ομιλία στο 21<sup>ο</sup> ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης της Επιστημονικής Ένωσης του Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός» στο εκπαιδευτικό συμπόσιο-ζωντανή χειρουργική επίδειξη-διαδραστική συζήτηση: ελάχιστα επεμβατική καρδιαγγειακή χειρουργική, με θέμα «Υποδόρια τοποθέτηση Απινιδωτή» στις 27/2/2016.
- 2 ομιλίες στο 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Διαχείρισης κρίσεων του Υπουργείου Υγείας με θέματα: «σύγχρονη αντιμετώπιση των βαλβιδοπαθειών» και «προαθλητικός καρδιολογικός έλεγχος», Αθήνα 11<sup>ος</sup> 2015.
- 2 ομιλίες στο 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Διαχείρισης κρίσεων του Υπουργείου Υγείας με θέματα: «ο ρόλος του ΕΚΕΠΥ στο πρόγραμμα της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής στην Ελλάδα» και «αναβολικά στεροειδή και καρδιαγγειακό σύστημα», Αθήνα 11<sup>ος</sup> 2014.
- Ομιλία στην Επιστημονική Ένωση του Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός» στις 25/2/2012 με θέμα: «ο ρόλος της διοισοφαγείου υπερηχογραφίας στα εξωτερικά ιατρεία».
- Ομιλία στην Επιστημονική Ένωση του Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός» στις 22/2/2011 με θέμα: «δυσμενείς επιδράσεις μη καρδιολογικών φαρμάκων στο καρδιαγγειακό σύστημα: Αντιδιαβητικά, NSAIDs, PPIs, στεροειδή και βότανα».
- Ομιλία στην Επιστημονική Ένωση του Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός» στις 23/2/2011 με θέμα: «νεότερα αντιθρομβωτικά/αντιπηκτικά φάρμακα».
- Ομιλία στην Επιστημονική Ένωση του Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός» με θέμα: «Παρουσίαση περιστατικού: Ασθενής με ηπατική ανεπάρκεια και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια» στις 19/5/2010.
- 3 Ομιλίες στα GRAND ROUNDS της Επιστημονικής Ένωσης του Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός» με θέματα: «πολυκεντρικές μελέτες 2008», «πολυκεντρικές μελέτες 2009», «περιοδοντίτιδα και καρδιαγγειακές επιπλοκές» 2009.
- Ομιλία στην Επιστημονική Ένωση του Γ.Ν.Α «ο Ευαγγελισμός» με θέμα:

«προεγχειρητικός έλεγχος καταγματία ασθενή με συνοδά προβλήματα»,  
Μάιος 2009.

- Ομιλητής Στρογγυλού τραπέζιου στο 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συμπόσιο Αρτηριακής Υπέρτασης με Διεθνή συμμετοχή με θέμα: «Εξελίξεις και Προοπτικές», Αθήνα, Μάρτιος 2008.
- Ομιλίες στο αμφιθέατρο ΝΕΕΣ με θέμα: «ESC 2006 guidelines in atrial fibrillation» και «διάγνωση και θεραπεία της πνευμονικής εμβολής» το 2006 και το 2007.
- Ομιλία με θέμα: «θεραπεία της πνευμονικής εμβολής» στο Νοσοκομείο ΚΑΤ το 2005.
- Ομιλίες με θέμα: «οι βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος» στα Γυμνάσια και τα Λύκεια του Νομού Κεφαλληνίας το 2000.
- Ομιλία με θέμα: «Έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη του καρκίνου» στην ημερίδα ενημέρωσης του κοινού από την Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρία το 2000 στον Πόρο της Κεφαλληνίας.

## **Ε. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ**

Συμμετοχή στις εξής επιστημονικές εργασίες που έχουν παρουσιαστεί σε πανελλήνια και διεθνή συνέδρια:

- Σύμπλοκη αγγειοπλαστική (PCI) μετά από καρδιοχειρουργική απόρριψη με τη χρήση περιστροφικού αθηροτόμου σε μη προσπελάσιμη από μπαλόνι (uncrossable) βλάβη του προσθίου κατιόντα. Γ. Φερεντίνος, Κ. Τριανταφύλλου, Δ. Μπενιά, Δ. Οικονόμου, Α. Κυπαρίσση, Π. Δρίτσα, Ε. Μαργιούλα, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Κ. Κάππος 40<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Ιωάννινα 10<sup>ο</sup>/ 2019.
- Τοποθέτηση επικαρδιακού ηλεκτροδίου αριστερής κοιλίας σε non responder ασθενή με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και εξαντληθέντα αμφικοιλιακό βηματοδότη Ι. Χαβελές, Π. Δεδεηλίας, Σ. Νικολιδάκης, Ε. Δεμπέλα, Π. Σταματάκος, Β.Καλογερά Π. Τσαμαδιά, Κ. Κάππος 40<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Ιωάννινα 10<sup>ο</sup>/ 2019 (poster).
- Σταδιοποίηση αρρυθμιολογικού κινδύνου και επέμβαση κατάλυσης

δύσκολα προσβάσιμου αριστερού παραπληρωματικού δεματίου σε νεαρό ασυμπτωματικό ασθενή με τη χρήση τρισδιάστατου συστήματος χαρτογράφησης. Π. Σταματάκος, Ι. Χαβελές, Δ. Αβραμίδης, Χ. Καλλιάνος, Π. Τσαμαδιά, Δ.Οικονόμου, Ι. Μάνου, Ε. Δέμπελα, Κ. Κάππος 40<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Ιωάννινα 10<sup>ο</sup>/2019 (ελεύθερη ανακοίνωση).

- Characteristics of exercise oscillatory ventilation differ in chronic heart failure patients stratified by left ventricular ejection fraction N Panagopoulou (Athens,GR), A Ntalianis (Athens,GR), P Ferentinos (Leeds,GB), C Kapelios (Athens,GR), V Zarvalias (Athens,GR), S Dimopoulos (Athens,GR), I Chaveles (Athens,GR), S Nanas (Athens,GR), A Sideris (Athens,GR), E Karatzanos (Athens,GR) Poster in **Europrevent 2019**, 11-13/4/2019, Lisbon, Portugal.
- Δυσχερής πρόσβαση στις δεξιές κοιλότητες κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη σε νέο ασθενή με συγγενή ανατομική ανωμαλία της αζύγου φλέβας Δ. Μπενία, Ε. Μαργιούλα, Δ. Αβραμίδης, Κ. Μανουσιάδης, Ι. Μάνου, Π. Δρίτσα, Δ. Οικονόμου, Γ. Φερεντίνος, Μ. Κούκος, Ι. Χαβελές, Χ. Καλλιάνος, Κ. Κάππος 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Αθήνα 10<sup>ο</sup>/2018.
- Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση σε ασθενείς με σύμπλοκη στεφανιαία νόσο μετά από απόρριψη καρδιοχειρουργικής αντιμετώπισης Δ. Οικονόμου, Κ. Τριανταφύλλου, Δ. Μπενία, Π. Σταματάκος, Γ. Φερεντίνος, Μ. Κούκος, Π. Δρίτσα, Α. Κυπαρίσση, Ε. Μαργιούλα, Κ. Πολυτάρχου, Σ. Λιάπης, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Κ. Κάππος 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Αθήνα 10<sup>ο</sup>/2018.
- Αναρτημένη ανακοίνωση με θέμα «διαστρωμάτωση κινδύνου για αιφνίδιο Καρδιακό θάνατο στην Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης» Ι. Χαβελές, Δ. Οικονόμου, Μ. Κούκος, Σ. Λιάπης, Κ. Κάππος, Σ. Νανάς στο 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο της Καρδιακής ανεπάρκειας που πραγματοποιήθηκε στις 2-4/2/2018 στην Αθήνα.
- The combination of characteristics of exercise oscillatory ventilation in association with the severity of heart failure N.Panagopoulou, E.Karatzanos, V.Zarvalias, P.Ferentinos, C.Kapelios, S.Dimopoulos, A.Ntalianis,

I.Chaveles, S.Nanas, A.Sideris Poster στο Πανευρωπαϊκό συνέδριο **Heart Failure** 2017, Paris 29/4-2/5/2017.

- Επίπεδα βιταμίνης B12 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια Κ. Πολυτάρχου, Μ. Κούκος, Δ. Οικονόμου, Κ. Μανουσιάδης, Λ. Νικολοπούλου, Δ. Βαρβαρούσης, Ε. Μαργιούλα, Ε. Γιαννούλης, Σ. Λιάπης, Ν. Ντόκας, Ι. Χαβελές, Κ. Τριανταφύλλου, Δ. Σταλίκας Α' Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός», 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 10<sup>ος</sup>/2017.
- Η αξία της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης στην κατάλυση κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και ηλεκτρική θύελλα Ε. Μαργιούλα, Ε. Γιαννούλης, Δ. Αβραμίδης, Εμ. Πουλιδάκης, Γ. Φερεντίνος, Κ. Πολυτάρχου, Σ. Λιάπης, Α. Λιόντου, Ν. Ντόκας, Ν. Σακελλάρης, Ι. Χαβελές, Κ. Κάππος Α' Καρδιολογική Κλινική ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός» στο 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Αθήνα 10<sup>ος</sup>/2017.
- Η ρανολαζίνη στην αντιμετώπιση κοιλιακής ταχυκαρδίας. Έχει θέση; Δ. Οικονόμου, Ε. Γιαννούλης, Ε. Μαργιούλα, Κ. Πολυτάρχου, Ε. Πουλιδάκης, Μ. Κούκος, Γ. Φερεντίνος, Ν. Μπαρτσώκας, Λ. Νικολοπούλου, Κ. Μανουσιάδης, Δ. Αβραμίδης, Ι. Χαβελές, Κ. Κάππος Α' Καρδιολογική Κλινική ΓΝ Αθηνών «ο Ευαγγελισμός» στο 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Αθήνα 10<sup>ος</sup>/2017.
- Κατάλυση Κοιλιακής Ταχυκαρδίας με Σύστημα Τρισδιάστατης Χαρτογράφησης σε Ασθενή με Σύνδρομο Πρώιμης Αναπόλωσης και Πολλαπλές Δόκιμες Εκφορτίσεις του Εμφυτευμένου Απινιδωτή. Ι. Χαβελές, Ε. Γιαννούλης, Δ. Αβραμίδης, Π. Παπαδημητρίου, Ε. Μαργιούλα, Κ. Κάππος Γενικό Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», 1<sup>η</sup> Καρδιολογική Κλινική, 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 10<sup>ος</sup>/2016.
- Εμφύτευση Μόνιμου Διεστιακού Βηματοδοτικού Συστήματος σε Ασθενή με Συμπτωματικό Πλήρη Κολποκοιλιακό Αποκλεισμό, Παραμένουσα Αριστερή Άνω Κοίλη Φλέβα και Απουσία Δεξιάς Άνω Κοίλης Φλέβας Ι. Χαβελές, Ν. Σακελλάρης, Ε. Γιαννούλης, Ν. Ντόκας, Κ. Τριανταφύλλου, Κ. Κάππος Γενικό Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», 1<sup>η</sup> Καρδιολογική Κλινική, Αθήνα, αναρτημένη ανακοίνωση στο 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο

Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 10<sup>ος</sup>/2016.

- Διαδερμική επαναγγείωση ασθενούς με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο, σοβαρά ασβεστωμένες σύμπλοκες βλάβες, μεταλλική αορτική βαλβίδα, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και απαγορευτικό καρδιοχειρουργικό κίνδυνο. Κ. Τριανταφύλλου, Α. Λιόντου, Κ. Πολυτάρχου, Ε. Πουλιδάκης, Ε. Μαργιούλα, Ε. Ζούζια, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Ν. Σακελλάρης, Κ. Κάππος, Γενικό Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», 1<sup>η</sup> Καρδιολογική Κλινική, Αθήνα, αναρτημένη ανακοίνωση στο 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 10<sup>ος</sup>/2016.
- Αγγειοπλαστική απροστάτευτου στελέχους με διάχυτη σοβαρή νόσο με χρήση συσκευής ακριβούς τοποθέτησης stent για στομιακές βλάβες σε ασθενή με μεταλλική αορτική βαλβίδα και χειρουργηθείσα στεφανιαία νόσο χωρίς λειτουργικά μοσχεύματα Κ. Λιόντου, Κ. Τριανταφύλλου, Κ. Πολυτάρχου, Ε. Μαργιούλα, Μ. Πουλιδάκης, Ε. Γιαννούλης, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Ν. Σακελλάρης, Κ. Κάππος, Γενικό Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», 1<sup>η</sup> Καρδιολογική Κλινική, αναρτημένη ανακοίνωση στο 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 10<sup>ος</sup>/2016.
- Αγγειοπλαστική υψηλού κινδύνου με κερκιδική προσπέλαση επί κριτικής εκφυτικής νόσου απροστάτευτου στελέχους σε ασθενή μη επιλέξιμο για αορτοστεφανιαία παράκαμψη Κ. Λιόντου, Κ. Τριανταφύλλου, Μ. Πουλιδάκης, Ε. Μαργιούλα, Κ. Πολυτάρχου, Ν. Ντόκας, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Ν. Σακελλάρης, Κ. Κάππος, Γενικό Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», 1<sup>η</sup> Καρδιολογική Κλινική, αναρτημένη ανακοίνωση στο 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 10<sup>ος</sup>/2016.
- Πρωτογενής αγγειοπλαστική με κερκιδική προσπέλαση και εν συνεχεία ολική επαναγγείωση σε ασθενή με ισοδύναμο οξείας έμφραξης στελέχους και αιμοδυναμική αστάθεια επί στεφανιαίας νόσου τριών αγγείων. Κ. Λιόντου, Κ. Τριανταφύλλου, Κ. Παπαδόπουλος, Ν. Ντόκας, Μ. Πουλιδάκης, Ε. Μαργιούλα, Κ. Πολυτάρχου, Ε. Ζούζια, Ι. Χαβελές, Δ. Σταλίκας, Ν. Σακελλάρης, Κ. Κάππος, Γενικό Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», 1<sup>η</sup> Καρδιολογική Κλινική, αναρτημένη ανακοίνωση στο 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 10<sup>ος</sup>/2016.
- Ο ρόλος του ΕΚΕΠΥ στο πρόγραμμα της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής



στην Ελλάδα, αναρτημένη ανακοίνωση στο 36<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Θεσσαλονίκη 10<sup>ος</sup>/2015.

- Γενετική ανάλυση υπερτασικών στην Ελλάδα Κουρεμένος Νικόλαος, Ζαχαροπούλου Ιωάννα, Ζαχαρόπουλος Γεώργιος, Λακουμέντας Ιωάννης, Χαβελές Ιωάννης, Καραμπουτάκης Γεώργιος, Τραφαλής Δημήτριος, Γιακουμή Αθανασία, Μανώλης Αθανάσιος Ομιλία στο 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο διαχείρισης κρίσεων υγείας, Αθήνα στις 8-10/11/2013.
- Επιχειρησιακό σχέδιο «ΔΗΜΟΚΗΔΗΣ» Σαλτερή Πόπη, Γεωργιάδης Ανέστης, Καραγεώργος Γεώργιος, Χαβελές Ιωάννης, Παπαδάκης Σταμάτης, Μίχος Νίκος Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο διαχείρισης κρίσεων υγείας, Αθήνα στις 8-10/11/2013.
- I. Chaveles: "Hypolipidemic Therapy and HDL", ATHENS CARDIOLOGY UPDATE 2010, Athens 25-27/3/2010.
- 7<sup>ο</sup> Συνέδριο Διευθυντών Καρδιολογίας, ΜΕΣΣΗΝΙΑ 24/5/2012 παρουσίαση ενδιαφερόντων κλινικών περιστατικών Χαβελές Ι, Φλώρος Γ, Μπάμπαλης Δ, Μανώλης Α.
- D. Tsilakis, I. Chaveles, A. Manolis: "Hypertrophic Cardiomyopathy- The Case for Alcohol Ablation Therapy", Athens Cardiology Update 2008, Αθήνα 17-19/4/2008.
- I. Χαβελές, Γ. Δασταμάνη, Χ. Ψαθάς, Π. Καραϊσκάκης, Ζ Κυριακίδης. «Λοχεία και θρομβοεμβολική νόσος, παρουσίαση περιστατικού» 14<sup>ο</sup> Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής με Διεθνή Συμμετοχή, 2007, Αθήνα.
- N. Καυκάς, Κ. Βενετσάνου, Γ. Μερτζάνος, Β. Βούδρης, Θ. Λύρας, Ι. Χαβελές, Κ. Κελεσίδης, Γ. Μπαλτόπουλος, Δ. Κόκκινος. «Εποχιακή διακύμανση της έκκρισης ιντερλευκίνης-6 και προκαλσιτονίνης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου», ελεύθερη ανακοίνωση στο 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 2004, Αθήνα.
- N. Καυκάς, Κ. Βενετσάνου, Γ. Μερτζάνος, Θ. Λύρας, Ι. Χαβελές, Ε. Κασωτάκης, Β. Βούδρης, Κ. Κελεσίδης, Γ. Μπαλτόπουλος, Δ. Κόκκινος. «Η Προκαλσιτονίνη ως δείκτης φλεγμονώδους εξεργασίας στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και η κινητική της», ελεύθερη ανακοίνωση στο 24<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 2003, Αθήνα.

- Ν. Καυκάς, Γ. Μερτζάνος, Π. Λιανίδου, Θ. Λύρας, Ι. Χαβελές, Κ. Παπαγεωργίου, Κ. Καρδασιλάρη, Κ. Κελεσιδής. «Μηχανική λειτουργία του αριστερού κόλπου και θρομβογένεση μετά ανάταξη παροξυσμικής ιδιοπαθούς κοιλιακής μαρμαρυγής», ελεύθερη ανακοίνωση στο 23<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 2002, Αθήνα.
- Α. Αποστολίδου, Β. Αρβανίτη, Σ. Ανδρεάτου, Μ. Κανάκης, Γ. Μαρουλίδης, Ι. Χαβελές, Π. Φαραντάτου, Π. Μπαζίγος. «Μεθερπητική νευραλγία», 7<sup>ο</sup> συμπόσιο φυσιολογικής και φυσιοθεραπείας με διεθνή συμμετοχή, Αργοστόλι 1999.
- Μ. Κανάκης, Σ. Ανδρεάτου, Ι. Χαβελές, Γ. Μαρουλίδης, Β. Αρβανίτη, Α. Αποστολίδου, Π. Φαραντάτου, Π. Μπαζίγος. «Ημικρανίες», ελεύθερη ανακοίνωση, 7<sup>ο</sup> συμπόσιο φυσιολογικής και φυσιοθεραπείας με διεθνή συμμετοχή, Αργοστόλι 1999.
- Ι. Χαβελές, Γ. Μαρουλίδης, Β. Αρβανίτη, Μ. Κανάκης, Σ. Ανδρεάτου, Π. Μπαζίγος. «Αντιμετώπιση χρόνιου πόνου στον καρκινοπαθή», ελεύθερη ανακοίνωση, 7<sup>ο</sup> συμπόσιο φυσιολογικής και φυσιοθεραπείας με διεθνή συμμετοχή, Αργοστόλι 1999.

## **Z. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

- Chaveles I, Papazachou O, Shamari MA, Delis D, Ntalianis A, Panagopoulou N, Nanas S, Karatzanos E. Effects of exercise training on diastolic and systolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *World J Cardiol* 2021; 13(9): 514-525 [DOI: 10.4330/wjc.v13.i9.514]. INDEXED IN PUBMED.
- Ιωάννης Χαβελές, Άγις Ηλιάδης, Παναγιώτα Τσαμαδιά, Αντόνιος Παπαπαναγιώτου, Παναγιώτης Σταματάκος, Δήμητρα Μπενία, Κωνσταντίνος Κάππος, Δημήτριος Σταλίκας. Έμφραγμα του δεξιού κόλπου. Παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ* 2020; 61(6):431-52].
- N. Panagopoulou, E. Karatzanos, V. Zarvalias, P. Ferentinos, C. Kapelios, S. Dimopoulos, A. Ntalianis, I. Chaveles, S. Nanas, A. Sideris, The combination of characteristics of exercise oscillatory ventilation is

associated with the severity of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19 (S1): p. 5–601.

- I. Chaveles, E. Margioulas, E. Poulidakis, K. Polytarchou, N. Panagopoulou, K. Kappos, S. Nanas Management and Treatment of Inappropriate Sinus Tachycardia, *RHYTHMOS*, Issue 1, 2017.
- Ι. Χαβελές, Ν. Σακελλάρης, Δ. Αβραμίδης, Α. Λιόντου, Σ. Λιάπης, Ι. Πύρρος, Κ. Κάππος. Εμφύτευση μόνιμου διεστιακού βηματοδοτικού συστήματος σε ασθενή με συμπτωματικό πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, παραμένουσα αριστερή άνω κοίλη φλέβα και απουσία δεξιάς άνω κοίλης φλέβας. *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ* 2016; 57(3):238-40.
- Ioannis Chaveles, Nikolaos Sakellaris, Ioannis Pyrros, Adverse Cardiovascular Effects and Drug Interactions with Herbs *HOSPITAL CHRONICLES* 2016; 11(1): 22-8.
- D. Tsilakis, I. Chaveles, A. Manolis: "Hypertrophic Cardiomyopathy-The Case for Alcohol Ablation Therapy" *HOSPITAL CHRONICLES* 2008; SUPPLEMENT:168-74.
- Michael Koutouzis, Ioannis Chaveles, George Arealis, Chrysovalantis Psathas, Zenon Kyriakides: "Isolated Right Ventricular Infarction Presenting with ST-Segment Elevation in Precordial leads V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>" *HELLENIC JOURNAL OF CARDIOLOGY* 2008; 49:292-4. INDEXED IN PUBMED.
- Ioannis Chaveles: "Hypolipidemic Therapy and HDL" *HOSPITAL CHRONICLES* 2010 VOLUME 5, SUPPLEMENT 1, MARCH 2010:184-92.
- Kafkas N, Patsilinos, S. Merjanos G, Papageorgiou K, Chaveles I, Dagadaki O, Kelesidis K: "Conversion efficacy of ibutilide compared with intravenous amiodarone in patients with recent-onset atrial fibrillation and atrial flutter" *INT.J.CARDIOLOGY* 2006, Oct.16. INDEXED IN PUBMED.
- Emmanuel A. Andreadis, Gerasimos D. Agaliotis, Epameinondas T. Angelopoulos, Athanasios P. Tsakanikas, Ioannis A. Chaveles, George P. Mousoulis Automated Office Blood Pressure and 24-h Ambulatory Measurements are Equally Associated With Left Ventricular Mass Index

AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION 2011 Jun; 24(6):661-6.  
INDEXED IN PUBMED.

## **H. ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

Παρακολούθηση συνεχής Ελληνικών και Διεθνών συνεδρίων.

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

"FIRST CERTIFICATE IN ENGLISH" (GRADE A)-CAMBRIDGE  
UNIVERSITY, στην αγγλική γλώσσα το 1985.

## **ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ Η/Υ**

Γνώσεις χρήσης Microsoft Windows: Word, Excel, Powerpoint.

## **ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΚΑΙ ΑΛΛΟ ΕΡΓΟ**

- Τακτικό Μέλος της Ελληνικής Καρδιολογικής εταιρείας (ΕΚΕ).
- Ενεργό Εκλεγμένο Μέλος Πυρήνα της ομάδας εργασίας Ηλεκτροφυσιολογίας και Βηματοδότησης της ΕΚΕ το 2019.
- Μέλος της Επιστημονικής Ένωσης (SSEH) του Γ.Ν.Α «ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
- Εκλεγμένο μέλος της εφορευτικής επιτροπής στις εκλογές της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας στις 23/10/2010.
- Τακτικό Μέλος Επιστημονικής Επιτροπής Γενικού Νοσοκομείου Κεφαλληνίας, για 2 έτη, εκλεγμένος στις 12/11/99.
- Τακτικό Μέλος Εξελεγκτικής Επιτροπής του Ιατρικού Συλλόγου

Κεφαλληνίας, εκλεγμένος το 1999.

- Ιατρός στο Πανευρωπαϊκό Πρωτάθλημα Άρσης Βαρών ( Masters) το 2000.
- Υποψήφιος για τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο στις εκλογές του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών το 2005 και το 2009.
- Υγειονομικές υπηρεσίες (Καρδιολογικός έλεγχος μαθητών) στα νησιά ΚΕΑ και ΚΥΘΝΟ κατά την έναρξη της σχολικής περιόδου το Σεπτέμβριο του 2009 με απόφαση του Υ.Υ.Κ.Α αρ.Υ10α/ΓΠοικ/17687 σε εθελοντική βάση.

### III. ΠΙΝΑΚΑΣ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ (με αλφαβητική σειρά)

#### **Όροι στην Ελληνική Γλώσσα**

ΑΚο	.....Αριστερός κόλπος
ΑΚ	.....Αριστερή κοιλία
ΑΜΕΑ	.....Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.
ΑΤΠ	.....Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ
ΔΔ	.....Διαστολική Δυσλειτουργία
Δκο	.....Δεξιός κόλπος
ΔΚ	.....Δεξιά κοιλία
ΚΑ	.....Καρδιακή ανεπάρκεια
ΚΑΔΚ	.....Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης
ΚΕ	.....Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας
ΧΚΑ	.....Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

#### **Όροι στην Αγγλική γλώσσα**

AER	.....AERobic exercise (αεροβική άσκηση)
BMI	.....Body Mass Index (δείκτης μάζας σώματος)
DCM	.....Dilated CardioMyopathy (διατατική μυοκαρδιοπάθεια)
COM	.....COMbined exercise (συνδυασμένη άσκηση)
CPET	.....CardioPulmonary Exercise Testing (ΚΑΔΚ)
DD	.....Diastolic Dysfunction (διαστολική δυσλειτουργία)
HF	.....Heart Failure (καρδιακή ανεπάρκεια)
HFmrEF	.....Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction
HFpEF	.....Heart Failure with preserved Ejection fraction
HFrEF	.....Heart Failure with reduced Ejection fraction
HOcm	.....Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy
LVEF	.....Left Ventricular Ejection Fraction (ΚΕ της αριστερής κοιλίας)

MR .....Mitral Regurgitation (ανεπάρκεια μιτροειδούς)

NYHA .....New York Heart Association

RVSP .....Right Ventricular Systolic Pressure (συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας)

VO<sub>2max</sub> .....maximum oxygen uptake

W<sub>peak</sub> .....peak workload

## **IV. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



# **1. Ορισμός, ταξινόμηση, επιδημιολογία, αιτιολογία και πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας**

## **1.1 Ορισμός της καρδιακής ανεπάρκειας**

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (πχ δύσπνοια, οιδήματα σφυρών, καταβολή) και σημεία (πχ αυξημένη φλεβική πίεση, υγρούς ρόγγους πνεύμονα και περιφερικό οίδημα). Προκαλείται από δομικές ή/και λειτουργικές καρδιακές δυσλειτουργίες οι οποίες οδηγούν σε ελαττωμένη καρδιακή παροχή και αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις στην ηρεμία ή/και στην κόπωση. Ο τρέχων ορισμός της ΚΑ περιορίζεται σε στάδια στα οποία τα ανωτέρω συμπτώματα και σημεία είναι ήδη εμφανή.<sup>1,2</sup> Πριν όμως από αυτά τα στάδια, οι ασθενείς με ΚΑ μπορούν να εμφανίζονται με ασυμπτωματικές δομικές ή λειτουργικές καρδιακές δυσλειτουργίες [συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΑΚ)], που αποτελούν προπομπούς της ΚΑ.<sup>3</sup> Η αναγνώριση αυτών των πρώιμων σταδίων είναι σημαντική, αφού σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση, ενώ η έναρξη της θεραπείας σε αυτά τα αρχικά στάδια μπορεί να ελαττώσει τη θνητότητα σε ασθενείς με ασυμπτωματική δυσλειτουργία της ΑΚ.<sup>4,5</sup>

Η ανάδειξη μιας υποκείμενης καρδιακής αιτίας είναι θεμελιώδους αξίας για τη διάγνωση της ΚΑ. Αυτή είναι συνηθέστερα μια μυοκαρδιακή βλάβη που προκαλεί συστολική ή/και διαστολική κοιλιακή δυσλειτουργία. Πάντως παθολογίες του καρδιακού ρυθμού, των βαλβίδων, του περικαρδίου, του ενδοκαρδίου, μόνες τους ή σε συνδυασμό, μπορούν επίσης να προκαλέσουν ΚΑ. Ο καθορισμός του υποκείμενου παθοφυσιολογικού μηχανισμού είναι θεμελιώδους σημασίας για το σχεδιασμό της θεραπευτικής προσέγγισης του συνδρόμου.

## **1.2 Ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας**

### **1.2.1 Ονοματολογία με βάση το κλάσμα εξώθησης (διατηρημένο, ελαφρώς ελαττωμένο και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης).**

Η κύρια παραδοσιακή ονοματολογία που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ΚΑ βασίζεται στη μέτρηση του κλάσματος εξώθησης (ΚΕ). Η ΚΑ περιλαμβάνει ένα μεγάλο εύρος ασθενών, από αυτούς με διατηρημένο ΚΕ [τυπικά θεωρούμενο σαν  $\geq 50\%$ , χαρακτηρίζεται ως ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ (HFpEF)], έως αυτούς με ελαττωμένο ΚΕ [τυπικά θεωρούμενο ως  $40\%$ , χαρακτηρίζεται αντιστοίχως ως ΚΑ με ελαττωμένο ΚΕ (HFrEF)] (πίνακας 1). Οι

ασθενείς με ενδιάμεσο ΚΕ μεταξύ 41–49% αντιπροσωπεύουν μια «γκρίζα ζώνη» που περιγράφεται σαν ΚΑ με ήπια ελαττωμένο ΚΕ (HFmrEF).

Η διάκριση των ασθενών βάσει του ΚΕ είναι σημαντική λόγω των διαφορετικών υποκείμενων αιτιών, δημογραφικών στοιχείων και συνοσηροτήτων καθώς και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Οι περισσότερες μελέτες που δημοσιεύτηκαν μετά το 1990 επέλεξαν ασθενείς βάσει του ΚΕ, υπολογιζόμενου χρησιμοποιώντας υπερηχοκαρδιογράφημα, ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ή μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR), και φαίνεται ότι μόνο στους ασθενείς με HFrEF οι θεραπείες ελαττώνουν τη θνητότητα.<sup>6,7</sup> Η διάγνωση της HFpEF είναι πιο προκλητική από αυτή της HFrEF.<sup>7</sup> Οι ασθενείς με HFpEF γενικά δεν εμφανίζουν διατεταμένη ΑΚ, αλλά αντιθέτως έχουν πεπαχυσμένο τοίχωμα ή/και αυξημένο μέγεθος του αριστερού κόλπου (ΑΚο), ως δείγμα αυξημένων διαστολικών πιέσεων. Επίσης, οι περισσότεροι έχουν χαρακτηριστικά στοιχεία επηρεασμένης πλήρωσης ΑΚ ή επηρεασμένης αναρροφητικής δυνατότητας, που ταξινομούνται υπό τον όρο «διαστολική δυσλειτουργία», η οποία είναι γενικά παραδεκτή σαν αίτιο ΚΑ σε αυτούς τους ασθενείς (ως εκ τούτου είχε χρησιμοποιηθεί ο όρος «διαστολική» ΚΑ). Πάντως οι περισσότεροι ασθενείς με HFrEF (παλαιότερα ονομαζόταν και «συστολική ΚΑ») έχουν επίσης διαστολική δυσλειτουργία, ενώ αντίστροφα ήπια συστολική δυσλειτουργία εμφανίζεται και σε ασθενείς με διατηρημένο ΚΕ. Άλλη κατηγορία ΚΑ, είναι αυτή με ελαφρώς ελαττωμένο ΚΕ. Η αναγνώριση της HFmrEF σαν μία ξεχωριστή ομάδα θα επαγάγει την έρευνα των υποκείμενων χαρακτηριστικών, της παθοφυσιολογίας και της αντιμετώπισης αυτής της κατηγορίας ασθενών. Οι ασθενείς με HFmrEF πιο πιθανό είναι να έχουν ήπια συστολική δυσλειτουργία με χαρακτηριστικά όμως διαστολικής δυσλειτουργίας (πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση της ΚΑ βάσει του ΚΕ.

Τύπος της ΚΑ	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
--------------	-------	--------	-------

1.	Συμπτώματα ± σημεία <sup>α</sup>	Συμπτώματα ± σημεία <sup>β</sup>	Συμπτώματα ± σημεία <sup>α</sup>
2.	ΚΕ ≤ 40%	ΚΕ 41- 49%	ΚΕ ≥ 50%
3.	-	-	Ορατά στοιχεία καρδιακής δομικής ή/και λειτουργικής διαταραχής σε συνάφεια με την παρουσία ΔΔ / ↑ πιέσεων της ΑΚ + ↑ νατριουρητικών πεπτιδίων *

(\* BNP > 35 pg/ml και/ή NT-proBNP > 125 pg/ml)

<sup>α</sup> Σημεία μπορεί να μην υπάρχουν στα πρώιμα στάδια της ΚΑ (εδικά της HFpEF) και στους καλά θεραπευόμενους ασθενείς.

<sup>β</sup> Για τη διάγνωση της της HFmrEF (mr=mildly reduced), η παρουσία άλλων στοιχείων δομικής καρδιακής διαταραχής (πχ αύξηση του μεγέθους του αρ. κόλπου, υπερτροφία αρ. κοιλίας ή υπερηχογραφικές ενδείξεις διαταραγμένης χάλασης) αυξάνουν την πιθανότητα της διάγνωσης.

Οι ασθενείς χωρίς ανιχνεύσιμη μυοκαρδιακή βλάβη της ΑΚ μπορεί να πάσχουν από άλλα καρδιαγγειακά αίτια (π.χ. πνευμονική υπέρταση, βαλβιδική καρδιακή νόσο κλπ.). Ασθενείς με παθολογία μη καρδιαγγειακής αιτιολογίας (πχ αυτοί που πάσχουν από αναιμία είτε από πνευμονική, νεφρική ή ηπατική νόσο), μπορεί να εμφανίζουν παρόμοια συμπτώματα και η καθεμία μπορεί να επιλέξει ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα της ΚΑ.

### 1.2.2 Ονοματολογία σχετιζόμενη με τη φυσική πορεία της καρδιακής ανεπάρκειας

Ο όρος ΚΑ χρησιμοποιείται για να περιγράψει το σύνδρομο όπου η ένταση των συμπτωμάτων ταξινομείται βάσει της λειτουργικής κλίμακας New York Heart Association (NYHA), αν και μπορεί ένας πάσχων ασθενής να είναι πλήρως ασυμπτωματικός, ειδικά αν λαμβάνει θεραπεία. Επίσης, ένας ασθενής μπορεί να μην εμφανίζει τα τυπικά σημεία και συμπτώματα της ΚΑ, παρά το γεγονός ότι εμφανίζει ελαττωμένο ΚΕ, και έτσι θεωρείται ως πάσχων από «ασυμπτωματική δυσλειτουργία ΑΚ». Ως «χρόνια» ορίζεται η ΚΑ με

συμπτώματα και σημεία από μηνών ή ετών και ως «σταθερή» η ΚΑ με σταθερή κλινική κατάσταση για τουλάχιστον 1 μήνα.<sup>7</sup> Ως «απορρυθμισμένη» θεωρείται η ΚΑ που αιφνιδίως ή προοδευτικά επιδεινώνεται, κατάσταση που επιβαρύνει την πρόγνωση και μπορεί να απαιτήσει νοσοκομειακή αντιμετώπιση. Η «πρωτοεμφανιζόμενη» ('de novo') ΚΑ μπορεί επίσης να εμφανιστεί οξέως, όπως για παράδειγμα σαν απότοκος εμφράγματος μυοκαρδίου (ΕΜ), ή να είναι υποξείας (προοδευτικής) εμφάνισης, για παράδειγμα σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (DCM) που συνήθως έχουν συμπτώματα για εβδομάδες ή μήνες πριν τη διάγνωση.

Αν και τα συμπτώματα και τα σημεία της ΚΑ μπορούν να εξαλειφθούν με τη θεραπεία, η υποκείμενη διαταραχή υπάρχει και οι ασθενείς παραμένουν σε κίνδυνο υποτροπής. Περιστασιακά, μπορεί να υπάρξει και πλήρης ίαση στην περίπτωση που είναι αναστρέψιμα τα αίτια, όπως στην ταχυμυοκαρδιοπάθεια, στην οξεία ιογενή μυοκαρδίτιδα, στην αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια και στη μυοκαρδιοπάθεια takotsubo.<sup>7</sup> Επίσης, δεν είναι σπάνιο, ασθενείς με την αποκαλούμενη «ιδιοπαθή» DCM, να εμφανίσουν πλήρη ή σχεδόν πλήρη ίαση, εφόσον εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπεία [που περιλαμβάνει τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEI), β-αναστολείς, αναστολέα υποδοχέων μεταλλοκορτικοειδών (MRA), ιβαμπραδίνη και/ή αμφικουλιακό βηματοδοτικό ή απινιδωτικό σύστημα (CRT)].<sup>7</sup> Ο όρος «συμφορητική» ΚΑ μερικές φορές χρησιμοποιείται για να περιγράψει την οξεία ή τη χρόνια ΚΑ με στοιχεία υπερφόρτισης όγκου.

### **1.2.3 Ονοματολογία σχετιζόμενη με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων στην καρδιακή ανεπάρκεια**

Η λειτουργική ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA), περιλαμβάνει 4 στάδια (πίνακας 2) και έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και την δυσανεξία στην κόπωση. Πάντως η ένταση της συμπτωματολογίας δεν σχετίζεται γραμμικά με τις μετρήσεις της λειτουργίας της ΑΚ, και παρόλο που υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των συμπτωμάτων και της επιβίωσης, ασθενείς με ελαφριά κλινική εικόνα μπορεί να εμφανίζουν παραδόξως υψηλό κίνδυνο νοσηλείας και θανάτου.<sup>8-10</sup>

Μερικές φορές ο όρος «προχωρημένη ΚΑ» χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα, υποτροπιάζουσα συμφόρηση και σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία.<sup>11</sup> Η Αμερικάνικη ταξινόμηση (ACC/AHA) περιγράφει στάδια καρδιακής ανεπάρκειας βασιζόμενα σε δομικές αλλαγές και συμπτώματα.<sup>12</sup> Η ταξινόμηση κατά Killip

μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη περιγραφή της σοβαρότητας της κατάστασης του ασθενούς στην οξεία φάση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>13</sup>

**Πίνακας 2.** Λειτουργική ταξινόμηση της ΚΑ κατά NYHA.

Στάδιο I	Δεν παρατηρείται περιορισμός σε καμία σωματική δραστηριότητα και δεν αναφέρονται κόπωση, αίσθημα παλμών ή δύσπνοια σε συνήθεις δραστηριότητες.
Στάδιο II	Ήπιος ελαφρύς περιορισμός της δραστηριότητας. Ο ασθενής αντιπαρέχεται ικανοποιητικά κατά την ανάπαυση ή κατά τη συνήθη σωματική δραστηριότητα.
Στάδιο III	Εκσεσημασμένη μείωση οποιασδήποτε δραστηριότητας. Ο ασθενής αντιπαρέχεται μόνο κατά την ανάπαυση.
Στάδιο IV	Ο ασθενής δεν ανέχεται οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα ενώ εμφανίζει συνεχώς συμπτώματα κατά την ηρεμία.

### **1.3 Επιδημιολογία, αιτιολογία και φυσική ιστορία της καρδιακής ανεπάρκειας**

Η ΚΑ συναντάται στο 1-2 % των ενηλίκων στις αναπτυγμένες χώρες, ξεπερνώντας ακόμα και το 10% σε ηλικίες άνω των 70 ετών.<sup>14-17</sup> Ο συνολικός κίνδυνος ζωής για εμφάνιση ΚΑ στην ηλικία των 55 είναι 33% για τους άνδρες και 28% για τις γυναίκες.<sup>15</sup> Το ποσοστό ασθενών με διατηρημένο κλάσμα ποικίλλει από 22-73%, εξαρτώμενο από τον ορισμό που εφαρμόζεται, τις κλινικές παραμέτρους, την ηλικία και το φύλο του μελετώμενου πληθυσμού,<sup>17-19</sup> αν υπάρχει προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου καθώς και το έτος δημοσίευσης της μελέτης αναφοράς.<sup>20-30</sup> Στοιχεία βασισμένα σε νοσηλευόμενους ασθενείς, αναδεικνύουν ότι η επίπτωση της ΚΑ μπορεί να ελαττώνεται περισσότερο για τα επηρεασμένα κλάσματα παρά

για τα διατηρημένα.<sup>31,32</sup> Τα προφίλ των 2 τελευταίων φαίνεται να ποικίλλουν όσον αφορά την επιδημιολογία και την αιτιοπαθογένεια. Οι ασθενείς με έκπτωση του ΚΕ είναι μεγαλύτερης ηλικίας, πιο συχνό είναι το θήλυ φύλο και συχνότερα στο αναμνηστικό τους υπάρχει αρτηριακή υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή και λιγότερο συχνά η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.<sup>32,33</sup> Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ήπια ελαττωμένου ΚΕ είναι αντιστοίχως ενδιάμεσα μεταξύ αυτών με επηρεασμένου και διατηρημένου,<sup>34</sup> αλλά περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να περιγράψουν αυτόν τον πληθυσμό.

Η αιτιολογία της ΚΑ ποικίλλει και μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή του πληθυσμού. Δεν υπάρχει συμφωνία για την ενιαία ταξινόμηση των αιτίων, που μπορεί να αλληλεπικαλύπτεται ανά κατηγορίες (πίνακας 3). Πολλοί ασθενείς έχουν αρκετές διαφορετικές καρδιαγγειακές και άλλες νοσηρότητες που μπορούν να οδηγήσουν σε ΚΑ και ο καθορισμός τους μπορεί να κατευθύνει τη θεραπεία. Πολλοί ασθενείς με ΚΑ και ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια έχουν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και στεφανιαίας επαναγγείωσης. Πάντως, μια φυσιολογική στεφανιογραφία δεν αποκλείει την ουλή και την ίνωση ή την επηρεασμένη στεφανιαία μικροκυκλοφορία. Διαγνωστικό εργαλείο για την ανάδειξη ουλής και ίνωσης αποτελεί η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR). Στην κλινική πράξη, η διάκριση μεταξύ συγγενών και επίκτητων μυοκαρδιοπαθειών παραμένει προκλητική. Στους περισσότερους ασθενείς με κλινική διάγνωση ΚΑ δεν υπάρχει σαφής ρόλος για τον γενετικό έλεγχο ρουτίνας, αλλά η γενετική διερεύνηση ενδείκνυται σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM), ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (IDCM) και αρρυθμογόνο δυσπλασία δεξιάς κοιλίας (ARVC).

Όσον αφορά τη φυσική πορεία της ΚΑ, φαίνεται ότι τα τελευταία 30 έτη υπάρχει βελτίωση στην επιβίωση και τη νοσηρότητα σε ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕ, παρόλο που στο παρελθόν η πρόγνωση τους συχνά είχε θεωρηθεί πτωχή. Τα πιο πρόσφατα Ευρωπαϊκά στοιχεία (ESC-HF pilot study) αναδεικνύουν ότι η 12μηνη θνητότητα από κάθε αιτία για τους νοσηλεύομενους ασθενείς με ΚΑ ήταν 17% και για τους σταθερούς αντιστοίχως 7%.<sup>35</sup> Οι περισσότεροι ασθενείς πεθαίνουν από καρδιαγγειακά αίτια, κυρίως αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και λόγω επιδείνωσης του σταδίου της ΚΑ. Η θνητότητα από κάθε αιτία είναι γενικότερα υψηλότερη σε ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες.<sup>35,36</sup> Οι νοσηλείες συχνά οφείλονται σε μη καρδιαγγειακά αίτια, ειδικά σε ασθενείς HFpEF. Οι νοσηλείες για καρδιαγγειακά αίτια δεν άλλαξαν μεταξύ 2000 και 2010, ενώ αντιθέτως αυξήθηκαν για τα μη καρδιαγγειακά αίτια.<sup>31</sup>

**Πίνακας 3.** Αιτιολογία της ΚΑ.

<b>ΒΛΑΒΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ</b>		
Ισχαμική μυοκαρδιοπάθεια	Μυοκαρδιακή ουλή Μυοκαρδιακό hibernation Στεφανιαία νόσος Διαταραχή στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	
Τοξική βλάβη	Τοξικές ουσίες  Βαρέα μέταλλα Φάρμακα  Ακτινοβολία	Αλκοόλ, κοκαΐνη, αμφεταμίνες, αναβολικά κλπ.  Σίδηρος, κοβάλτιο, μόλυβδος κλπ. Κυτταροστατικά (πχ ανθρακυκλίνες), ανοσοτροποητικά (πχ ιντερφερόνες, μονοκλωνικά αντισώματα, αντικαταθλιπτικά, ΜΣΑΦ, αναισθητικά)
Ανοσολογικής και φλεγμονώδους αρχής μυοκαρδιακή βλάβη	Σχετιζόμενη με τη λοίμωξη  Μη σχετιζόμενη με λοίμωξη	Βακτήρια, σπειροχαιίτες, μύκητες, πρωτόζωα, παράσιτα (νόσος Chagas), ρικέτσιες, ιοί (HIV, CoVid 19)  Μυοκαρδίτιδες, αυτοάνοσα νοσήματα (πχ v.Graves, SLE, RA, Churg-Strauss)
Διηθητικά Νοσήματα	Σχετιζόμενα με κακοήθεια  Μη σχετιζόμενα με κακοήθεια	Διηθήσεις και μεταστάσεις  Αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση, θησαυρισμώσεις γλυκόζης (πχ Pompe disease, θησαυρισμώσεις λυσοσώματος (πχ Fabry disease)
Μεταβολικές διαταραχές	Ορμονικές  Διατροφικές	Νόσοι του θυρεοειδούς και των παραθυρεοειδών, ακρομεγαλία, ανεπάρκεια γοναδοτροπίνης, υπερκορτιζολαμία, νόσος του Conn, νόσος του Addison, ΣΔ, μεταβολικό σύνδρομο, φαιοχρωμοκύτωμα, κύηση και λοχεία  Υποβιταμινώσεις, ελλείψεις ιχνοστοιχείων, ελλείψεις ασβεστίου, παχυσαρκία, διαταραχές σίτισης (κακοήθεια, AIDS, νευρογενής ανορεξία), παχυσαρκία
Γενετικές ανωμαλίες		HOCM, DCM, LV non-compaction, ARVC, περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, μυϊκή δυστροφία και καναλοπάθειες
<b>ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ</b>		

Αρτηριακή υπέρταση		
Βαλβίδες και δομικές μυοκαρδιακές βλάβες	Επίκτητες Συγγενείς	Βαλβιδικές νόσοι Ελλείμματα μεσοκοιλιακού διαφράγματος
Παθολογίες περικαρδίου και ενδομυοκαρδιακές	Περικαρδιακές Ενδομυοκαρδιακές	Συμπίεστική περικαρδίτις, περικαρδιακή συλλογή HES, EMF, ινοελάστωμα
Καταστάσεις υψηλής παροχής		Αναμία, σήψη, θυρεοτοξίκωση, νόσος Paget, αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία, κύηση
Διαταραχές μεταφορτίου		Νεφρική ανεπάρκεια, ιατρογενής υπερφόρτιση υγρών
<b>ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ</b>		
Ταχυαρρυθμίες		Κολπικές, κοιλιακές αρρυθμίες
Βραδυαρρυθμίες		Νόσος φλεβοκόμβου, διαταραχές αγωγής

## 1.4 Πρόγνωση

Ο καθορισμός της πρόγνωσης για τη νοσηρότητα, την αναπηρία και το θάνατο, βοηθά τους ασθενείς, τις οικογένειές τους και τους κλινικούς ιατρούς να αποφασίσουν το κατάλληλο είδος και χρόνο της θεραπείας καθώς και στην επιλογή προηγμένων παρεμβάσεων, ενώ βοηθά και το σχεδιασμό πολιτικών υγείας από τους φορείς. Πολλοί προγνωστικοί δείκτες θνητότητας και νοσηρότητας έχουν καθοριστεί σε ασθενείς με ΚΑ. Πάντως ο ακριβής προσδιορισμός κινδύνου είναι προκλητικός. Στις πρόσφατες δεκαετίες, πολλοί πολυπαραγοντικοί προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναπτυχθεί για διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με ΚΑ, <sup>36-41</sup> ενώ μερικοί είναι διαθέσιμοι και διαδικτυακά. <sup>37,38</sup>

## 2. Διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας

### 2.1 Συμπτώματα και Σημεία

Τα συμπτώματα και τα σημεία της ΚΑ (πίνακας 4) δεν είναι ειδικά της νόσου. <sup>42-46</sup> Τα αντίστοιχα συμπτώματα λόγω κατακράτησης υγρών μπορούν να είναι παροδικά και να



αποδράμουν μετά τη λήψη διουρητικών. Σημεία, όπως η αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση και η μετατόπιση της καρδιακής ώσης, μπορεί να είναι περισσότερο ειδικά αλλά είναι δύσκολα στην ανίχνευσή τους και έχουν πτωχή αναπαραγωγιμότητα.<sup>18,46,47</sup> Δυσκολία επίσης συναντάται σε υπερήλικες, σε παχύσαρκους ασθενείς και σε αυτούς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια.<sup>48-50</sup> Οι νεότεροι ασθενείς με ΚΑ έχουν συχνά διαφορετική αιτιολογία, κλινική παρουσίαση και πρόγνωση, σε σχέση με τους αντίστοιχους μεγαλύτερης ηλικίας.<sup>51-52</sup> Για τη διάγνωση της ΚΑ πρωταρχικής σημασίας είναι το κλινικό ιστορικό. Η διάγνωση της ΚΑ είναι ασυνήθιστη σε ασθενείς με ελεύθερο ατομικό καρδιολογικό αναμνηστικό, ενώ η παρουσία προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξάνει την πιθανότητα της διάγνωσης.<sup>42-45</sup>

**Πίνακας 4.** Συμπτώματα και σημεία της ΚΑ.

<b>Συμπτώματα</b>	<b>Σημεία</b>
<i>Τοπικά</i>	<i>Περισσότερο ειδικά</i>

<p>Δύσπνοια</p> <p>Ορθόπνοια</p> <p>Παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια</p> <p>Ελαττωμένη ανοχή στην άσκηση</p> <p>Καταβολή, κόπωση, αυξημένος χρόνος επανάκτησης δυνάμεων μετά την άσκηση</p> <p>Άλγος στον αστράγαλο</p>	<p>Αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση</p> <p>Ηπατοσφαγιτιδικό σημείο</p> <p>Τρίτος τόνος (S3)</p> <p>Πλάγια μετατόπιση καρδιακής ώσης</p>
<i>Λιγότερο τυπικά</i>	<i>Λιγότερο ειδικά</i>
<p>Νυκτερινός βήχας</p> <p>Συριγμός</p> <p>Ανορεξία</p> <p>Νοητική σύγχυση</p> <p>Κατάθλιψη</p> <p>Αίσθημα παλμών</p> <p>Ζάλη</p> <p>Συγκοπή</p> <p>Αίσθημα «πρηξίματος»</p> <p>Bendorpea (βραχύτητα της αναπνοής)<sup>53</sup></p>	<p>Πρόσληψη βάρους (&gt;2 κιλά/εβδομάδα)</p> <p>Απώλεια βάρους (σε προχωρημένη ΚΑ)</p> <p>Καρδιακή καχεξία (απώλεια ιστών)</p> <p>Καρδιακό φύσημα</p> <p>Περιφερικό οίδημα (σφυρά, ιερό οστό, όσχεο)</p> <p>Υγροί ρόγχοι πνεύμονα</p> <p>Πλευριτικές συλλογές, ασκίτης, ηπατομεγαλία</p> <p>Ταχυκαρδία, αρρυθμία</p> <p>Ταχύπνοια</p> <p>Αναπνοή Cheyne-Stokes</p> <p>Ψυχρά άκρα</p> <p>Ολιγουρία</p> <p>Βραχεία πίεση σφυγμού</p>

## 2.2 Βασική εργαστηριακή διερεύνηση: νατριουρητικά πεπτίδια, ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχοκαρδιογράφημα

### 2.2.1 Τα νατριουρητικά πεπτίδια

Η συγκέντρωση πλάσματος των νατριουρητικών πεπτιδίων (NPs) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα αρχικό διαγνωστικό εργαλείο, ειδικά σε μια μη οξείας έναρξης ΚΑ,

ειδικά όταν το υπερηχοκαρδιογράφημα δεν είναι άμεσα διαθέσιμο. Αυξημένα επίπεδα NPs μπορούν να δώσουν μια αρχική διάγνωση που θα χρειαστεί όμως περαιτέρω επιβεβαίωση. Έτσι, ασθενείς με τιμές κάτω από ένα όριο δεν θα χρειαστούν υπερηχοκαρδιογράφημα και η πιθανότητα της διάγνωσης της ΚΑ θεωρείται απίθανη. Το ανώτερο φυσιολογικό όριο για το Β-τύπου NP (BNP) είναι 35 pg/mL και για το N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) είναι 125 pg/mL. Σε μια οξεία σημειολογία πρέπει να χρησιμοποιηθούν υψηλότερα όρια [BNP  $\geq$  100 pg/mL, NT-proBNP  $\geq$  300 pg/mL και για το mid-regional pro A-type natriuretic peptide (MR-proANP)  $\geq$  120 pmol/L]. Η διαγνωστική αξία είναι μεγαλύτερη για τις HFrEF και HFpEF. Μεσοσταθμικά, οι τιμές είναι χαμηλότερες για την HFpEF σε σχέση με την HFrEF.<sup>54,55</sup> Στα ανωτέρω όρια η αρνητική προγνωστική αξία είναι υψηλή και στην οξεία και μη ΚΑ (0.94-0.98), αλλά η θετική προβλεπτική αξία είναι χαμηλότερη και για τη μη οξεία (0.44-0.57) αλλά και για την οξεία ΚΑ (0.66-0.67).<sup>54,56-61</sup>

Έτσι λοιπόν, τα νατριουρητικά πεπτίδια χρησιμοποιούνται για τον αποκλεισμό της ΚΑ αλλά όχι για να θέσουν διάγνωση. Υπάρχουν πολλές καταστάσεις που αυξάνουν την τιμή των NPs όπως η νεφρική ανεπάρκεια,<sup>55</sup> αλλά και παράγοντες που την ελαττώνουν, όπως η παχυσαρκία.<sup>62</sup>

### **2.2.2 Το Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)**

Ένα παθολογικό ΗΚΓ αυξάνει την πιθανότητα της διάγνωσης της ΚΑ, αλλά έχει χαμηλή ειδικότητα.<sup>18,46,63,64</sup> Περισσότερο μπορεί να δώσει πληροφορίες που αφορούν την αιτιολογία (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου), ενώ μπορεί να καθοδηγήσει και τη θεραπεία (π.χ. αντιπηκτικά για την κολπική μαρμαρυγή, βηματοδότηση για τη βραδυκαρδία και εμφύτευση CRT επί ικανής διεύρυνσης του QRS). Η διάγνωση της ΚΑ είναι απίθανη αν το ΗΚΓ είναι φυσιολογικό (ειδικότητα 89%).<sup>63</sup>

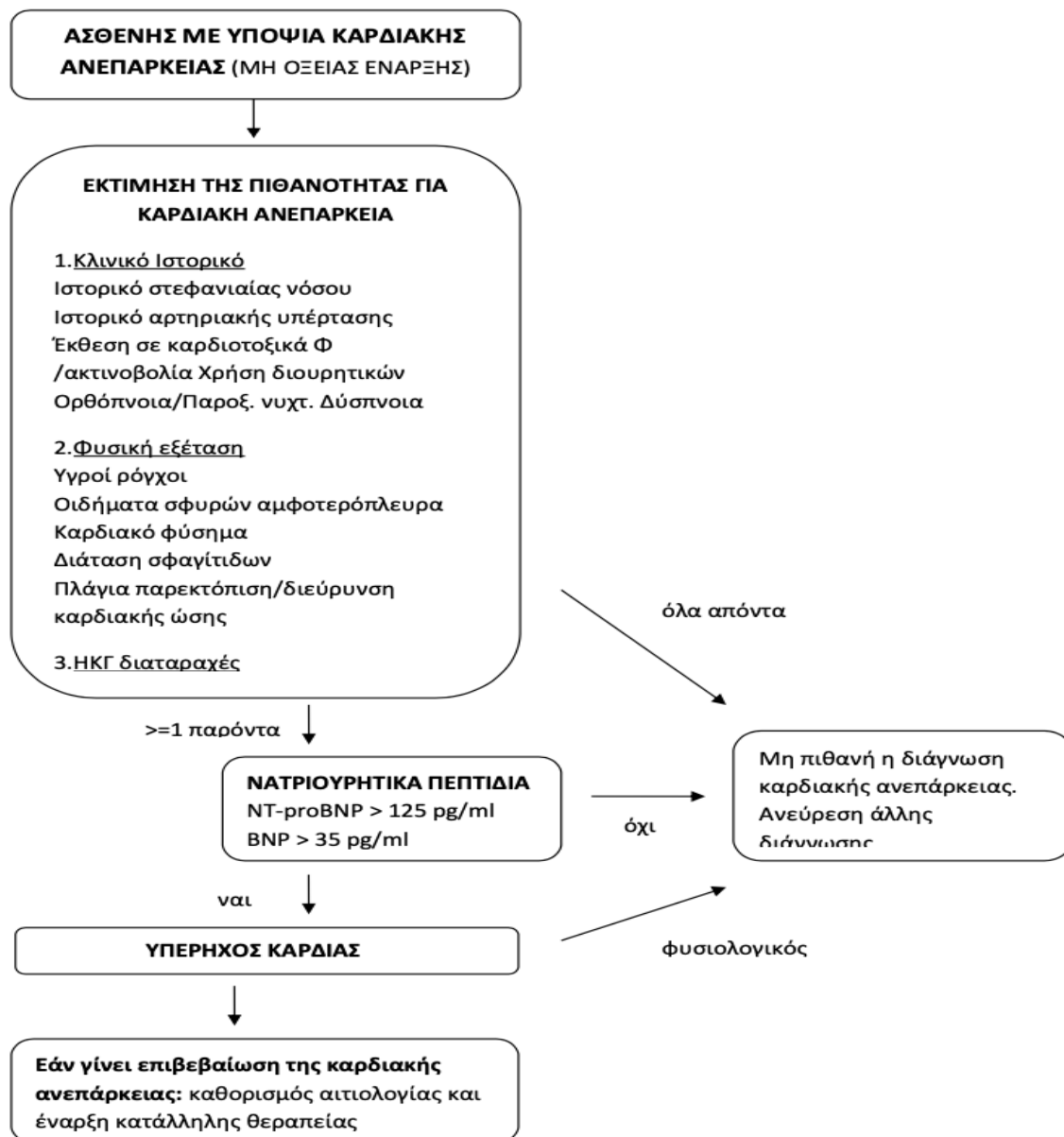
### **2.2.3 Το υπερηχοκαρδιογράφημα (ΥΚΓ)**

Είναι το πιο χρήσιμο και ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο σε ασθενείς με πιθανότητα διάγνωσης ΚΑ. Δίνει άμεσα πληροφορίες που αφορούν τον όγκο των καρδιακών κοιλοτήτων, την κοιλιακή συστολική και διαστολική λειτουργία, το πάχος των τοιχωμάτων, τη λειτουργία των βαλβίδων και την πνευμονική υπέρταση.<sup>65-74</sup> Τα στοιχεία αυτά είναι κριτικής σημασίας για τη διάγνωση, την παθοφυσιολογία και τη θεραπεία. Στα κεφάλαια 3 και 4 θα υπάρξει ακριβής περιγραφή της μεθόδου. Άλλα διαγνωστικά τεστ μπορούν να χρησιμοποιηθούν αν η διάγνωση, παρά το ΥΚΓ, είναι αμφίβολη (π.χ. αν οι υπερηχοκαρδιογραφικές εικόνες δεν είναι ικανοποιητικές ή αν υποπτευόμαστε μια ασυνήθη αιτία).

## **2.3 Αλγόριθμος διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας**

### **2.3.1 Διάγνωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.**

Ένας αλγόριθμος για τη διάγνωση της χρόνιας ΚΑ αναδεικνύεται στο σχήμα 1. Η πιθανότητα ύπαρξης της ΚΑ, πρέπει να εξετάζεται με βάση το ατομικό αναμνηστικό (στεφανιαία νόσος, αρτηριακή υπέρταση, χρήση διουρητικών κλπ.), τα συμπτώματα (πχ δύσπνοια, ορθόπνοια), τη φυσική εξέταση (πχ οιδήματα, αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, μετατοπισμένη ώση κορυφής κλπ.) και το ΗΚΓ. Αν όλα τα ανωτέρω είναι αρνητικά η διάγνωση της ΚΑ απομακρύνεται. Αν έστω και ένας παράγοντας από τους ανωτέρω είναι θετικός τότε θα πρέπει να μετρούνται ΝΡs του πλάσματος ώστε αν είναι παθολογικά να καθοριστούν αυτοί που θα χρειαστούν ΥΚΓ. <sup>55-60,75-78</sup>



**Σχήμα 1.** Αλγόριθμος διάγνωσης χρόνιας ΚΑ (από τα ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure).

### 2.3.2 Διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Η διάγνωση της HFpEF παραμένει προκλητική. Το ΚΕ είναι σχεδόν φυσιολογικό και τα σημεία και συμπτώματα της ΚΑ είναι μη ειδικά. Η διάγνωση της χρόνιας HFpEF, ειδικά στους ηλικιωμένους με συννοσηρότητες και χωρίς σημεία συμφόρησης, δεν έχει σταθερά χαρακτηριστικά. Για να τεθεί η διάγνωση πρέπει να υπάρχουν τα εξής κριτήρια :

- Συμπτώματα και σημεία ΚΑ όπως αυτά που ήδη περιγράφηκαν.

- Ένα διατηρημένο ΚΕ ( $KE \geq 50\%$  ή 41-49% για τη HFmrEF).
- Αυξημένες τιμές ΝΡs (BNP > 35 pg/mL ή/και NT-proBNP > 125 pg/mL).
- Αντικειμενικά ευρήματα άλλων λειτουργικών ή δομικών καρδιακών διαταραχών.

Στη διάγνωση δρα επικουρικά μια λειτουργική δοκιμασία ή μια αιμοδυναμική μέτρηση αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της ΑΚ, ενώ το ΚΕ πρέπει να καθορίζεται υπερηχογραφικά.<sup>79</sup> Το ΗΚΓ ηρεμίας μπορεί να αναδείξει παθολογίες όπως κολπική μαρμαρυγή, υπερτροφία της ΑΚ και διαταραχές επαναπόλωσης. Ένα φυσιολογικό ΗΚΓ και ένα BNP < 35 pg/mL ή/και NT-proBNP < 125 pg/mL καθιστούν τη διάγνωση της ΚΑ απίθανη. Σε περίπτωση αρχικών στοιχείων συμβατών με HFpEF/HFmrEF πρέπει να υπάρξει αντικειμενική απεικόνιση δομικών ή/και λειτουργικών διαταραχών. Τέτοια για παράδειγμα σημαντική διαταραχή, είναι η διάταση του αριστερού κόλπου [Left Atrial Volume index (LAVi) > 34 mL/m<sup>2</sup>] ή της ΑΚ [Left Ventricular Mass index (LVMi)  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> για τους άνδρες και  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> για τις γυναίκες].<sup>65,67,72</sup> Σημαντικές λειτουργικές μετρήσεις είναι ένα E/E'  $\geq 13$  και ένα μέσο e' του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ΜΚΔ) και του πλαγίου τοιχώματος < 9 cm/s.<sup>65,67,70,72,80-84</sup> Άλλοι έμμεσοι υπερηχογραφικοί δείκτες είναι το διατοιχωματικό strain και η ταχύτητα της ανεπάρκειας τριγλώχινας (TR) της δεξιάς κοιλίας.<sup>72,82</sup> Ένα διαστολικό stress test μπορεί να πραγματοποιηθεί, χρησιμοποιώντας ένα πρωτόκολλο με ένα εργομετρικό ποδήλατο, συνδυαζόμενο με ΥΚΔ, για έλεγχο της διαστολικής λειτουργίας της ΑΚ (E/E'), τις πνευμονικές αρτηριακές πιέσεις (εμμέσως δια της TR), τη συστολική δυσλειτουργία (longitudinal strain), τον όγκο παλμού και το δείκτη καρδιακής παροχής κατά την άσκηση.<sup>85,86</sup>

Υπάρχουν πολλά πρωτόκολλα δυναμικής άσκησης, με ημιύπτιας θέσης εργομετρικά ποδήλατα και ΥΚΓ σε ηρεμία και υπομέγιστη κόπωση.<sup>85,86</sup> Επαγόμενες με την άσκηση μπορεί να είναι αυξήσεις του E/E' πέρα του διαγνωστικού ορίου ( $pch > 13$ ), αλλά και άλλες έμμεσες μετρήσεις της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας, όπως το τοιχωματικό strain και η ανεπάρκεια της τριγλώχινας. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει επεμβατική αιμοδυναμική μέτρηση εν ηρεμία και σε κόπωση, με μέτρηση των πιέσεων πλήρωσης [πίεση ενσφίνωσης πνευμονικών τριχοειδών (PCWP)  $\geq 15$  mmHg ή τελοδιαστολικής πίεσης ΑΚ (LVEDP)  $\geq 16$  mmHg] σε συνδυασμό με σύγχρονη μέτρηση των μεταβολών της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας, του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής.<sup>87</sup>

Η διάγνωση της ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ είναι δύσκολη επί ύπαρξης κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ). Καθώς η ΚΜ σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ΝΡ, η χρήση του NT-proBNP ή του BNP για τη διάγνωση της HFpEF πρέπει να έχει υψηλότερα όρια σε σχέση με

αυτούς με φλεβοκομβικό ρυθμό.<sup>88</sup> Επίσης, υπάρχει αύξηση του μεγέθους του ΑΚ και επηρεασμός και των διαστολικών δεικτών επί ΚΜ. Στην τελευταία υπάρχουν παρόμοιοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και ιδιότητες με την HFpEF και οι δύο οντότητες φαίνεται να αλληλεπικαλύπτονται σε διάφορα χαρακτηριστικά τους.<sup>89,90</sup>

### **3. Καρδιαγγειακή απεικόνιση και υπερηχογραφικοί δείκτες**

Ο όρος υπερηχοκαρδιογράφημα (ΥΚΓ) αναφέρεται σε όλες τις καρδιακές υπερηχογραφικές τεχνικές που περιλαμβάνουν το δι- και τρι-σδιάστατο ΥΚΓ, το παλμικό και συνεχών κυμάτων Doppler, το έγχρωμο Doppler, το ιστικό Doppler (TDI), καθώς και την υπερηχογραφία αντίθεσης (contrast) και παραμόρφωσης (strain and strain rate). Το διαθωρακικό ΥΚΓ (TTE) είναι η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου τόσο για την αριστερή όσο και για τη δεξιά κοιλία.

#### **3.1 Καθορισμός της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας**

Για τον προσδιορισμό του ΚΕ της ΑΚ, χρησιμοποιείται η τροποποιημένη, δύο επιπέδων (biplane), τεχνική του Simpson. Σε αυτή, προσδιορίζεται ο τελοδιαστολικός (LVEDV) και ο τελοσυστολικός όγκος της ΑΚ (LVESV) που λαμβάνονται από την κορυφαία τομή δύο και τεσσάρων κοιλοτήτων. Η μέθοδος αυτή προϋποθέτει ακριβή προσδιορισμό των ενδοκαρδιακών ορίων που μπορεί να ευοδωθεί από χρήση μέσων αντίθεσης.<sup>72</sup> Η παρουσία τοιχωματικών τμηματικών υποκινησιών μπορεί να είναι χαρακτηριστικό ασθενών με στεφανιαία νόσο ή μυοκαρδίτιδα. Η τρισδιάστατη υπερηχογραφία ενισχύει την αξιοπιστία στον προσδιορισμό των όγκων της ΑΚ και του ΚΕ και έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με τη CMR.<sup>95</sup> Επίσης, με το Doppler μπορούν να προσδιοριστούν αιμοδυναμικοί παράγοντες, όπως ο όγκος παλμού και η καρδιακή παροχή.

#### **3.2 Καθορισμός της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας**

Η διαστολική δυσλειτουργία (ΔΔ) φαίνεται να είναι ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός σε ασθενείς με HFpEF και ίσως με HFmrEF και ο προσδιορισμός της παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση. Η ΥΚΓ είναι η μόνη μέθοδος για τη διάγνωση της, αλλά πρέπει να υπάρξει συνδυασμός τεχνικών δύο διαστάσεων και Doppler.

### **3.3 Προσδιορισμός της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης.**

Μία παράμετρος της υπερηχοκαρδιογραφίας που δεν πρέπει να παραλείπεται είναι ο προσδιορισμός της δομής και λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ), που περιλαμβάνει και τις διαστάσεις της ΔΚ και του ΔΚο, τον προσδιορισμό της συστολικής δυσλειτουργίας και της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Μεταξύ των παραμέτρων που αντανακλούν τη συστολική λειτουργία της ΔΚ είναι η συστολική παρεκτόπιση του τριγωνικού δακτυλίου της ΔΚ (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion-TAPSE). Παθολογική τιμή TAPSE < 17 mm, όπως και TDI συστολικό κύμα πλάγιου τριγωνικού δακτυλίου  $s' < 9.5$  cm/sec, αναδεικνύει συστολική δυσλειτουργία ΔΚ.<sup>72,96</sup>

Η συστολική πνευμονική αρτηριακή πίεση προσδιορίζεται έμμεσα από το κύμα παλινδρόμησης της ανεπάρκειας της τριγλώχινας, σε συνδυασμό με την πίεση του ΔΚο, με έμμεση αναγωγή της από το μέγεθος της βάσης της κάτω κοίλης φλέβας και της εισπνευστικής της συμπίεσης.<sup>97</sup> Το μέγεθος της ΔΚ πρέπει να προσδιορίζεται ποσοτικά σε κάθε ικανό ακουστικό παράθυρο, ενώ η τρισδιάστατη ΥΚΓ, με ή χωρίς speckle tracking, μπορεί να δώσει περισσότερα στοιχεία.<sup>95,98</sup>

### **3.4. Άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες στην καρδιακή απεικόνιση**

Στα πλαίσια της διερεύνησης της ΚΑ μπορεί να χρειαστεί να γίνουν και άλλες δοκιμασίες όπως το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, η δυναμική υπερηχογραφία, η CMR, η στεφανιογραφία, το PET (positron emission tomography) και η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (CPET).<sup>90-94</sup>

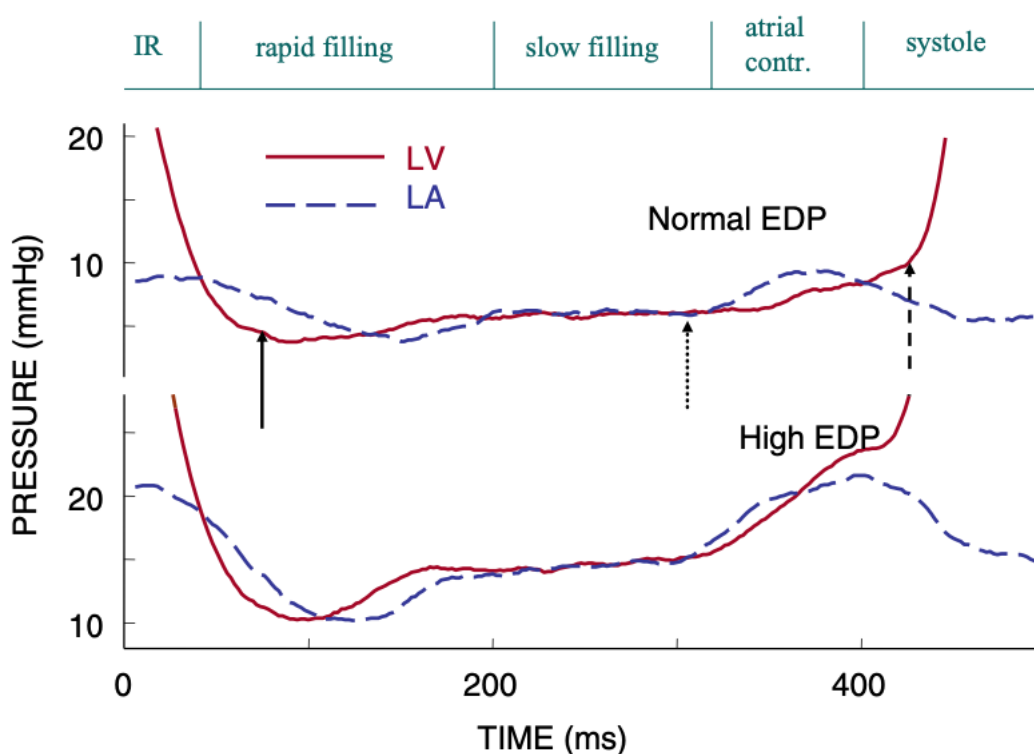
## **4. Διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια και υπερηχογραφικοί δείκτες**

### **4.1 Εισαγωγή**

Ο προσδιορισμός της διαστολικής λειτουργίας της ΑΚ πρέπει να αποτελεί τμήμα της εξέτασης ρουτίνας, ειδικά σε ασθενείς που εμφανίζονται με δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα ΚΑ. Περίπου οι μισοί ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα ΚΑ έχουν φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό ΚΕ. Αυτοί οι ασθενείς είχαν θεωρηθεί στο παρελθόν ότι έπασχαν από «Διαστολική Καρδιακή Ανεπάρκεια» (ΔΚΑ) ή «ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ».<sup>99</sup> Ο προσδιορισμός της διαστολικής λειτουργίας και των πιέσεων πλήρωσης είναι θεμελιώδης, ώστε να διακριθεί αυτό το σύνδρομο από άλλες οντότητες με παρόμοια σημειολογία δύσπνοιας, όπως η πνευμονική νόσος, με στόχο να καθοριστεί επακριβώς η πρόγνωση και η θεραπεία. Οι πιέσεις



πλήρωσης της ΑΚ προσδιορίζονται επεμβατικά και περιλαμβάνουν τη μέση πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, τη μέση πίεση του αριστερού κόλπου (και οι 2 είναι αξιόπιστες σε απουσία μιτροειδικής στένωσης) και την τελοδιαστολική πίεση της ΑΚ [ΤΔΠΑΚ (LVEDP): η πίεση από την αρχή του συμπλέγματος του QRS ή μετά την πίεση του κύματος A και την διαστολική πίεση πριν το κύμα A (σχήμα 2)]. Αν και αυτές οι πιέσεις είναι διαφορετικές σε απόλυτες τιμές, συσχετίζονται στενά, και οι αλλαγές τους έχουν προβλεπτική αξία σε συνάρτηση με την εξέλιξη της μυοκαρδιακής νόσου, έτσι ώστε η ΤΔΠΑΚ αυξάνει πριν από την πίεση του αριστερού κόλπου.<sup>100-101</sup>

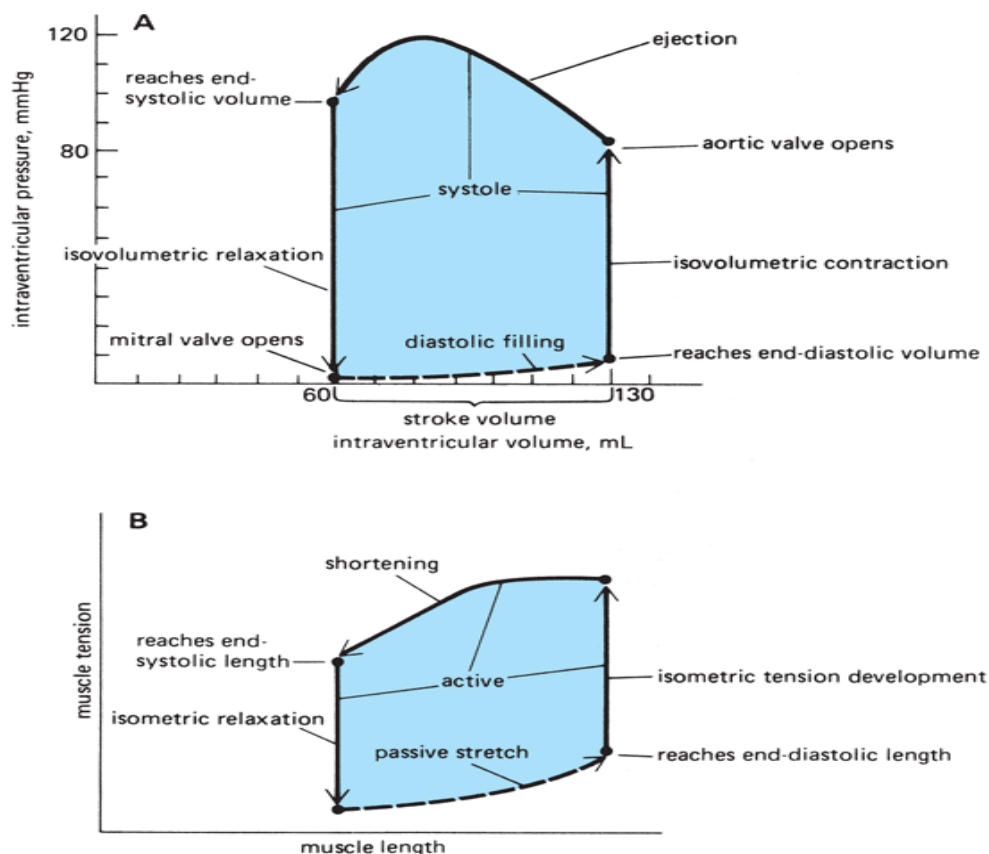


**Σχήμα 2.** Οι 4 φάσεις της διαστολής σε σχέση με τις πιέσεις του ΑΚο και της ΑΚ σε κατεσταλμένους σκύλους. Η πρώτη διασταύρωση των πιέσεων αντιστοιχεί στο τέλος της ισοογκωτικής χάλασης και το άνοιγμα της μιτροειδούς βαλβίδας. Στην πρώτη φάση η πίεση του ΑΚο ξεπερνά την πίεση της ΑΚ επιταχύνοντας τη μιτροειδική ροή. Το peak του μιτροειδικού E αδρά αντιστοιχεί στη δεύτερη διασταύρωση. Στη συνέχεια η πίεση της ΑΚ ξεπερνά την πίεση του ΑΚο επιβραδύνοντας της μιτροειδική ροή. Αυτές οι 2 φάσεις αντιστοιχούν στη φάση της ταχείας πλήρωσης. Στη συνέχεια ακολουθεί η βραδεία πλήρωση χωρίς σχεδόν καθόλου διαφορές στην πίεση μεταξύ των 2 κοιλοτήτων. Κατά την κοιλιακή συστολή η πίεση του ΑΚο ξεπερνά αυτήν της ΑΚ. Το συμπαγές βέλος δείχνει την ελάχιστη

πίεση της ΑΚ, το στικτό βέλος την πριν του Α πίεση της ΑΚ και το διακεκομμένο βέλος την ΤΔΠΑΚ (LVEDP). Το πάνω σχήμα καταγράφηκε σε φυσιολογική ΤΔΠΑΚ 8 mm Hg. Το κάτω σχήμα καταγράφηκε μετά υπερφόρτιση όγκου και ΤΔΠΑΚ 24 mm Hg. (από T.C.Gillebert and A.F.Leite-Moreira).<sup>102-104</sup>

## 4.2 Φυσιολογία της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας

Η βέλτιστη απόδοση της ΑΚ εξαρτάται από την απρόσκοπτη ικανότητα εναλλαγής δύο συνθηκών: (1) μιας ευένδοτης κοιλότητας στη διαστολή που επιτρέπει στην ΑΚ να γεμίσει από τη χαμηλή πίεση του αριστερού κόλπου και (2) μίας ανένδοτης κοιλότητας (με δυνατότητα ταχείας αύξησης πίεσης) στη συστολή που εξωθεί το αίμα δημιουργώντας τον όγκο παλμού. Η ΑΚ έχει δύο εναλλασσόμενες λειτουργίες: συστολική εξώθηση και διαστολική πλήρωση (σχήμα 3). Επίσης, ο όγκος παλμού πρέπει να έχει δυνατότητα τροποποίησης βάσει των μεταβολικών αναγκών, όπως στην άσκηση, χωρίς όμως αύξηση στην πίεση του ΑΚο.<sup>100</sup> Η θεωρητική βέλτιστη πίεση της ΑΚ είναι ορθογώνια, με στιγμιαία αύξηση στο ζενίθ και στιγμιαία πτώση στις ελάχιστες διαστολικές πιέσεις, φαινόμενο που δίνει χρονική δυνατότητα για πλήρωση της ΑΚ. Αυτή η θεωρητική βέλτιστη συνθήκη προσεγγίζεται με την κυκλική αλληλεπίδραση των μυονηματίων και οδηγεί τη λειτουργία της μιτροειδούς και της αορτικής βαλβίδας. Η διαστολή αρχίζει με τη σύγκλιση της αορτικής βαλβίδα και περιλαμβάνει την προοδευτική πτώση της πίεσης της ΑΚ, την ταχεία πτώση, την ταχεία πλήρωση, τη διάσταση (σε χαμηλότερες καρδιακές συχνότητες) και την κολπική συστολή.<sup>100</sup> Οι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης είναι η κύρια φυσιολογική συνέπεια της ΔΔ.<sup>105</sup> Οι τελευταίες θεωρούνται παθολογικές όταν η μέση πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) είναι άνω των 12 mm Hg ή όταν η LVEDP είναι > 16 mm Hg.<sup>99</sup> Οι πιέσεις αυτές φυσιολογικά αυξάνουν με την άσκηση (σχήμα 3).



Σχήμα 3. Καρδιακός κύκλος Α. Εν ηρεμία-Β. Σε μυϊκή σύσπαση.

### 4.3 Μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά της διαστολικής δυσλειτουργίας

#### 4.3.1 Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας

Η υπερτροφία της ΑΚ είναι σημαντική αιτία ΔΔ. Η τελευταία άλλωστε δεν είναι συνηθισμένη σε ασθενείς με φυσιολογικό πάχος τοιχωμάτων. Σε ασθενείς με ΔΔ μπορεί να παρατηρηθεί είτε ως συγκεντρική υπερτροφία (αυξημένη μάζα και πάχος τοιχώματος) είτε ως επαναδιαμόρφωση (φυσιολογική μάζα αλλά αυξημένο πάχος τοιχώματος).<sup>106</sup> Σε αντιδιαστολή, η έκκεντρη υπερτροφία της ΑΚ εμφανίζεται συχνότερα σε συστολική δυσλειτουργία. Λόγω της υψηλής επίπτωσης της υπέρτασης, ειδικά στον γηραιότερο πληθυσμό, η υπερτροφία της ΑΚ είναι συχνή, και έτσι η υπερτασική καρδιοπάθεια είναι η συχνότερη αιτία που οδηγεί σε διαστολική ΚΑ. Η καλύτερη μέθοδος μέτρησης της μάζας της ΑΚ είναι η τρισδιάστατη ΥΚΓ,<sup>107</sup> αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η δισδιάστατη ΥΚΓ.<sup>108</sup> Για κλινικούς λόγους πρέπει να μετρείται τουλάχιστον το πάχος του τοιχώματος της ΑΚ

ώστε να εξαχθούν πληροφορίες για τη διαστολική λειτουργία και τις πιέσεις πλήρωσης. Στο παθολογικά υπερτροφικό μυοκάρδιο, η χάλαση της ΑΚ είναι συνήθως παρατεταμένη και έτσι ελαττώνεται κατά την πρώιμη διαστολική πλήρωση. Επί παρουσίας φυσιολογικής πίεσης του ΑΚο, ένα μεγαλύτερο ποσοστό της πλήρωσης της ΑΚ μετατοπίζεται όψιμα στη διαστολή μετά την κολπική συστολή.

### 4.3.2 Όγκος του αριστερού κόλπου

Στην πλειοψηφία των υπερηχογραφικών μελετών η μέτρηση του όγκου του ΑΚο είναι μέθοδος εφικτή και αξιόπιστη, με τις περισσότερες μετρήσεις να λαμβάνονται στην κορυφαία τομή 2 και 4 κοιλιοτήτων.<sup>108</sup> Η προσέγγιση αυτή είναι κλινικά σημαντική, αφού υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της επαναδιαμόρφωσης του ΑΚο και των υπερηχογραφικών ευρημάτων διαστολικής δυσλειτουργίας.<sup>109,110</sup> Επίσης, ενώ οι ταχύτητες στο doppler και οι χρονικές συσχέτισεις αντανακλούν τις πιέσεις πλήρωσης τη στιγμή της μέτρησης, η πίεση του Ακο αντανακλά μια συγκεντρωτική επίδραση των πιέσεων πλήρωσης στη διάρκεια του χρόνου. Σημαντικό επίσης είναι ότι από μελέτες παρατήρησης στη βιβλιογραφία που περιλαμβάνουν 6.657 ασθενείς χωρίς ιστορικό ΚΜ και σημαντικής βαλβιδικής καρδιακής νόσου, έχει τεκμηριωθεί ότι δείκτης μεγέθους Ακο  $> 34 \text{ mL/m}^2$  αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θανάτου, ΚΑ, ΚΜ και ισχαιμικού εγκεφαλικού.<sup>110</sup>

Πάντως και άλλες καταστάσεις υψηλής παροχής, όπως η αναιμία, η βραδυκαρδία, η ΚΜ και ο κολπικός πτερυγισμός, η αθλητική καρδιά, όπως και η σημαντική μιτροειδική νόσος σε απουσία διαστολικής δυσλειτουργίας, μπορούν να οδηγήσουν σε διάταση του ΑΚο και όλων των καρδιακών κοιλοτήτων εν γένει. Συνεπώς, είναι σημαντικό να συγκεραστούν οι μετρήσεις του ΑΚο με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, τους όγκους των άλλων κοιλοτήτων, τις μετρήσεις από το Doppler και τις παραμέτρους της χάλασης της ΑΚ.

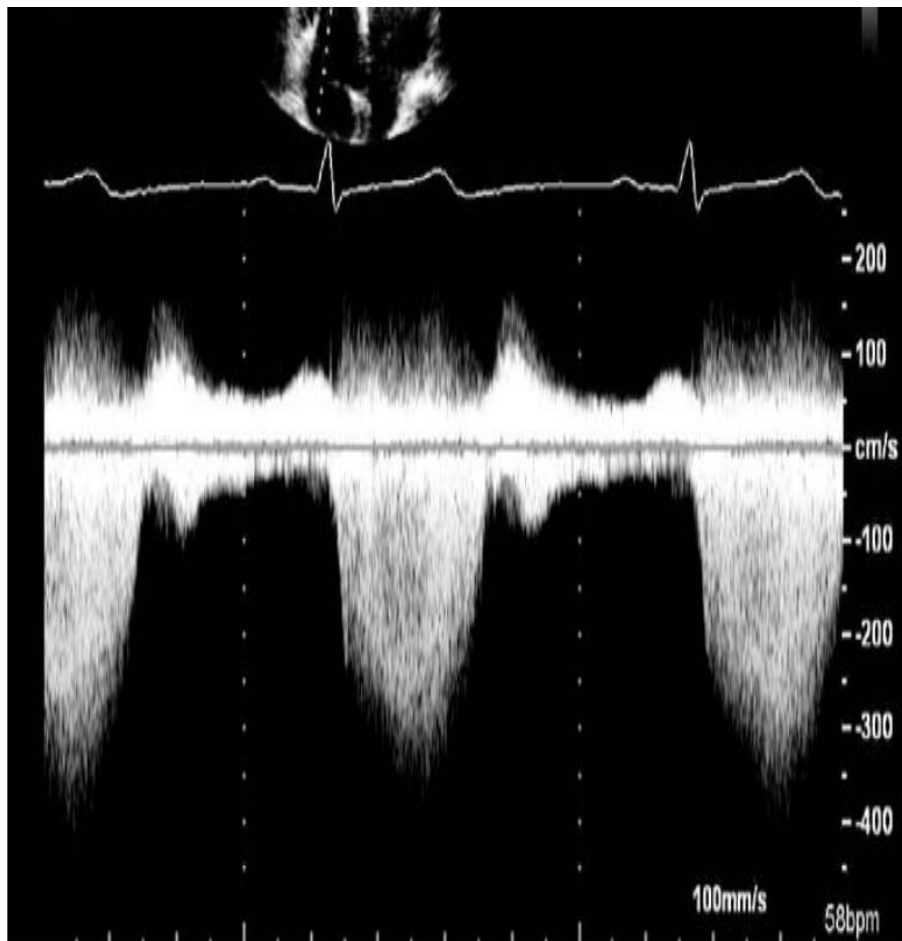
### 4.3.3 Λειτουργία Αριστερού κόλπου

Ο ΑΚο τροποποιεί την κοιλιακή πλήρωση μέσω των λειτουργιών αποθήκευσης, αγωγής και εξώθησης που διαθέτει.<sup>111</sup> Κατά την κοιλιακή συστολή και την ισοογκωτική χάλαση, όταν οι κολποκοιλιακές βαλβίδες είναι κλειστές, οι κόλποι λειτουργούν ως αποθήκες, λαμβάνοντας αίμα από το φλεβικό δίκτυο (ο όγκος αποθήκευσης ορίζεται σαν ο όγκος παθητικού αδειάσματος του αριστερού κόλπου μείον το ποσό αίματος που συγκεντρώνεται στις πνευμονικές φλέβες κατά την κολπική συστολή). Ο κόλπος είναι επίσης μια κοιλοότητα με αντλητική ικανότητα που συνεισφέρει στη διατήρηση ικανού τελοδιαστολικού όγκου ΑΚ, με

το να αδειάζει ενεργητικά στην τελοδιαστολή. Ως όγκος παλμού του ΑΚο ορίζεται ο όγκος στην αρχή του καρδιογραφικού κύματος P μείον τον ελάχιστο όγκο του ΑΚο. Τελικά ο ΑΚο συμπεριφέρεται σαν ένας αγωγός που ξεκινά με το άνοιγμα της αορτικής βαλβίδας και τελειώνει πριν τη συστολή του κόλπου και μπορεί να οριστεί σαν ο όγκος παλμού της ΑΚ μείον το σύνολο των παθητικών και ενεργητικών όγκων κένωσης.<sup>111</sup> Η επηρεασμένη χάλαση της ΑΚ σχετίζεται με χαμηλότερο πρωτο-κολποκοιλιακό gradient και ελάττωση του όγκου αγωγής του ΑΚο. Καθώς επιδεινώνεται η διαστολική δυσλειτουργία και ελαττώνεται η συσπαστικότητα του ΑΚο, η συμβολή του τελευταίου στην πλήρωση της ΑΚ ελαττώνεται. Η συστολική απόδοση του ΑΚο μπορεί να υπολογιστεί από το συνδυασμό 2D και Doppler μετρήσεων, ως δύναμη εξώθησης.<sup>112,113</sup> Συγχρόνως, η χρήση του LA strain and strain rate έχει αξιολογηθεί, σε συνδυασμό με τη κλινική του συσχέτιση, στους ασθενείς με ΚΜ.<sup>114,115</sup>

#### **4.3.4 Συστολική και διαστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας**

Οι συμπτωματικοί ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανίζουν αυξημένες πιέσεις της πνευμονικής αρτηρίας (ΠΑ). Συνεπώς, επί απουσίας πνευμονικής νόσου, οι αυξημένες πνευμονικές πιέσεις μπορεί να οδηγήσουν σε υποψία για αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ, γεγονός που έχει παθοφυσιολογικό υπόβαθρο.<sup>116</sup> Ο προσδιορισμός της συστολικής πίεσης της ΠΑ γίνεται εμμέσως από τον υπολογισμό της μέγιστης ταχύτητας του πίδακα παλινδρόμησης της ανεπάρκειας της τριγλώχινας σε συνδυασμό με τη συστολική πίεση του ΑΚο (εικόνα 1).<sup>117</sup> Επίσης, η τελοδιαστολική ταχύτητα του σήματος της πνευμονικής ανεπάρκειας μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά. Ο προσδιορισμός της πίεσης του δεξιού κόλπου (ΔΚο) είναι απαραίτητος για τους δύο προηγούμενους υπολογισμούς και καθορίζεται εμμέσως μέσω της διαμέτρου της ΚΚΦ και της συστολικής της έκπτυξης κατά την εισπνοή (προσδιορισμός που δεν είναι πάντοτε εφικτός), καθώς και από το λόγο των συστολικών προς τα διαστολικά σήματα των ηπατικών φλεβών.<sup>118,119</sup>



**Εικόνα 1.** Υπολογισμός της συστολικής πίεσης της ΠΑ:  $[RVSP = 4 (V)^2$  της μέγιστης ταχύτητας της TR = PAS-RAP  $\rightarrow 4 (3.6)^2$  ή 52 = PAS-20  $\rightarrow$  PAS = 52 + 20 = 72 mmHg].

#### 4.3.5 Διαμτροειδική ροή

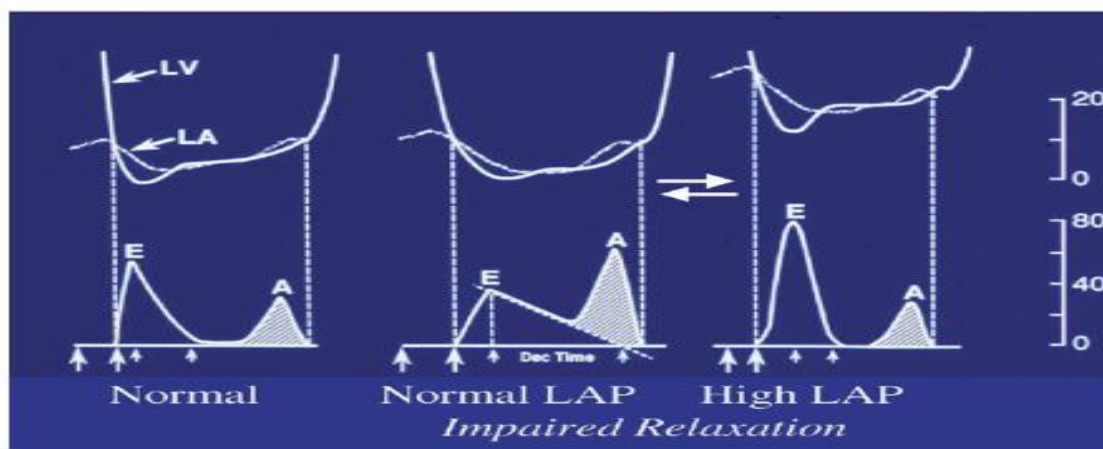
**A. Τεχνική και χρησιμότητα:** Μέσω του παλμικού (PW) Doppler από την κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων, καθορίζεται η διαμτροειδική ροή και μέσω αυτής προσδιορίζεται η διαστολική λειτουργία της ΑΚ.<sup>120</sup> Το έγχρωμο Doppler μπορεί να είναι χρήσιμο για την παράλληλη καθοδήγησή της δέσμης Doppler, ειδικά όταν η ΑΚ είναι διατεταμένη. Πρέπει να προηγηθεί η μέτρηση ταχυτήτων μέσω του συνεχούς (CW) Doppler ώστε να μετρηθεί το μέγιστο Ε (πρώιμο διαστολικό) και το Α (όψιμο διαστολικό) κύμα, πριν τη χρήση του παλμικού (PW), και συγχρόνως να εξασφαλιστεί η καταγραφή των μέγιστων δυνατών ταχυτήτων. Ένα δείγμα όγκου 1 ως 3 mm τοποθετείται μεταξύ των tips των γλωχίνων της

μιτροειδούς στη διαστολή (σχήμα 4). Στόχος είναι να γίνουν οι κατάλληλες ρυθμίσεις ώστε να έχουμε τις βέλτιστες δυνατές εικόνες.

**Β. Μετρήσεις:** Υπολογίζουμε το κύμα E και το κύμα A, το λόγο E/A, το χρόνο επιβράδυνσης-deceleration time (DT) της πρώιμης πλήρωσης και το IVRT, που είναι αθροιστικός χρόνος. Δευτερεύουσες μετρήσεις είναι η διάρκεια του κύματος A, καθοριζόμενη στο ύψος του μιτροειδικού δακτυλίου, ο διαστολικός χρόνος πλήρωσης, το ολοκλήρωμα της ταχύτητας-χρόνου του κύματος A και το ολοκλήρωμα ταχύτητας-χρόνου της ολικής μιτροειδικής εισροής (και έτσι το κλάσμα της κοιλιακής πλήρωσης), με το δείγμα όγκου να τοποθετείται πάντα στο μιτροειδικό δακτύλιο.<sup>120</sup> Η μεσοδιαστολική ροή είναι σημαντικό σήμα που πρέπει να αναγνωριστεί. Χαμηλές ταχύτητες μπορούν να συμβούν σε φυσιολογικές μετρήσεις, αλλά όταν αυξάνονται (> 20 cm/s), συχνά αντιπροσωπεύουν εκσεσημασμένα παρατεταμένη χάλαση και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης.<sup>121</sup>

**Γ. Φυσιολογικές τιμές:** Η ηλικία επηρεάζει τις μετρήσεις, αφού σε μεγάλες ηλικίες το κύμα A και ο λόγος E/A ελαττώνονται, ενώ οι χρόνοι DT και A αυξάνονται.<sup>122</sup> Οι φυσιολογικές τιμές παρουσιάζονται στους πίνακες 5 και 6. Πολλαπλές μεταβλητές, πέρα της διαστολικής λειτουργίας και των πιέσεων πλήρωσης, επηρεάζουν τη μιτροειδική ροή. Σε αυτές περιλαμβάνονται ο ρυθμός και η καρδιακή συχνότητα, το διάστημα PR, η καρδιακή παροχή, το μέγεθος του μιτροειδικού δακτυλίου και η λειτουργία του ΑΚο.

**Δ. Πρότυπα Διαμιτροειδικής Ροής και Αιμοδυναμική:** Καθορίζονται από το λόγο E/A και το DT. Περιλαμβάνουν τη φυσιολογική, την παρατεταμένη χάλαση της ΑΚ, τη ψευδοφυσιολογικοποίηση και το περιοριστικό πρότυπο. Επίσης άτυπα πρότυπα παρατηρούνται μερικές φορές, όπως η τριφασική μιτροειδική ροή. Η περισσότερο παθολογική διαστολική φυσιολογία και τα πρότυπα πλήρωσης παρατηρούνται στους μεγαλύτερης ηλικίας υπερτασικούς ασθενείς και σε αυτούς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Είναι τεκμηριωμένο ότι η ταχύτητα του μιτροειδικού κύματος E αντανakλά πρωτογενώς την κλίση πίεσης μεταξύ ΑΚο-ΑΚ (σχήμα 4) κατά την πρώιμη διαστολή, η οποία επηρεάζεται από το προφόρτιο και τις αλλαγές της κοιλιακής χάλασης.<sup>123</sup> Μεταβολές στην ΤΔΠΑΚ ή στους τελοδιαστολικούς όγκους, στην ελαστική αναδιαμόρφωση ή/και τις διαστολικές πιέσεις, επιδρούν απευθείας στην ταχύτητα και στους χρονισμούς της μιτροειδικής ροής.



**Σχήμα 4.** Διάγραμμα μεταβολών της μιτροειδικής ροής σε απόκριση στη διαμιτροειδική κλίση πίεσης.



**Πίνακας 5.** Συνήθεις υπερηχογραφικές μετρήσεις της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΚΑ.

ΜΕΤΡΗΣΗ	ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ
Κύμα e'	Ελάττωση (< 8 cm/s διάφραγμα, < 10 cm/s πλάγιο τοίχωμα, < 9 cm/s μεσοσταθμική.)	Παρατεταμένη χάλαση ΑΚ
Λόγος E/e'	Υψηλός > 15 Χαμηλός < 8 Ενδιάμεσος 8-15	Υψηλές πιέσεις πλήρωσης ΑΚ Φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης ΑΚ Γκριζα ζώνη (απαιτούνται περισσότερα στοιχεία)
Διαμτροειδική ροή E/A	Περιοριστική > 2 Παρατεταμένη χάλαση (< 1) Φυσιολογική (1-2)	Υψηλές πιέσεις πλήρωσης Υπερφόρτιση όγκου Παράταση χάλασης ΑΚ Φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης ΑΚ Μη διαγνωστική (μπορεί να είναι «ψευδοφυσιολογική»)
Διαμτροειδική ροή κατά το χειρισμό Valsava	Μεταβολή του ψευδοφυσιολογικού σε τύπο παρατεταμένης χάλασης (με ελάττωση του λόγου E/A $\geq$ 0.5)	Υψηλές πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ (αποκάλυψη μέσω δοκιμασίας Valsava)
Διάρκεια (Α πνευμ-Αμιτρ)	> 30 ms	Υψηλότερες πιέσεις πλήρωσης
DTe	150-200 msec > 200 msec < 150 msec	Φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης ΑΚ ή αναστρ. περιοριστικό pattern (στ. III) Υψηλές πιέσεις πλήρωσης (στ. I-II) Μη αναστρ. περιοριστ. pattern (στ. IV)

(Λόγος Απνευμ-Αμιτρ = χρονική διαφορά μεταξύ της διάρκειας του κύματος Α της ροής της πνευμονικής φλέβας και της διάρκειας του κύματος Α της διαμτροειδικής ροής/Λόγος E/A = λόγος μεταξύ του πρώιμου και όψιμου κύματος της διαμτροειδικής ροής/Λόγος E/e' = μεταξύ

του κύματος E της διαμυροειδικής ροής με το κύμα e' του TDI, DT<sub>e</sub> = χρόνος επιβράδυνσης της ταχύτητας του E ).

**Πίνακας 6:** Χάλαση ΑΚ, πιέσεις πλήρωσης και ευρήματα 2D και Doppler μετρήσεων που σχετίζονται με τη διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ κατά στάδιο.

	Φυσιολογικό (Φ)	Στάδιο I	Στάδιο II	Στάδιο III
Χάλαση ΑΚ	Φ	Επηρεασμένη	Επηρεασμένη	Επηρεασμένη
Όγκος ΑΚο	Φ	Φ ή ↓	↑	↑
E/A	≥ 0.8	≤ 0.8	> 0.8 έως < 2	> 2
Μέσο E/e'	< 10	< 10	10-14	> 14
Peak TR (m/sec)	< 2.8	< 2.8	> 2.8	> 2.8

**Ε. Κλινικές εφαρμογές σε ασθενείς με ελαττωμένο και φυσιολογικό ΚΕ** Σε ασθενείς με DCM, το παλμικό doppler της μιτροειδικής ροής συσχετίζεται με περισσότερη ακρίβεια με τις πιέσεις πλήρωσης, τη λειτουργική κατηγορία και τελικά την πρόγνωση, από ότι το ΚΕ.<sup>124,125</sup> Οι ασθενείς με παράταση διαστολικής χάλασης είναι λιγότερο συμπτωματικοί, ενώ ένα βραχύ IVRT, ένα βραχύ μιτροειδικό DT και ένας αυξημένος λόγος E/A, χαρακτηρίζουν την προχωρημένη διαστολική δυσλειτουργία, την αυξημένη πίεση του ΑΚο και συνεπάγονται χειρότερη λειτουργική κατάσταση.<sup>126-134</sup> Ένα περιοριστικό πρότυπο πλήρωσης σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση, ειδικά αν επιμένει μετά την ελάττωση του προφορτίου. Επίσης, ένα ψευδοφυσιολογικό ή ένα περιοριστικό πρότυπο πλήρωσης που σχετίζεται με ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αναδεικνύει υψηλότερο κίνδυνο για ΚΑ, βλαπτική επαναδιαμόρφωση της ΑΚ και αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα, ανεξάρτητα από το ΚΕ.<sup>135-138</sup> Σε ασθενείς με ΣΝ<sup>139-144</sup> ή με ΗΟСМ<sup>145,146</sup> στους οποίους το ΚΕ είναι κάτω του 50%, οι μιτροειδικές παράμετροι δεν σχετίζονται ικανοποιητικά με την αιμοδυναμική. Έτσι, ένα περιοριστικό πρότυπο, όπως και η διάταση του ΑΚο σε ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕ, σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση, παρόμοια με αυτή του περιοριστικού προτύπου στη DCM. Η

εικόνα αυτή συναντάται συχνότερα στην περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, κύρια στην αμυλοείδωση,<sup>147-148</sup> και στους λήπτες καρδιακών μοσχευμάτων.<sup>149,150</sup>

**Z. Περιορισμοί** Οι πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ έχουν μία σχέση κύματος U με τη διαστολική πλήρωση, με παρόμοιες τιμές σε υγιείς και πάσχοντες. Αν και αυτή η διάκριση δεν παίζει ρόλο όταν υπάρχει έκπτωση της συστολικής απόδοσης της ΑΚ, υπάρχει διαφοροδιαγνωστικό θέμα όταν υπάρχει ψευδοφυσιολογικό πρότυπο και ΔΚΑ σε ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕ. Επίσης η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, οι διαταραχές της αγωγής και γενικώς οι αρρυθμίες, επάγουν διαφοροδιαγνωστικά θέματα.<sup>151</sup> Συγκεκριμένα, στη φλεβοκομβική ταχυκαρδία και στον 1<sup>ο</sup> βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (ΚΚΑ) μπορεί να υπάρχει σύμπτωση των κυμάτων E και A, και έτσι το μιτροειδικό DT δεν είναι μετρήσιμο, παρά το ότι το IVRT δεν επηρεάζεται. Στον κολπικό πτερυγισμό επίσης, η πλήρωση της ΑΚ επηρεάζεται έντονα από τις ταχείες κολπικές συστολές και δεν υπάρχουν για υπολογισμό κύματα E, λόγος E/A, ή DT. Αν υπάρχει ΚΚΑ 3:1 ή 4:1, ανιχνεύονται πολλαπλά κολπικά κύματα πλήρωσης, με παρεμβαλλόμενη διαστολική ανεπάρκεια μιτροειδούς (MR) μεταξύ των μη αγόμενων κολπικών κυμάτων.

#### 4.4 Χειρισμός Valsalva

Ο χειρισμός Valsalva εκτελείται με βίαια εκπνοή (πίεσης περίπου 40 mmHg) ενάντια σε κλειστή μύτη και στόμα, επάγοντας μια σύνθετη αιμοδυναμική διεργασία που περιλαμβάνει 4 φάσεις. Κατά το χειρισμό αυτό μια ελάττωση > 50% στο λόγο E/A έχει υψηλή ειδικότητα για αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ,<sup>152</sup> αλλά και μικρότερες τιμές δεν αποκλείουν τη διαστολική δυσλειτουργία. Μια ελάττωση κατά 20 cm/s στη μέγιστη ταχύτητα του κύματος E συνήθως θεωρείται ικανοποιητική προσπάθεια σε ασθενείς χωρίς περιοριστική πλήρωση.

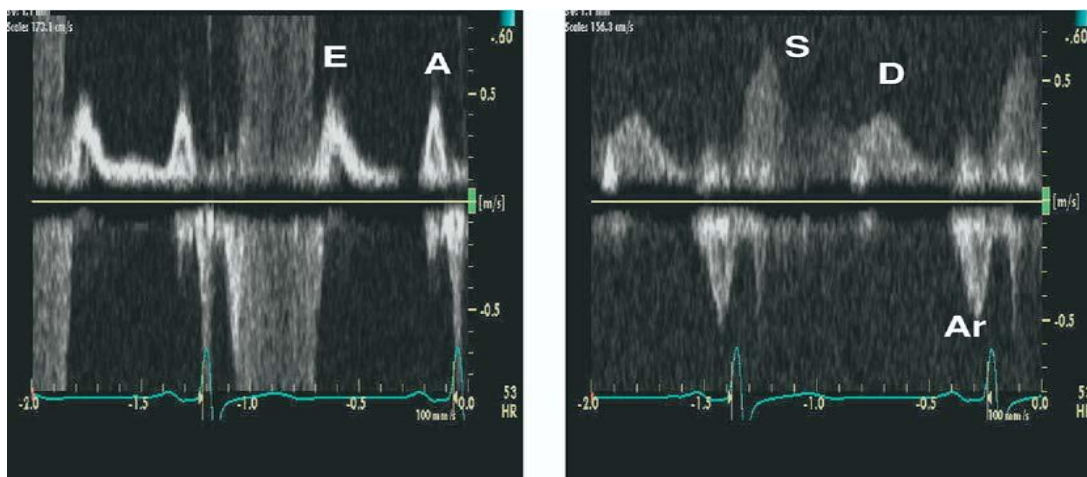
Όσον αφορά την κλινική χρησιμότητα, ένα ψευδοφυσιολογικό πρότυπο προκαλείται από ελαφρά έως μέτρια αύξηση στην πίεση του ΑΚο κατά την εγκατάσταση της παρατεταμένης μυοκαρδιακής χάλασης. Κατά το χειρισμό Valsalva ελαττώνεται το προφόρτιο, και έτσι κατά την παραμόρφωση (strain), η ψευδοφυσιολογική ροή μετατρέπεται σε αυτή της παρατεταμένης χάλασης. Επίσης, η ταχύτητα του κύματος E ελαττώνεται με την παράταση του DT, ενώ η ταχύτητα του A παραμένει αναλλοίωτη ή αυξάνει, με αποτέλεσμα ο λόγος E/A να ελαττώνεται. Από την άλλη πλευρά, αν υπάρχει φυσιολογική διαμιτροειδική ροή και οι δύο ταχύτητες των κυμάτων E και A ελαττώνονται συμμετρικά, με αποτέλεσμα ο λόγος E/A να μην επηρεάζεται.

Ωστόσο, υπάρχουν και περιορισμοί: Αφενός, δεν είναι σίγουρο ότι η δοκιμασία εκτελείται ικανοποιητικά από όλους. Επίσης, με τη χρήση του TDI η αξία της δοκιμασίας έχει περιοριστεί μόνο σε αυτούς που η διαστολική τους λειτουργία δεν είναι σαφής, παρά τη χρήση της διαμετροειδικής ροής και τις μετρήσεις των ταχυτήτων του δακτυλίου.

#### 4.5 Ροή της πνευμονικής φλέβας

Το παλμικό Doppler της πνευμονικής φλέβας (εικόνα 2) προσδιορίζεται από την κορυφαία τομή 4-κοιλοτήτων<sup>119,160</sup> και χρησιμοποιείται ως βοηθητικό μέσον του προσδιορισμού της διαστολικής λειτουργίας. Ένα δείγμα όγκου 2 ως 3 mm τοποθετείται περισσότερο από 0.5 cm μέσα στην πνευμονική φλέβα, στοχεύοντας τη βέλτιστη καταγραφή των φασματικών κυμάτων.<sup>153-157</sup>

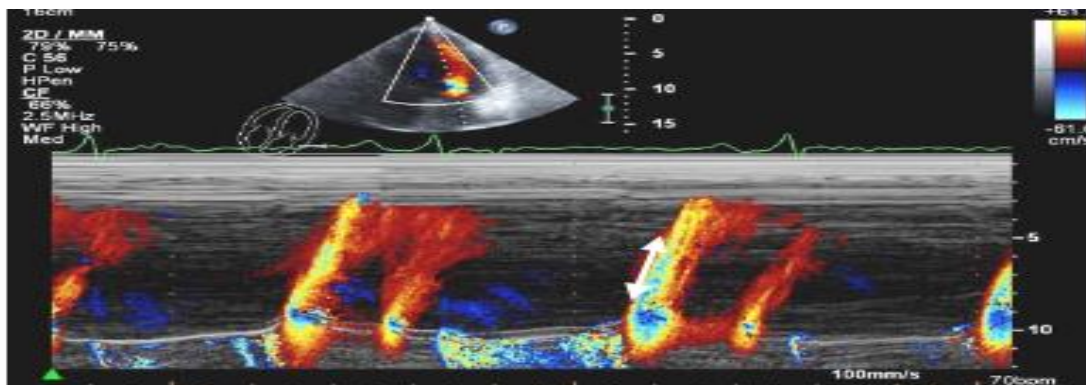
Οι μετρήσεις περιλαμβάνουν το μέγιστο κύμα των ταχυτήτων S και D, το λόγο S/D, το συστολικό κλάσμα πλήρωσης, τη μέγιστη ταχύτητα Ar velocity στην όψιμη διαστολή, καθώς και τη διαφορά χρόνου μεταξύ της διάρκειας του ανάστροφου Ar και τη διάρκεια του κύματος A (Ar-A).<sup>148</sup> Όταν παρατηρείται αυξημένη ΤΔΠΑΚ, η ταχύτητα και η διάρκεια του Ar αυξάνουν, όπως επίσης και η διάρκεια Ar-A.<sup>169-171</sup> Σε ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ, διαταραγμένα συστολικά κλάσματα πλήρωσης (< 40%) σχετίζονται με αυξημένη μέση πίεση και ελαττωμένη ενδοτικότητα του LA.<sup>158,161-168</sup>



**Εικόνα 2.** Καταγραφή της διαμετροειδικής ροής στο ύψος του δακτυλίου (αριστερά), και της πνευμονικής φλέβας (δεξιά) από ένα ασθενή με αυξημένη ΤΔΠΑΚ.

#### 4.6 Color M-Mode Flow Propagation

Μια άλλη μέθοδος είναι το color flow propagation με εικόνα που λαμβάνεται από την κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων.<sup>169-172</sup> Το  $V_p$  μετριέται σαν κλίση της πρώτης εξομαλυμένης ταχύτητας της πρώιμης πλήρωσης (εικόνα 3) και μετριέται από την τομή της μιτροειδούς έως 4 cm άνω εντός της κοιλότητας της ΑΚ ή στην κλίση της μετάπτωση από όχι χρώμα σε χρώμα. Τιμή  $V_p > 50$  θεωρείται φυσιολογική.<sup>173-178</sup> Στους περισσότερους ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ οι γνωστοί διαστολικοί δείκτες χάνουν την αξιοπιστία τους και ο λόγος  $E/V_p \geq 2.5$  προβλέπει PCWP  $> 15$  mm Hg με αξιοσημείωτη ακρίβεια. Τέλος, ασθενείς με φυσιολογικούς όγκους ΑΚ και ΚΕ, αλλά αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, έχουν παραπλανητικά φυσιολογικό  $V_p$ .



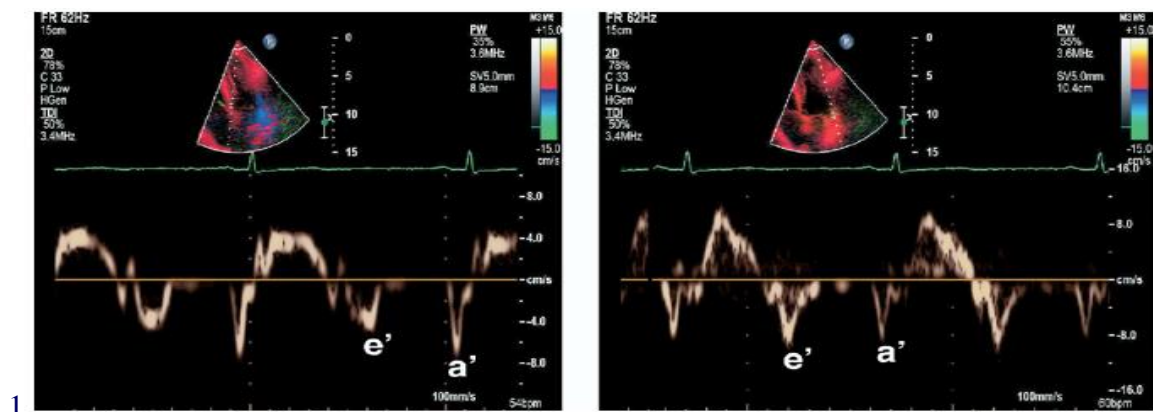
**Εικόνα 3.** Color M-mode  $V_p$  από ένα ασθενή με ελαττωμένο ΚΕ και παρατεταμένη χάλαση (slope 39 mm).

#### 4.7 Ιστικό doppler πρώιμων και όψιμων διαστολικών ταχυτήτων του μιτροειδικού δακτυλίου

Το παλμικό TDI πραγματοποιείται στην κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων εντός 1 εκατοστού στα tips των μιτροειδικών γλωχίνων.<sup>179</sup> Μετρούνται οι συστολικές (S) και οι πρώιμες-early (e') και όψιμες-late (a') διαστολικές ταχύτητες από τον πλάγιο και βασικό διαφραγματικό μιτροειδικό δακτύλιο καθώς και οι μέσοι όροι τους (εικόνα 4).<sup>180-190</sup> Επίσης, μετριέται ο λόγος  $E/e'$  ως αξιόπιστος έμμεσος δείκτης διαστολικών πληρώσεων σε ασθενείς με καρδιακή νόσο.<sup>180</sup> Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι αυτός χάνει την αξιοπιστία του σε

ασβέστωση του δακτυλίου, μιτροειδική νόσο και συμπιεστική περικαρδίτιδα.<sup>186</sup> Οι αιμοδυναμικοί καθοριστικοί παράγοντες του κύματος ε' περιλαμβάνουν το προφόρτιο, τη συστολική λειτουργία και τις ελάχιστες πιέσεις της ΑΚ.<sup>191,192,196</sup> Οι δείκτες αυτοί επηρεάζονται από την ηλικία, συγκεκριμένα το ε' ελαττώνεται ενώ το α' και ο λόγος E/e' αυξάνονται,<sup>194</sup> ενώ επίσης θα πρέπει να συνδυάζονται και με τους άλλους δείκτες για σφαιρική αντίληψη της διαστολικής λειτουργίας.<sup>193,195,199</sup> Είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται το μέσο ε' στους υπολογισμούς μας.<sup>184</sup> Ο λόγος E/e' < 8 είναι φυσιολογικός, ενώ αν είναι > 15 είναι παθολογικός. Σε ενδιάμεσες τιμές πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλοι δείκτες ενώ σε φυσιολογικό ΚΕ το πλάγιο ε' έχει καλύτερη αξιοπιστία.

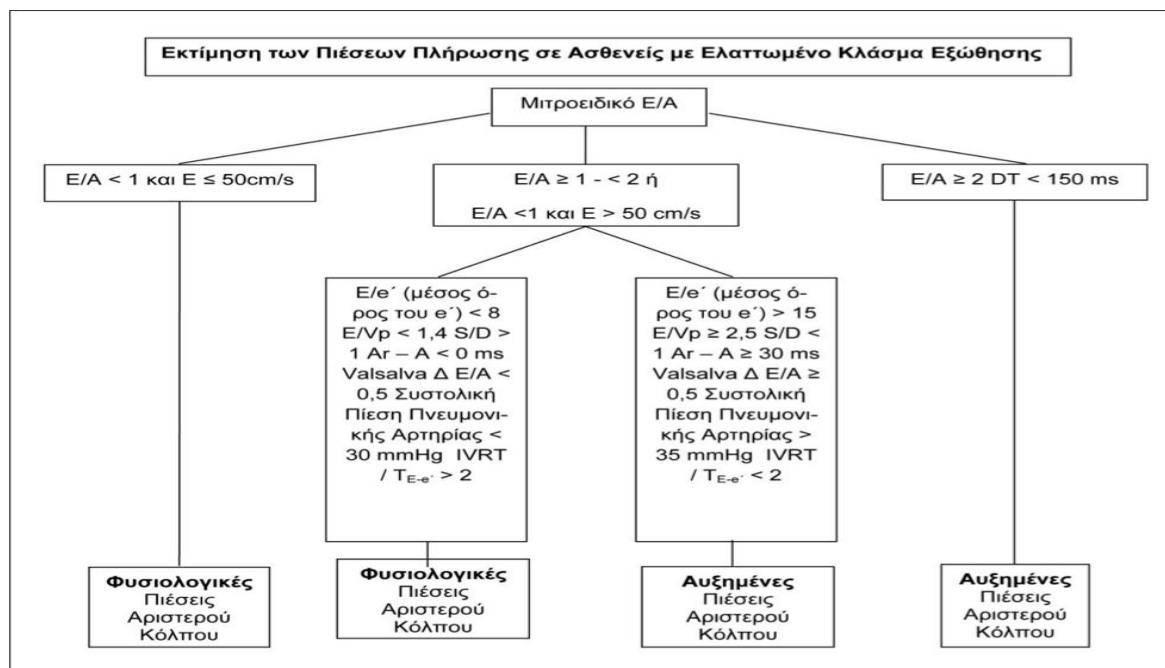
.



**Εικόνα 4.** Διαφραγματική (αριστερά) και πλάγια (δεξιά) καταγραφή TDI από έναν ασθενή με πρόσθιο διαφραγματικό ΕΜ.

#### 4.8 Προσδιορισμός των διαστολικών πιέσεων σε ασθενείς με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης

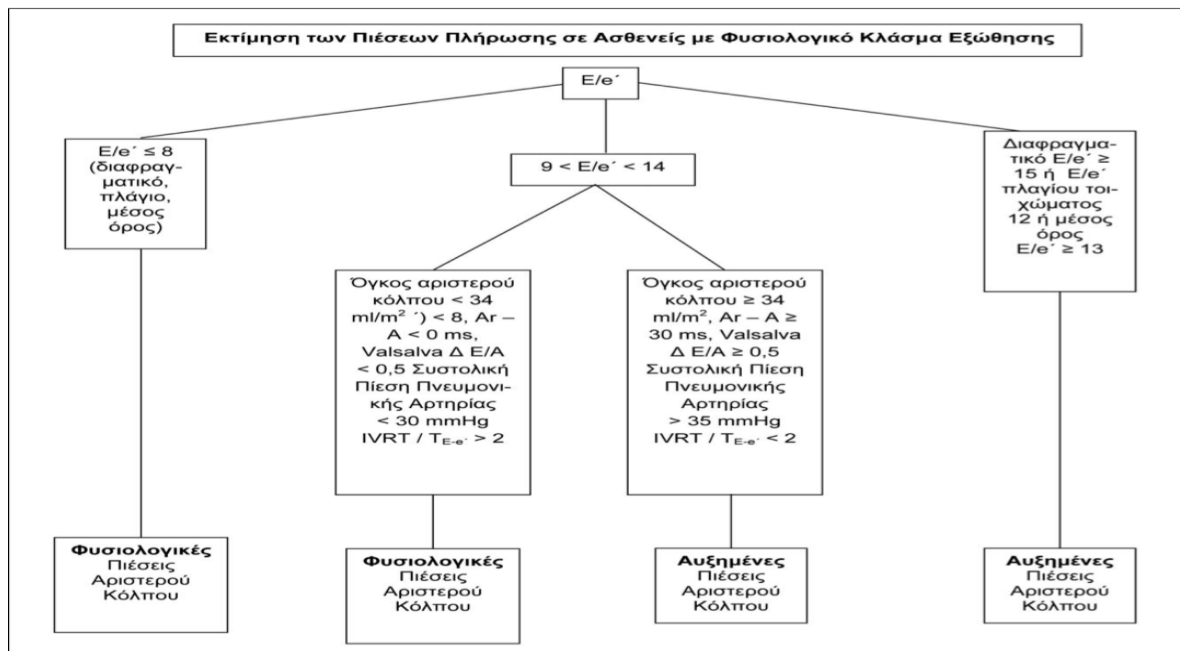
Η διαμιτροειδική ροή σε ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ είναι δυνατόν να καθοριστεί και μπορεί αξιόπιστα να εκτιμήσει τα αποτελέσματα της φαρμακευτικής θεραπείας (σχήμα 5). Σε ασθενείς με διαταραγμένη χάλαση και μέγιστο E < 50 cm/s οι πιέσεις πλήρωσης είναι συνήθως φυσιολογικές. Η χρήση συμπληρωματικών παραμέτρων του doppler ενδείκνυται αν ο λόγος E/A είναι μεταξύ 1 και 2. Σε ασθενείς με ψευδοφυσιολογική πλήρωση πρέπει να χρησιμοποιούνται > 2 ευρήματα Doppler. Τέλος, σε αυτόν τον πληθυσμό είναι συνήθης η διάταση του LA ακόμα και αν οι πιέσεις πλήρωσης είναι φυσιολογικές.<sup>197,198</sup>



**Σχήμα 5.** Αλγόριθμος για τη διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ σε ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ.

#### 4.9 Προσδιορισμός των διαστολικών πιέσεων σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης

Ο προσδιορισμός των πιέσεων πλήρωσης της ΑΚ σε ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕ (σχήμα 6) είναι περισσότερο προκλητική από τον αντίστοιχο των ασθενών με ελαττωμένο ΚΕ. Και εδώ πρέπει να προσδιορίζεται ο λόγος  $E/e'$ . Αν αυτός είναι  $\leq 8$  υπάρχουν φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης, αν όμως είναι μεταξύ 9 και 13 άλλες μετρήσεις είναι σημαντικές (σχήμα 10). Τιμές διάρκειας  $Ar-A \geq 30$  ms, μεταβολή του λόγου  $E/A \geq 0,5$  κατά το χειρισμό Valsalva,  $IVRT/TE-e' < 2$ ,  $RVSP > 35$  mm Hg (επί απουσία πνευμονικής υπέρτασης) και μέγιστος όγκος  $LA > 34$  mL/m<sup>2</sup> είναι όλα ενδεικτικά αυξημένων πιέσεων πλήρωσης.<sup>199,200</sup>



**Σχήμα 6.** Αλγόριθμος για τη διάγνωση των πιέσεων πλήρωσης και της πίεσης του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕ.

## Κεφάλαιο 5. Η Καρδιοαναπνευστική Αποκατάσταση στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

### 5.1 Εισαγωγικά

Η μειωμένη ανοχή στην κόπωση είναι ένα βασικό σύμπτωμα στην χρόνια ΚΑ, ανεξάρτητα από το ΚΕ, και είναι σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής.<sup>201,202</sup> Η άσκηση επιδρά ευνοϊκά στην ανοχή στην κόπωση, ειδικά σε ασθενείς με χρονίως σταθερά επηρεασμένο ΚΕ, και έτσι αποτελεί μια παραδεκτή παρέμβαση (με ένδειξη Β), βάσει μικρών τυχαιοποιημένων μελετών.<sup>202</sup> Άλλωστε, ειδοποιό στοιχείο της ΚΑ αποτελεί η μειωμένη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_{2peak}$ ).<sup>201</sup> Σύμφωνα με την αρχή του Fick, η  $VO_2$  ισούται με το γινόμενο της καρδιακής παροχής [cardiac output (CO)] επί την αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου ( $a-vO_{2diff}$ ). Έτσι, μειωμένη εφεδρεία CO, π.χ. η αλλαγή από την ηρεμία στην μέγιστη άσκηση, μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση του  $VO_{2peak}$  στην ΚΑ. Η μειωμένη εφεδρεία καρδιακής παροχής παρατηρείται επανειλημμένα στους ασθενείς με



HFpEF και HFrEF, και σχετίζεται με διαταραγμένες αποκρίσεις και στην καρδιακή συχνότητα και στον όγκο παλμού.<sup>203-207</sup>

Η αποκατάσταση μέσω της άσκησης, στους ασθενείς με ΚΑ, βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση, την ποιότητα ζωής και επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα σε παράγοντες που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της ΧΚΑ. Οι ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζουν ελαττωμένη δυνατότητα για άσκηση λόγω δύσπνοιας και μυικής κόπωσης.<sup>208,209</sup> Τα συμπτώματα αυτά επιδεινώνονται κατά την προσπάθεια, και έτσι οι ασθενείς δυσκολεύονται να αποδεχθούν την σωματική καταπόνηση, αφού θεωρούν τα συμπτώματα αυτά αποτέλεσμα της επιδείνωσης της κατάστασής τους. Σύμφωνα με τη "muscle hypothesis" της ΧΚΑ που δημοσίευσε ο Coats το 1996,<sup>208</sup> τα συμπτώματα που περιορίζουν την ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με ΧΚΑ, οφείλονται σε μεταβολές στη περιφερική κυκλοφορία των σκελετικών μυών και των ανακλαστικών μηχανισμών αερισμού. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να κινητοποιήσουν φαύλους καταβολικούς κύκλους και να ενεργοποιήσουν μια νευροορμονική υπερδραστικότητα, καταστάσεις που οδηγούν σε προοδευτική δυσλειτουργία της ΑΚ. Έτσι, θεραπείες όπως η άσκηση, που δρουν στην περιφέρεια, μπορούν να προλάβουν και διακόψουν αυτή τη δυσμενή διαδικασία.

Μέχρι στιγμής, οι μελέτες έχουν αναδείξει τις ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στην αναδιαμόρφωση της ΑΚ, στη βελτίωση της περιφερικής μικροκυκλοφορίας, του αγγειακού ενδοθηλίου και του αυτόνομου νευρικού συστήματος.<sup>209</sup>

Όλα τα παραπάνω θα μπορούσαν να αντανακλώνται στη βελτίωση των δεικτών της διαστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΚΑ που υποβάλλονται σε πρόγραμμα καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης (ΚΑΑ).<sup>208</sup>

Ωστόσο, ο ευεργετικός ρόλος της άσκησης στη βελτίωση των μελετώμενων υπερηχογραφικών δεικτών δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς. Για το λόγο αυτό στην παρούσα εργασία μελετήσαμε τα αποτελέσματα της αποκατάστασης μέσω της άσκησης στα χαρακτηριστικά των υπερηχογραφικών δεικτών της διαστολικής δυσλειτουργίας στη ΧΚΑ.

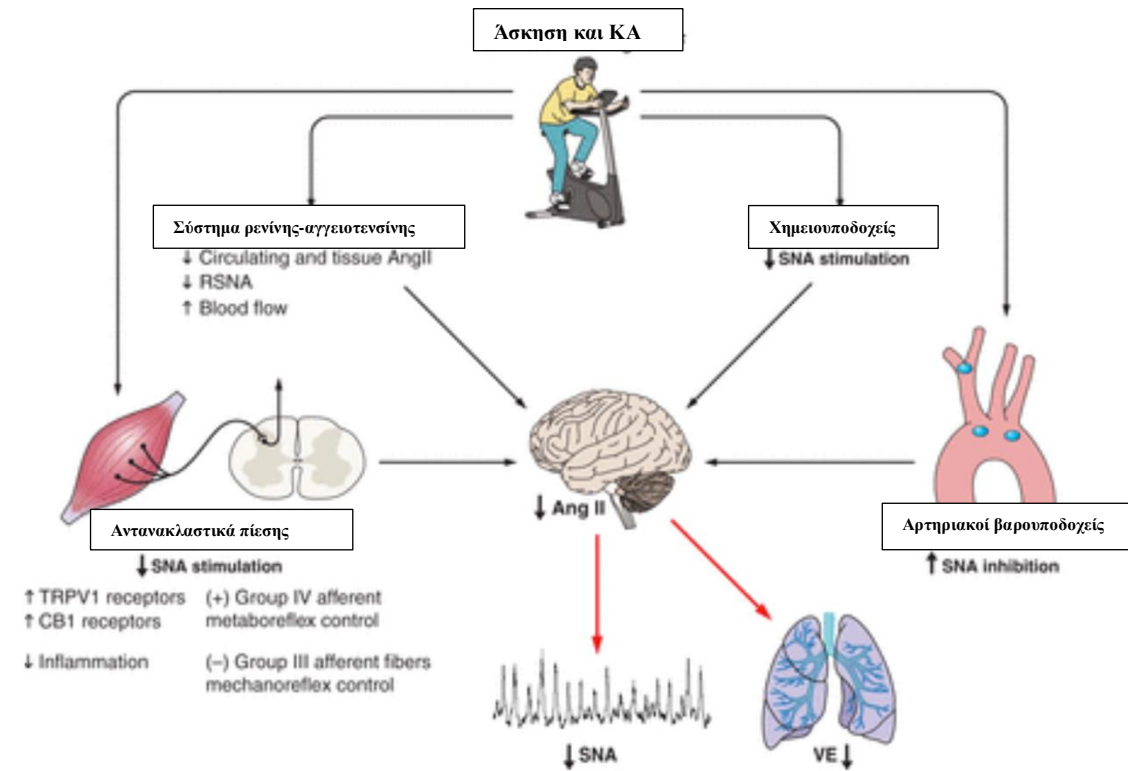
## **5.2 Βελτίωση στην ποιότητα ζωής και η επίδραση της στη θνητότητα**

Περισσότεροι από 14 εκατομμύρια Ευρωπαίοι πάσχουν από ΚΑ. Παρά τις σημαντικές βελτιώσεις στην θεραπεία, η θνητότητα, η θνησιμότητα καθώς και το κόστος της θεραπείας παραμένουν σε απαράδεκτα πολύ υψηλές τιμές.<sup>1</sup> Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ΚΑ είναι η μειωμένη ανοχή στην άσκηση, συνοδευόμενη από καταβολή και δύσπνοια, ακόμα και σε μικρά φορτία κόπωσης, κατάσταση που επιδρά αρνητικά στην ποιότητα της ζωής. Σημειώνεται ότι

αυτός ο περιορισμός στην άσκηση δεν σχετίζεται μόνο με την έκταση της καρδιακής δυσλειτουργίας. Περιφερικές διαταραχές, όπως η επηρεασμένη αγγειο-αντιδραστικότητα, οι διαταραχές του μεταβολισμού των σκελετικών μυών και η λειτουργική ανεπάρκεια του σιδήρου, είναι σημαντικά στον καθορισμό της ικανότητας για άσκηση.<sup>210</sup> Επειδή η άσκηση ευεργετεί και τις κεντρικές και τις περιφερικές διαταραχές, αποτελεί από παθοφυσιολογικής πλευράς μια ελκυστική θεραπεία. Τα ανωτέρω οφέλη έχουν επιβεβαιωθεί μετά 25 έτη έρευνας και έχουν μεταφραστεί σε βελτίωση ικανότητας για άσκηση, ποιότητας ζωής και καλό προσδόκιμο επιβίωσης.

Συγκεκριμένα, όσον αφορά την ικανότητα για άσκηση και την ποιότητα ζωής, μια μετα-ανάλυση 29 τυχαιοποιημένων μελετών με 848 ασθενείς ανέδειξε μέση βελτίωση του  $VO_{2peak}$  κατά 2.16 ml/kg/min,<sup>212</sup> δηλαδή αύξηση κατά 13% που μεταφράζεται σε καλύτερη ποιότητα ζωής.<sup>213</sup> Το  $VO_{2peak}$  αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στην ΚΑ και ακόμα και μικρές του διακυμάνσεις σχετίζονται με σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης.<sup>214</sup> Επιπρόσθετα η ίδια η άσκηση επάγει απευθείας την καλύτερη ποιότητα ζωής.

Όσον αφορά τις νοσηλείες και τη θνητότητα, στη μελέτη HF-ACTION 2.331 ασθενείς (μέση ηλικία 59 έτη, 28 % γυναίκες) που έπασχαν από ΚΑ με ελαττωμένο ΚΕ (HFrEF) τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: είτε αυτούς που ακολούθησαν τρεις μήνες αεροβική άσκηση μεσαίας έντασης (τρεις ημέρες/εβδομάδα στο 60-70% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας) είτε σε αυτούς που ακολούθησαν την κλασική αντιμετώπιση.<sup>215</sup> Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική ελάττωση στην ομάδα άσκησης για τη θνητότητα, την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και τις νοσηλείες για απορρύθμιση ΚΑ. Αυτή η μελέτη έδειξε σε μια ανάλυση intention-to-treat ότι η άσκηση σχετίζεται με 11% ελάττωση του κινδύνου από κάθε αιτίας θνητότητα και με 15% λιγότερο κίνδυνο καρδιακής θνητότητας και νοσηλείας. Τα αντικρουόμενα αυτά ευρήματα οφείλονται πιθανώς στο σχεδιασμό της μελέτης HF-ACTION (ανεπίβλεπτη άσκηση που δεν πέτυχε τους στόχους, ενώ και η ομάδα ελέγχου έκανε κι αυτή κάποια άσκηση). Στην πολύ πρόσφατη ανάλυση άσκησης στην ΚΑ της Cochrane που περιέλαβε 33 μελέτες με 4.740 ασθενείς με ΚΑ (κύρια HFrEF), και στην οποία η μελέτη HF-ACTION συμμετείχε κατά 50%,<sup>211</sup> εμφανίστηκε τάση ελάττωσης της θνητότητας μετά πάνω από 1 έτος παρακολούθησης. Η άσκηση, συνδυαζόμενη με τη συνήθη αντιμετώπιση, ελάττωσε την γενική ανάγκη για νοσηλεία κατά 25 % και ειδικά την άμεσα σχετιζόμενη με την ΚΑ κατά 39%. Στο σχήμα 7 αναδεικνύεται το πρότυπο της παθοφυσιολογικής ερμηνείας της ευεργετικής δράσης της άσκησης στην ΚΑ.



Σχήμα 7. Επιδράσεις της αερόβιας άσκησης στην ΚΑ. Πηγή: [ajpheart.physiology.org](http://ajpheart.physiology.org).

### 5.3 Ενδείξεις και αντενδείξεις

Οι οδηγίες της καρδιακής ανεπάρκειας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας το 2016<sup>1,216,217</sup> πρόσφατα αναθεωρήθηκαν (2021)<sup>282</sup> και ισχυρά συνιστούν ότι:

- Ενθαρρύνεται τακτική αεροβική άσκηση σε ασθενείς με ΚΑ ώστε να βελτιώσουν την λειτουργική τους ικανότητα και τα συμπτώματα (Class I indication, level of evidence A), και
- Ενθαρρύνεται τακτική αεροβική άσκηση σε ασθενείς με ΚΑ ώστε να ελαττωθεί ο κίνδυνος νοσηλείας (Class I indication, level of evidence A).
- Ένα επιβλεπόμενο πρόγραμμα αποκατάστασης μέσω της άσκησης, πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς πιο ευπαθείς, με πιο σοβαρή εκδήλωση της νόσου και με συννοσηρότητες (Class IIa indication, level of evidence C).

Αντενδείξεις για τη συμμετοχή σε πρόγραμμα άσκησης εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα 7.<sup>217</sup>

**Πίνακας 7. Αντενδείξεις για άσκηση στην ΚΑ.**

<b>Καρδιακές</b>	<b>Εξωκαρδιακές</b>
Πρώιμα μετά οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	Οξεία συστηματική ασθένεια, πυρετός
Απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες	Αρρυθμιστος διαβήτης, θυρεοειδοπάθεια
Οξεία ΚΑ	Σοβαρή ΧΑΠ
Υψηλού βαθμού ΚΚΑ	Εγκεφαλικές ή μυοσκελετικές νόσοι
Οξεία μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα	
Συμπτωματική αορτική στένωση	
Σοβαρή ΗΟCM	
Ενδοκαρδιακός θρόμβος	
Προσφάτως (3-5 ημέρες) απορρυθμισθείσα ΚΑ, NYHA Class IV	
Σοβαρή αρρυθμία ή ισχαιμία κατά ήπια άσκηση	

#### **5.4 Ο σχεδιασμός του προγράμματος αποκατάστασης**

Είναι επιτακτικό να γίνεται μια μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης-cardiopulmonary exercise test (CPET) πριν την έναρξη του προγράμματος. Οι πληροφορίες από το CPET μπορούν να αναδείξουν το βαθμό της καρδιακής βλάβης, βάσει των τιμών του  $VO_{2peak}$  και άλλους προγνωστικούς παράγοντες (κλίση  $VE/VCO_2$ , περιοδική αναπνοή). Βάσει των τιμών του CPET, κάποιος μπορεί να σχεδιάσει την ένταση της άσκησης και να ρυθμίσει τις παραμέτρους της, να καθορίσει τον κίνδυνο και την πρόγνωση και να υποβάλλει τους ασθενείς σε επαναληπτικό έλεγχο στο πέρας της, ώστε να ποσοτικοποιήσει τη βελτίωση.

Μια καθολική συμφωνία για το μοντέλο της άσκησης στην ΚΑ δεν υπάρχει. Αντιθέτως, προτείνεται η εξατομικευμένη προσέγγιση με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Έτσι, τα υπάρχοντα πρωτόκολλα ποικίλλουν με βάση την ένταση (αερόβια, αναερόβια), τον τύπο (αντοχής, αντίστασης), τη συχνότητα και τη μέθοδο (συνεχής και διαλειμματική).<sup>217</sup>

Η συνεχής άσκηση αντοχής είναι η πιο καλά περιγεγραμμένη μορφή άσκησης και για το λόγο αυτό, καθώς και λόγω της αποδεδειγμένης της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, συνιστάται στις Ευρωπαϊκές οδηγίες. Χαρακτηρίζεται από μέτρια ως ισχυρή έντασης άσκηση σε μια συνθήκη σταθερής αεροβικής ενεργειακής απόδοσης με διάρκεια 45-60 λεπτά. Η άσκηση συνήθως πραγματοποιείται σε ποδήλατο ή κυλιόμενο τάπητα.

Η διαλειμματική άσκηση χαρακτηρίζεται από βραχείες περιόδους (10-30 δευτερολέπτων) υψηλής έντασης (100%  $VO_{2peak}$ ), με μια φάση ανάπαυσης με μικρό ή καθόλου φορτίο. Η υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση-High Intensity Interval Training (HIIT) μελετήθηκε στη μελέτη SMARTEX.<sup>218</sup> Στη μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκαν 4 x 4 λεπτών περίοδοι υψηλής έντασης άσκησης (90-95%  $VO_{2peak}$ ), εναλλασσόμενες με 4λεπτες περιόδους ανάκτησης χαμηλής έντασης. Φάνηκε λοιπόν ότι η HIIT δεν ήταν ανώτερη της μέτριας συνεχούς έντασης, όσον αφορά την αερόβια ικανότητα αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Έτσι λοιπόν η HIIT είναι μια αξιόλογη εναλλακτική σε επιλεγμένους ασθενείς με HFrEF.

Η άσκηση αντοχής/αντίστασης έχει προταθεί για την πρόληψη του συνδρόμου απίσχνανσης και για να ενδυναμώσει το άνω μέρος του σώματος, το οποίο είναι θεμελιώδες για την πραγματοποίηση καθημερινών δραστηριοτήτων. Είναι σημαντικό να σχεδιαστεί η συγκεκριμένη άσκηση στοχεύοντας μικρές μυϊκές ομάδες, έτσι ώστε να αποφευχθούν χειρισμοί Valsalva.

Σχεδίαση: ενδείκνυται η έναρξη του πρωτοκόλλου της άσκησης με ένα καθοδηγούμενο, δομημένο και οργανωμένο τρόπο. Η δράση αυτή μπορεί να γίνει είτε εντός του νοσοκομείου ή σε μια εξωτερική δομή με δυνατότητα στενής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, ιδίως αν υπάρχουν συμπτώματα εκ του καρδιαγγειακού. Τα περισσότερα κέντρα προσφέρουν 8 ως 12 εβδομάδων πρόγραμμα άσκησης. Στη συνέχεια, υποστηρίζεται ένα προοδευτικό σχέδιο μετάβασης σε κατ' οίκον πρόγραμμα άσκησης, με ή χωρίς τηλεμετρία, που παροτρύνει τον ασθενή να παραμείνει ενεργός για μεγαλύτερο διάστημα. Τέλος, πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν οι επιθυμίες του ασθενούς, πράγμα που ενισχύει την απόκριση στο πρόγραμμα.<sup>219</sup>

## 5.5 Ειδικές κατηγορίες ασθενών

### Ασθενείς με κλασικό διαφλέβιο ή αμφικοιλιακό απινιδωτή

Τα οφέλη της άσκησης μετά την εμφύτευση απινιδωτή (ICD) προϋποθέτουν τη συμμόρφωση με τις ρυθμίσεις της συσκευής, σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα και τις κινήσεις του σύστοιχου της συσκευής άνω άκρου, ψυχολογική υποστήριξη και βελτίωση της ικανότητας για άσκηση. Μία μελέτη ενός κέντρου έδειξε ότι η άσκηση διπλασίασε τις ευεργετικές επιδράσεις της ικανότητας για άσκηση που προσφέρει η αμφικοιλιακή βηματοδότηση, παράλληλα με την ενίσχυση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.<sup>220</sup> Οι ασθενείς με ICD ή CRT-D πρέπει να υποβάλλονται σε άσκηση υπό ιατρική καθοδήγηση και σε κάθε περίπτωση το επίπεδο άσκησης πρέπει να επιτρέπει όριο μέγιστης καρδιακής συχνότητας 20 σφύξεις/λεπτό κάτω από τη ζώνη θεραπείας της συσκευής. Οι πληροφορίες που πρέπει να είναι διαθέσιμες είναι: 1) η υποκείμενη καρδιακή νόσος και ένδειξη εμφύτευσης του ICD, 2) οι πιθανοί πυροδότες για αρρυθμία (π.χ. ισχαιμία) και το αρρυθμιολογικό υπόβαθρο, 3) οι ζώνες θεραπείας του ICD και τέλος 4) η προγραμματισμένη αντιταχυκαρδιακή θεραπεία που θα χορηγηθεί.

### Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ΚΕ (HFpEF)

Από μια σύγχρονη μετα-ανάλυση οκτώ μελετών άσκησης σε HFpEF,<sup>221</sup> φάνηκε ότι η άσκηση αντοχής, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άσκηση ενδυνάμωσης, έχει αρκετά οφέλη που περιλαμβάνουν βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση, όπως καθορίζεται αντικειμενικά με το  $VO_{2peak}$ ,<sup>222</sup> στην ποιότητα ζωής<sup>223</sup> και στη διαστολική δυσλειτουργία.<sup>224</sup>

### Γυναίκες

Είναι ανησυχητικό ότι οι γυναίκες με ΚΑ υποεκπροσωπούνται στις μελέτες άσκησης. Μόνο τέσσερις τυχαίοποιημένες μελέτες υπάρχουν με συνολικά 84 γυναίκες, με την πιο πρόσφατη μελέτη το 2007. Παρά το μικρό δείγμα και τη μονοκεντρικό σχεδιασμό αυτών των μελετών, τα στοιχεία αναδεικνύουν ότι η αεροβική και η άσκηση ενδυνάμωσης βελτιώνουν σημαντικά το  $VO_{2peak}$ , την ποιότητα ζωής και τη μυϊκή δύναμη με παρόμοιο τρόπο με τους άνδρες.<sup>225</sup> Στην υποανάλυση της HF-ACTION που αναφέρεται στα φύλα, εμφανίζονται σημαντικά ευρήματα.<sup>226</sup> Η αεροβική άσκηση σχετίζεται με 26% ελάττωση των συνδυαστικών καταληκτικών σημείων στις γυναίκες (n = 290 στην ομάδα της άσκησης), ενώ δεν υπάρχει

ελάττωση στους άνδρες ( $n = 682$  στην ομάδα της άσκησης). Έτσι, από τα ανωτέρω διαφαίνεται ότι, παρά το γεγονός ότι οι γυναίκες επιτυγχάνουν μικρότερες τιμές  $VO_{2peak}$  κατά βάση και η απόδοση τους στην άσκηση είναι μικρότερη σε σχέση με τους άνδρες, μπορεί να ωφελούνται πολύ περισσότερο, με καλύτερη τελική έκβαση.

## **Κεφάλαιο 6. Η Καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση και ο ρόλος της στη διαστολική ΚΑ**

### **6.1 Γενικές θεωρήσεις**

Περίπου οι μισοί ασθενείς με ΚΑ στην κοινότητα έχουν ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ (HFpEF) και σε αυτούς τους ασθενείς η θνητότητα και νοσηρότητα είναι αυξημένη. Η διαστολική δυσλειτουργία (ΔΔ) της ΑΚ σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της HFpEF και αναγνωρίζεται ως συνηθισμένη αιτία ΚΑ και δύσπνοιας στην προσπάθεια. Είναι συνηθέστερη στους ηλικιωμένους και στις γυναίκες με κλασικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καθιστικός τρόπος ζωής. Οι ασθενείς πάσχουν από περιορισμό λειτουργικότητας και πτωχή (σχετιζόμενη με την υγεία) ποιότητα ζωής (HRQoL).<sup>227,228</sup> Επιπλέον, η περιορισμένη ικανότητα για άσκηση, που σχετίζεται με περιφερικές διαταραχές της λειτουργίας των αρτηριών και των σκελετικών μυών, έχει γραμμική σχέση με την πρόγνωση σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>229</sup> Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η επίπτωση της ΚΑ με ΔΔ έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Η θνητότητα και η νοσηρότητα της είναι συγκρίσιμη με την HFpEF.<sup>230</sup> Πάντως, σε αντίθεση με την τελευταία, δεν υπάρχουν ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, αν και πολλοί φαρμακολογικοί παράγοντες, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατομεταλοκορτικοειδών, έχουν δοκιμαστεί σε διάφορες μελέτες.<sup>231-233</sup> Τα διουρητικά και ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου φαίνεται να είναι κοινά αποδεκτές παρεμβάσεις για την απάλυνση των συμπτωμάτων.<sup>234</sup>

Όσον αφορά την άσκηση, δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με κατάλληλα καταληκτικά σημεία όπως αυξημένη επιβίωση, η ελάττωση των συμπτωμάτων, ή βελτίωση ποιότητας ζωής, που να υποστηρίζουν την αξία από τα οφέλη της άσκησης σε ασθενείς με μεμονωμένη διαστολική δυσλειτουργία και διατηρημένο ΚΕ. Μερικές κλινικές και πειραματικές μελέτες πάντως, υποστηρίζουν την αξία της άσκησης σε αυτή τη

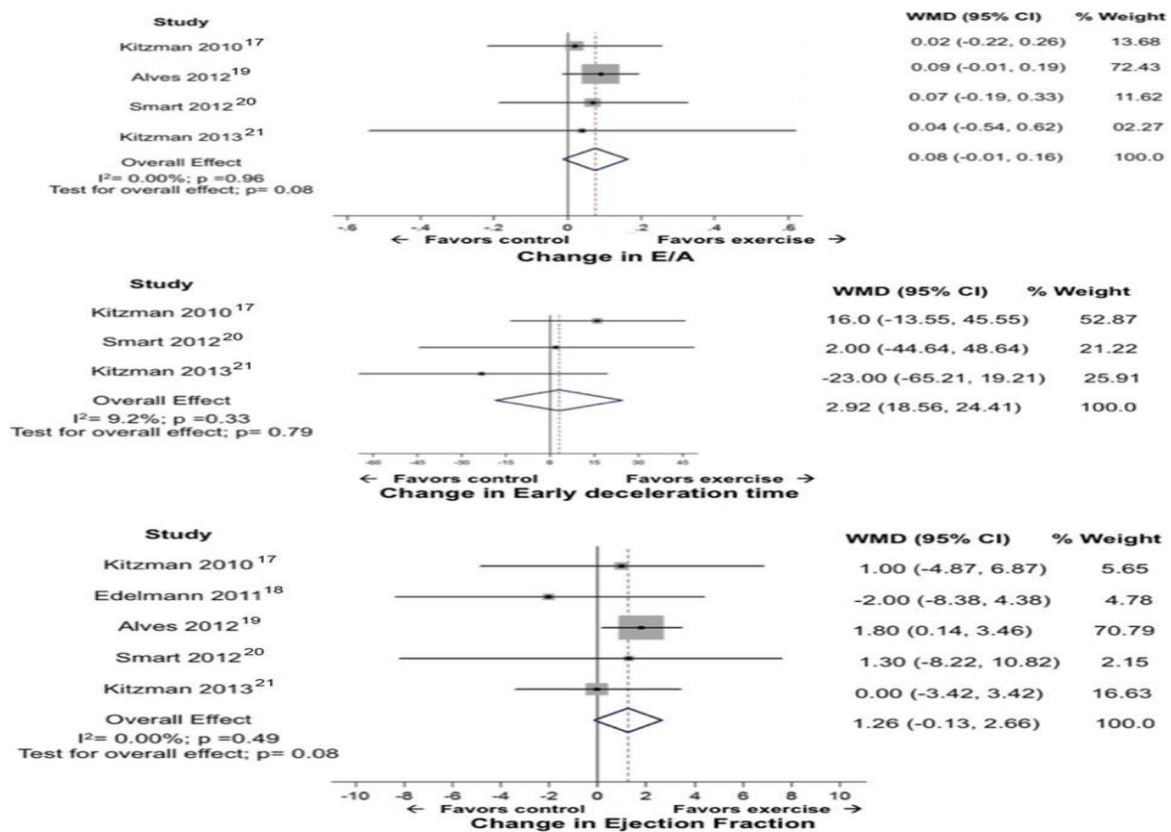
συγκεκριμένη ομάδα, ίσως και λόγω της επίδρασης στους παράγοντες κινδύνου όπως η υπερτροφία και η ισχαιμία.<sup>235</sup>

## 6.2 Βελτίωση των υπερηχογραφικών δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας

Ο μηχανισμός με τον οποίο η καρδιοαναπνευστική αποκατάσταση βελτιώνει την ανοχή στην άσκηση στην HFPEF δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Φαίνεται να βελτιώνει τη συστολική και τη διαστολική λειτουργία σε ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο ΚΕ.<sup>236,237</sup> Γενικά στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν αναδεικνύεται σημαντική βελτίωση στη ΔΔ με την άσκηση σε ασθενείς με HFpEF. Στους περισσότερους ασθενείς ένας συνδυασμός συμβατικών μεθόδων υπερηχοκαρδιογραφίας, σε συνδυασμό με το ιστικό Doppler (TDI), μπορούν να προσδιορίσουν τη διαστολική λειτουργία.<sup>238,239</sup> Η ΔΔ συμβαίνει με ένα συνεχή τρόπο και οι μετρήσεις των ανωτέρω παραμέτρων ταξινομούνται σε ΔΔ τύπου I (επηρεασμένη χάλαση), τύπου II (ψευδοφυσιολογικοποίηση) ή τύπου III (περιοριστική χάλαση), που μπορεί να κατηγοριοποιηθεί περαιτέρω σε αναστρέψιμη και μη. Η ψευδοφυσιολογική και η περιοριστική μορφολογία μπορεί να σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση.<sup>240</sup> Από κλινικής πλευράς, ο τρόπος προσδιορισμού της ΔΔ ποικίλει με βάση το ΚΕ. Σε ασθενείς με HFpEF χρησιμοποιείται κυρίως ο λόγος E/e', ενώ στους ασθενείς HFrEF, επιπροστίθεται η χρήση του TDI. Τιμές E/e' < 8 θεωρούνται φυσιολογικές και ένα μέσο E/e' > 14 (> 13 πλάγιο ή > 15 διαφραγματικό) θεωρείται παθολογική τιμή και ισχυρός δείκτης ΔΔ. Τέλος, τιμές E/e' μεταξύ 8 και 15 θεωρούνται σαν γκριζα ζώνη και άλλοι παράμετροι χρειάζονται να προστεθούν για να καθορίσουν το στάδιο της ΔΔ.<sup>239</sup> Συμπληρωματικά, καθώς τα αποτελέσματα των αυξημένων πιέσεων πλήρωσης αντανακλώνται στον όγκο του αριστερού κόλπου (LA), ο δείκτης LA maximal Volume index (LAVi) χρησιμοποιείται επίσης σαν ένας ακόμα σημαντικός δείκτης της διαστολικής λειτουργίας. Πάντως σε μελέτες αποκατάστασης έχει καθοριστεί και ο όγκος και το μέγεθος του LA σαν δείκτης βελτίωσης της ΔΔ. Σε διάφορες μετα-αναλύσεις,<sup>235,236</sup> χρησιμοποιήθηκαν σαν δείκτες διαστολικής λειτουργίας κατεξοχήν η μέτρηση E/A και ο DT, ενώ ο δείκτης E/e', χρησιμοποιήθηκε σε μία μόνο δημοσίευση, που δεν ανέδειξε στατιστική διαφορά με την άσκηση. Πέντε μελέτες χρησιμοποίησαν σαν δείκτες διαστολικής λειτουργίας το E/A και το DT και το E/e' χρησιμοποιήθηκε μόνο σε μία μελέτη. Η στατιστική ανάλυση των διαθέσιμων μελετών δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους E/A (μέση διαφορά 0.08, 95% CI από -0.0 ως 0.16,  $p = 0.08$ ) στο πρώιμο χρόνο υποδιπλασιασμού (μέση διαφορά 2.92, 95% CI από -18.56 ως 24.41,  $p = 0.79$ ) στην άσκηση σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου, όπως αναδεικνύεται στην εικόνα 12. Παρομοίως, δεν εμφανίστηκε με την άσκηση



στατιστικά σημαντική διαφορά στο ΚΕ όπως προκύπτει από 5 μελέτες (μέση διαφορά 1.26%, 95% CI από -0.13% έως 2.66%,  $p = 0.08$ ). Στο σχήμα 8 παρουσιάζονται σχηματικά τα ανωτέρω ευρήματα.



**Σχήμα 8.** Επιδράσεις της καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης στη διαστολική λειτουργία (E/A και DTe) και στο ΚΕ.<sup>235</sup>

## **V. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **A. ΥΠΟΘΕΣΗ**

Η ΧΚΑ είναι ένα σύνθετο, πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχές της καρδιακής δομής ή λειτουργίας, συνθήκες που οδηγούν στην ανεπάρκεια της καρδιάς να μεταφέρει οξυγόνο με ρυθμό ανάλογο με τις απαιτήσεις των ιστών, παρά τις κανονικές πιέσεις πλήρωσης. Ο περιορισμός της ικανότητας για άσκηση είναι χαρακτηριστικό του συνδρόμου, ενώ επίσης η ΔΔ παίζει ένα κυρίαρχο ρόλο στην παθοφυσιολογία του.<sup>241</sup> Με τον όρο ΔΔ αναφερόμαστε σε ανωμαλίες της κοιλιακής πλήρωσης και χάλασης με παρατεταμένη ή ελλιπή επιστροφή στο προ-συστολικό μήκος και δύναμη. Ασθενείς με ΚΑ μπορεί να μην είναι σε θέση να επιτύχουν αυτή την απαραίτητη αύξηση της διαστολικής χάλασης προκειμένου να εξυπηρετηθεί η αύξηση του προφορτίου. Η σοβαρότητα της μειωμένης ανοχής στην κόπωση συνδέεται με την πίεση πλήρωσης της ΑΚ, και έτσι υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ διαστολικής δυσλειτουργίας και περιορισμού της ικανότητας για άσκηση. Στο πλαίσιο αυτό, η άσκηση μελετάται σήμερα εντατικά για το αν προσφέρει πρόσθετα οφέλη, σε σχέση με την κλασική φαρμακευτική αγωγή, στη θεραπεία της ΔΔ σε ασθενείς με ΧΚΑ με διατηρημένο ΚΕ.<sup>242,243</sup> Υποθέσαμε λοιπόν, ότι η αποκατάσταση μέσω της άσκησης θα βελτιώσει τα χαρακτηριστικά της ΔΔ, επάγοντας στη συνέχεια και δευτερογενή ευεργετικά αποτελέσματα στο καρδιακό έργο, το ΚΕ της ΑΚ και εν γένει στην αιμοδυναμική της καρδιακής λειτουργίας.

Όσον αφορά τη μεθοδολογία της άσκησης, η πλειοψηφία των μελετών έχει χρησιμοποιήσει αερόβιες μεθόδους, οι οποίες βελτιώνουν την καρδιοαναπνευστική ικανότητα αλλά δεν στοχεύουν ειδικά στους σκελετικούς μύες. Επειδή οι ανωμαλίες των σκελετικών μυών οδηγούν σε σημαντικό περιορισμό της ανοχής στην άσκηση ανοχής σε ασθενείς με ΧΚΑ και η μυϊκή δύναμη επηρεάζει τις ικανότητές τους να εκτελούν καθημερινές εργασίες, τα αποτελέσματα ενός προγράμματος άσκησης που συνδυάζει αερόβια καρδιοαναπνευστική άσκηση με εκπαίδευση μυϊκής αντίστασης (combined-COM) είναι υπό αξιολόγηση για πρόσθετα ευεργετικά αποτελέσματα στο κλασικό πρόγραμμα της αερόβιας άσκησης (aerobic-AER). Υποθέσαμε λοιπόν ότι η συνδυασμένη άσκηση είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την αερόβια στη βελτίωση των ανωτέρω δεικτών.

## **B. ΣΚΟΠΟΣ**

Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης ενός προγράμματος καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης μέσω της άσκησης, στους δείκτες και στα στάδια της ΔΔ και στο ΚΕ της ΑΚ σε ασθενείς με ΧΚΑ και ΚΕ < 50%, συγκρίνοντας 2 τυχαία αξιολογημένες ομάδες άσκησης: ένα κλασικό αερόβιο πρόγραμμα διαλειμματικής άσκησης (AER) και ένα πρόγραμμα συνδυασμένης αερόβιας άσκησης με ασκήσεις ενδυνάμωσης (COM). Συγχρόνως μετρήσαμε και άλλους δείκτες, όπως τη συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (RVSP), το μέγεθος και τον όγκο του αριστερού κόλπου κατά τη συστολή υπολογίζοντας τον δείκτη όγκου LAVi, καθώς και τους δείκτες από την καρδιοαναπνευστική κόπωση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ( $VO_{2peak}$ ) και το μέγιστο κατά αυτή επιτευχθέν έργο ( $W_{peak}$ ). Για όλες τις ανωτέρω παραμέτρους έγινε προσδιορισμός συνολικά της επίδρασης της άσκησης επάνω τους, αλλά και συγκρίθηκε αντίστοιχα η επίδραση ανά ομάδα άσκησης.

## **Γ. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

### **1. Έλεγχος της συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας προ και μετά την άσκηση**

#### **1.1 Ασθενείς**

Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 32 διαδοχικούς ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (LVEF < 50%, 30 άνδρες/2 γυναίκες). Όλοι προέρχονταν από το Ιατρείο Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας του Καρδιολογικού τμήματος του «Ευαγγελισμού», ελέγχθηκαν για κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού και συναίνεσαν να ενταχθούν σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης μέσω της άσκησης και να υποβληθούν σε σχετικές αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένης της μέγιστης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (ΚΑΔΚ) και της υπερηχοκαρδιογραφικής αξιολόγησης.

Η διάγνωση της ΧΚΑ βασίστηκε στο ιστορικό, στην κλινική αξιολόγηση και σε μια σειρά εξετάσεων όπως το ΗΚΓ 12 απαγωγών, την ακτινογραφία θώρακος, τη μέτρηση pro-BNP, το υπερηχοκαρδιογράφημα και τη στεφανιογραφία. Οι ασθενείς εξετάστηκαν για να

συμπεριληφθούν στη μελέτη σε περίπτωση που ήταν σε σταθερή ΧΚΑ, βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες και είχαν ΚΕ έως και 49%.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν σοβαρή βαλβιδοπάθεια, αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση, σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια, νευρομυϊκές παθήσεις και αντενδείξεις για διενέργεια ΚΑΔΚ και άσκησης. Δεν υπήρξαν αλλαγές στο θεραπευτικό σχήμα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από το Διοικητικό Συμβούλιο και την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας κατόπιν συγκατάθεσης από τους συμμετέχοντες.

Ο μέσος όρος της ηλικίας ήταν  $56 \pm 10$  έτη, του δείκτη μάζας σώματος (BMI)  $29 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>, του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας  $32 \pm 8\%$ , της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου VO<sub>2peak</sub>  $19.4 \pm 4.5$  ml/kg/min και του μέγιστου έργου κατά την ΚΑΔΚ W<sub>peak</sub>  $109 \pm 39$  watts. Ως προς την ταξινόμηση των ασθενών σύμφωνα με τη λειτουργική τους ικανότητα σε κλάσεις κατά NYHA I/II/III, αυτοί κατατάχθηκαν σε 3/21/8 αντίστοιχα. Ως προς την αιτιολογία της ΧΚΑ, 20 έπασχαν από ισχαιμική, 10 από διατακτική και 2 από άλλη μυοκαρδιοπάθεια (βαλβιδοπάθεια). Όλοι οι ασθενείς προ της ένταξης στη μελέτη ελάμβαναν βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή που περιελάμβανε διουρητικά (89%), β-αναστολείς (85%), αναστολείς της αλδοστερόνης (68%), αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II (54%), σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη (31%). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 32 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 8.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία ως εξής: Τυχαιοποιήθηκαν σε αερόβια άσκηση (n = 17) ή συνδυασμένη αερόβια και ενδυνάμωση (n = 15) από ερευνητή που δεν συμμετείχε στα υπόλοιπα καθήκοντα, όπως τις συνεδρίες άσκησης και τις αξιολογήσεις προ/μετά. Πριν και μετά το πρόγραμμα υποβλήθηκαν σε μέγιστη καρδιοπνευμονική εξέταση άσκησης (ΚΑΔΚ) και διαδοχικά υπερηχοκαρδιογραφήματα.

**Πίνακας 8:** Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατά την ένταξή τους στη μελέτη

	Όλοι οι ασθενείς
<b>Ασθενείς, n</b>	32
<b>Ηλικία, έτη<sup>a</sup></b>	56 ± 10
<b>Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες)</b>	30/2
<b>BMI, kg/m<sup>2a</sup></b>	29 ± 6
<b>NYHA κλάση (I/II/III)</b>	3/21/8
<b>LVEF, %<sup>a</sup></b>	32 ± 8
<b>VO<sub>2peak</sub>, ml/kg/min<sup>a</sup></b>	19.4 ± 4.5
<b>W<sub>peak</sub>, watts</b>	109 ± 39
<b>Αιτιολογία ΧΚΑ</b>	
<b>Καρδιομυοπάθεια</b>	
<b>Ισχαιμική</b>	20
<b>Διατατική</b>	10
<b>Άλλη</b>	2
<b>Φαρμακευτική αγωγή, n (%)</b>	
<b>ΑΜΕΑ+ΑΤΙΙ</b>	54
<b>σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη</b>	31
<b>Διουρητικά</b>	89
<b>Αναστολείς αλδοστερόνης</b>	68
<b>β-αναστολείς</b>	89

<sup>a</sup> Οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερές αποκλίσεις

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, NYHA: Ταξινόμηση ασθενών κατά New York Heart Association, LVEF: Κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, VO<sub>2peak</sub>: μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, W<sub>peak</sub>: μέγιστο έργο, ΑΜΕΑ: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ΑΤΙΙ: Αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ

## 1.2 Σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη, παράλληλη μελέτη παρέμβασης. Ο προσδιορισμός των ασθενών με ΧΚΑ και ΔΔ καθώς και η ποσοτικοποίηση των χαρακτηριστικών τους βασίστηκε σε κριτήρια που περιγράφονται στη συνέχεια. Επίσης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες με βάση το είδος της άσκησης που ακολούθησαν. Συγκεκριμένα, η μια ομάδα ακολούθησε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης με υψηλής ένταση αερόβια διαλειμματική άσκηση και η άλλη ακολούθησε συνδυαστικό πρόγραμμα αερόβιας διαλειμματικής με άσκηση αντίστασης. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης και υπερηχοκαρδιογραφία προ και μετά συμπλήρωση του προγράμματος. Ο αξιολογητής της ΚΑΔΚ και της υπερηχοκαρδιογραφίας ήταν «τυφλός» ως προς την τυχαιοποίηση των ασθενών. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για την εισαγωγή στο πρωτόκολλο. Η μελέτη έλαβε έγκριση από την επιστημονική επιτροπή του Νοσοκομείου μας και ήταν σύμφωνη με τις αρχές Διακήρυξης του Ελσίνκι.

## 1.3 Πρόγραμμα άσκησης

Οι συμμετέχοντες παρακολούθησαν συνεδρίες άσκησης τρεις φορές την εβδομάδα για 12 εβδομάδες τυχαιοποιημένοι σε δύο ομάδες (AER και COM). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αερόβια άσκηση, με ή χωρίς την προσθήκη μυϊκής ενδυνάμωσης, σε εργομετρικό ποδήλατο. Εάν κάποιες συνεδρίες δεν πραγματοποιούνταν, η διάρκεια του προγράμματος παρατεινόταν, έτσι ώστε να ολοκληρωθούν οι 36 συνεδρίες. Στις εικόνες 5 έως 9 εμφανίζονται φωτογραφικά στιγμιότυπα άσκησης των συμμετεχόντων ασθενών.

Επιγραμματικά, η ομάδα AER ( $n = 17$ ) πραγματοποίησε 31 λεπτά διαλειμματικής προπόνησης ( $4 \times 4$  λεπτά στο  $80\% \text{VO}_{2\text{peak}}$ - $5 \times 3$  λεπτά στο  $50\% \text{VO}_{2\text{peak}}$ ) σε εργομετρικό ποδήλατο (Ironman M3 Cycle) ακολουθούμενο από ασκήσεις ισορροπίας και συντονισμού για 45 λεπτά περίπου ανά συνεδρία (εικόνα 5). Η ένταση της άσκησης βασίστηκε στο Steep Ramp Test (SRT) το οποίο εκτελείται σε κυκλοεργόμετρο και περιλαμβάνει αύξηση έργου 24 watts κάθε 10 sec μέχρι εξαντλήσεως του εξεταζόμενου. Το SRT καθοριζόταν σε διαφορετική ημέρα από την ΚΑΔΚ. Οι ασθενείς ασκούσαν στο 50% του αρχικού SRT το οποίο αντιστοιχεί σε

εντάσεις  $\geq 100\%$  της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου. Ένα νέο SRT επαναλαμβανόταν ανά 6 συνεδρίες, σύμφωνα με το οποίο επαναπροσαρμοζόταν η ένταση της άσκησης.

Η ομάδα COM (n = 15) πραγματοποίησε 31 λεπτά αερόβιας άσκησης (με τον ίδιο τρόπο όπως η ομάδα AER) ακολουθούμενη από 14 λεπτά προπόνησης δύναμης (2-3 σετ, 10-12 επαναλήψεις, 60-75% της μέγιστης δοκιμής αντίστασης-έκταση γόνατος, κάμψη γόνατος, ασκήσεις στήθους). Συγκεκριμένα, οι ασκήσεις ενδυνάμωσης περιλάμβαναν άσκηση των τετρακεφάλων μυών (εικόνα 6), των οπίσθιων μηριαίων μυών (εικόνα 7), των δικέφαλων βραχιονίων μυών (εικόνα 8), των δελτοειδών μυών και μυών της ωμικής ζώνης (εικόνα 9) σε ένταση στο 55-65% της δοκιμασίας των 2 μέγιστων επαναλήψεων (δηλαδή της μέγιστης αντίστασης που μπορεί να υπερνικήσει ο ασκούμενος σε 2 επαναλήψεις)-2 resistant maximum (2RM). Συγκεκριμένα, κάθε μυϊκή ομάδα ασκούνταν σε κάθε άκρο ξεχωριστά σε 3 σετ των 10-12 επαναλήψεων με διάλειμμα 30 sec ηρεμίας μεταξύ του κάθε σετ.<sup>245,280</sup>

Και τα δύο προγράμματα είχαν την ίδια συνολική διάρκεια. Και στα δυο προγράμματα άσκησης προηγήθηκε φάση προθέρμανσης (διατάσεις και άσκηση χαμηλής έντασης σε κυκλοεργόμετρο) ενώ μετά την ολοκλήρωσή τους ακολούθησε περίοδος αποθεραπείας που περιελάμβανε ασκήσεις διατάσεων.<sup>245</sup> Κατά τη διάρκεια των συνεδριών άσκησης υπήρχε επιτήρηση των ασθενών από ιατρούς, κατάλληλα εκπαιδευμένους φυσιοθεραπευτές και εργοφυσιολόγους, ενώ παράλληλα υπήρχε συνεχής καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος, περιοδικές μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, παρακολούθηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με οξύμετρο και αξιολόγηση της κλίμακας Borg.





**Εικόνα 5.** Ασθενείς κατά τη διάρκεια προγράμματος υψηλής έντασης αερόβιας διαλειμματικής άσκησης σε ηλεκτρομαγνητικό ποδήλατο.



**Εικόνα 6.** Άσκηση τετρακέφαλου μυός κατά τη διάρκεια μυϊκής ενδυνάμωσης προγράμματος συνδυασμένης άσκησης.



**Εικόνα 7.** Άσκηση οπίσθιου μηριαίου μύος κατά τη διάρκεια μουϊκής ενδυνάμωσης προγράμματος συνδυασμένης άσκησης.



**Εικόνα 8.** Άσκηση δικεφάλου βραχιονίου μύος κατά τη διάρκεια μουϊκής ενδυνάμωσης προγράμματος συνδυασμένης άσκησης.



**Εικόνα 9.** Άσκηση δελτοειδή και μυών ωμικής ζώνης κατά τη διάρκεια μυϊκής ενδυνάμωσης προγράμματος συνδυασμένης άσκησης.

#### 1.4 Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

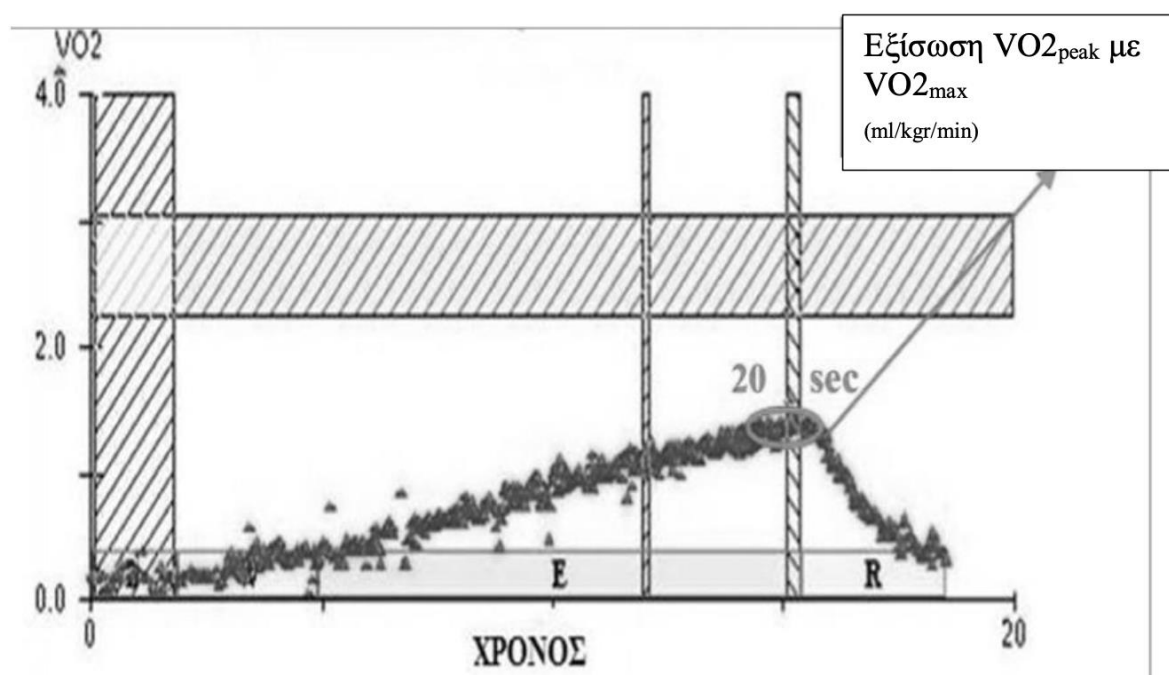
Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική αναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) με τη χρήση ενός εργομετρικού ποδηλάτου (Ergoline 800, Sensormedics, Anaheim, CA, ΗΠΑ), πριν και μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος. Οι εξατομικευμένες αυξήσεις φόρτου εργασίας εκτιμήθηκαν σύμφωνα με την εξίσωση Hansen et al.<sup>132</sup> Στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο της συνεχούς και προοδευτικής αύξησης έργου (ramp). Η ανταλλαγή αερίων μετρήθηκε με τον ασθενή να αναπνέει μέσω βαλβίδας χαμηλής αντίστασης, με τη μύτη στερεωμένη με τη χρήση ρινοπίεστρου, χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτρονικό σύστημα (Vmax229D, SensorMedics) βαθμονομημένο με ένα γνωστό μείγμα αερίων πριν από κάθε δοκιμή. Ο αναπνευστικός δείκτης (πρόσληψη οξυγόνου ανά αναπνοή ( $VO_2$ ) μετρήθηκε με το ηλεκτρονικό σύστημα. Ο περιφερικός κορεσμός  $O_2$  παρακολούθηθηκε συνεχώς με παλμική οξυμετρία. Υπήρχε συνεχής παρακολούθηση από ένα ηλεκτροκαρδιογραφικό (ΗΚΓ) σύστημα MAX 1, 12 απαγωγών (Marquette Electronics,

Milwaukee, WI) και η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε κάθε 2 λεπτά με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο. Όλοι οι ασθενείς ενθαρρύνθηκαν προφορικά να ασκήσουν έντονη προσπάθεια μέχρι εξαντλήσεως των δυνάμεών τους. Η εμφάνιση αισθήματος δύσπνοιας, ζάλης, προκάρδιου άλγους, αιμοδυναμικά μη ανεκτής αρρυθμίας, ισχαιμικών αλλοιώσεων στο ΗΚΓ, σημαντικής πτώσης της αρτηριακής πίεσης ( $> 20$  mmHg) ή υπερβολική της αύξηση (συστολική  $> 200$  mmHg ή/και διαστολική πίεση  $> 115$  mmHg) καθώς και η αδυναμία παρακολούθησης του ΗΚΓ, αποτελούσαν κριτήρια για τη διακοπή της κόπωσης. Όλοι οι ασθενείς ενθαρρύνθηκαν προφορικά να ασκηθούν έως να αισθανθούν έντονη κόπωση των κάτω άκρων ή δύσπνοια. Οι μεταβλητές ΚΑΔΚ που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ήταν η  $VO_{2peak}$  και ο μέγιστος φόρτος εργασίας-peak power output ( $W_{peak}$ ). Το  $VO_{2peak}$  καθορίστηκε ως η μέση τιμή των δεδομένων  $VO_2$  που μετρήθηκαν κατά την τελευταία περίοδο των 20 δευτερολέπτων της φάσης άσκησης και το  $W_{peak}$  ως ο αντίστοιχος φόρτος εργασίας.<sup>132</sup>

Όσον αφορά τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_{2max}$ ) αυτή αποτελεί μια σημαντική παράμετρο, αφού μπορεί να ποσοτικοποιήσει με ακρίβεια την επάρκεια του καρδιοαναπνευστικού συστήματος. Κατά την άσκηση αυξάνονται οι ανάγκες σε ενέργεια της περιφέρειας, ιδιαίτερα του μυοσκελετικού συστήματος, οπότε αυξάνεται η πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_2$ ) η οποία καθορίζεται αφενός από την μεταφορά και απόδοση οξυγόνου στους ιστούς και αφετέρου από την κυτταρική κατανάλωση οξυγόνου. Η  $VO_{2max}$  καθορίζεται από την εξίσωση του Fick σαν γινόμενο της καρδιακής παροχής και της αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου  $[C(A-V)O_2]$  κατά τη μέγιστη άσκηση:  $VO_{2max} = (HR \times SV) \times [C(A-V)O_2]$ , όπου HR = καρδιακή συχνότητα και SV = όγκος παλμού. Σύμφωνα λοιπόν με την εξίσωση αυτή, η πρόσληψη οξυγόνου εξαρτάται από την αιμοσφαιρίνη και τον κορεσμό του αίματος σε οξυγόνο (SatO<sub>2</sub>), τη χρονοτροπική επάρκεια της καρδιακής συχνότητας, τον όγκο παλμού, την αιμάτωση και τη δυνατότητα πρόσληψης οξυγόνου από τους περιφερικούς μύες, την πνευμονική λειτουργία και τη μικροκυκλοφορία, καθώς και σε κυτταρικό επίπεδο την ακεραιότητα των μιτοχονδρίων. Αν και η  $VO_{2max}$  μετριέται σε λίτρα οξυγόνου ανά λεπτό, συνήθως εκφράζεται σε χιλιοστόλιτρα ανά λεπτό και ανά κιλό σωματικού βάρους l/kg/min ή ml/kg/min.

Η μέτρηση του  $VO_{2max}$  υποδηλώνει ότι έχει επιτευχθεί το μέγιστο φυσιολογικό όριο ενός ατόμου (επίσης ονομάζεται μέγιστη αερόβια ικανότητα). Το πραγματικό  $VO_{2max}$  έχει ιστορικά καθοριστεί από ένα οροπέδιο στο  $VO_2$  μεταξύ των τελικών ποσοστών έργου άσκησης και για να επιτευχθεί απαιτείται να διατηρηθεί η μέγιστη προσπάθεια για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Επειδή αυτός ο προσδιορισμός είναι υποκειμενικός, μπορεί να είναι δύσκολο να

καθοριστεί και σπάνια παρατηρείται όταν δοκιμάζονται ασθενείς με καρδιαγγειακή ή πνευμονική νόσο, ο όρος  $VO_{2peak}$  χρησιμοποιείται συχνότερα κλινικά για να εκφράσει την ικανότητα άσκησης. Αντίθετα, ο όρος  $VO_{2max}$  χρησιμοποιείται συχνότερα για να περιγράψει την ικανότητα άσκησης σε φαινομενικά υγιή άτομα, στα οποία η επίτευξη μιας μέγιστης φυσιολογικής απόκρισης είναι πιο πιθανή. Έτσι, ως  $VO_{2peak}$  ορίζεται ο μέσος όρος της επιτευχθείσας κατανάλωσης οξυγόνου των τελευταίων 20 δευτερόλεπτων της μέγιστης κόπωσης. Στην καθημερινή κλινική πρακτική, οι δύο όροι,  $VO_{2peak}$  και  $VO_{2max}$  συμπίπτουν (σχήμα 9).



**Σχήμα 9.** Μέτρηση της  $VO_{2peak}$  που στην συγκεκριμένη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης συμπίπτει απόλυτα με τη  $VO_{2max}$  αφού η κατανάλωση οξυγόνου έχει κάνει επίπεδο (plateau) παρά τη σταδιακή αύξηση του έργου. Στο σχήμα, με τον όρο E περιγράφεται η άσκηση (Exercise) και με τον όρο R η ανάκαμψη (Recovery).

Στην καθημερινή πράξη η μέτρηση της  $VO_{2peak}$  αντανακλά τη ικανότητα για άσκηση και χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης στους ασθενείς με ΧΚΑ. Οι τιμές της επηρεάζονται από την ηλικία, το σωματικό βάρος και την ψυχοσωματική κατάσταση. Στη μελέτη μας, η προβλεπόμενη τιμή της  $VO_{2peak}$  υπολογίσθηκε με την εξίσωση των Hansen και συν.<sup>132</sup> με βάση την ηλικία, το φύλο και το σωματικό βάρος: **Εξίσωση κατά Hansen:** σε άντρες → Βάρος x [50.75-0.372 x Ηλικία] ml/min, σε γυναίκες → (Βάρος + 43) x [22.78-0.17 x Ηλικία] ml/min. Στον πίνακα 9 περιγράφεται η κατηγοριοποίηση με βάση τις προβλεπόμενες τιμές της  $VO_{2peak}$ . Τιμές της τελευταίας < 10 ml/kg/min σχετίζονται με πτωχή 4-ετή πρόγνωση.<sup>229</sup>

**Πίνακας 9.** Κατηγοριοποίηση ανάλογα με τις μέγιστες τιμές της προβλεπόμενης επί τις εκατό μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (προβλεπόμενη τιμή  $VO_{2peak}$  %).

Προβλεπόμενη τιμή $VO_{2peak}$ %	Κατηγοριοποίηση
> 80 %	Φυσιολογική
71-80 %	Ήπια μείωση
51-70 %	Μέτρια μείωση
< 51 %	Σοβαρή μείωση

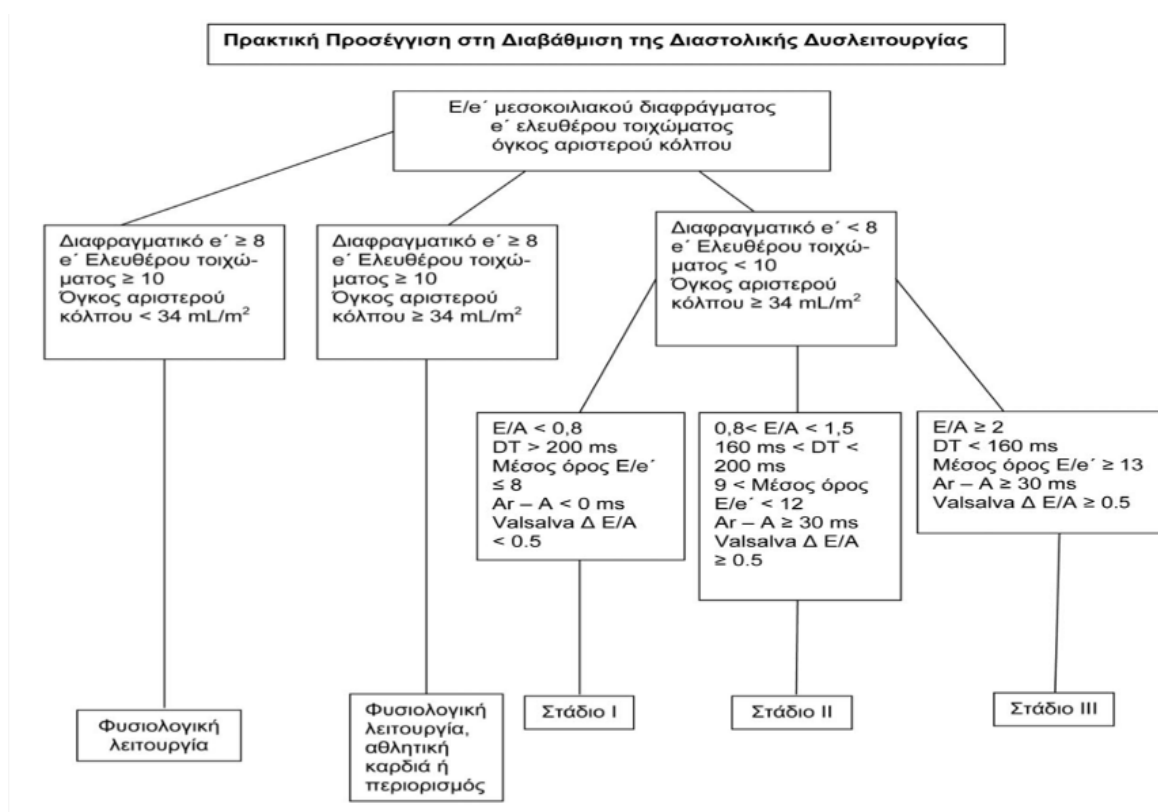
## 1.5 Υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις

Λεπτομερής υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς. Οι εξετάσεις του M-mode δύο διαστάσεων και του παλμικού Doppler πραγματοποιήθηκαν με ένα δισδιάστατο σύστημα υπερηχοκαρδιογραφίας Philips E 33 εξοπλισμένο με τεχνολογία ιστικού Doppler (TDI). Η διάρκεια μεταξύ της εξέτασης ηχοκαρδιογραφίας και της ΚΑΔΚ δεν ήταν μεγαλύτερη από 2 εβδομάδες. Κάθε ασθενής εξετάστηκε σε ύπτια και αριστερή πλάγια θέση σύμφωνα με τα πρότυπα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας (σύμφωνα με την αναθεώρηση του 2016).<sup>258</sup> Το ΚΕ υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη μέθοδο Simpson από την κορυφαία τομή δύο και τεσσάρων κοιλοτήτων (2D και 4D).

Η ανάλυση παλμικού doppler της μιτροειδούς ελήφθη από την κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων και αναλύθηκαν τρεις διαδοχικοί καρδιακοί κύκλοι καθώς και ο μέσος όρος για κάθε ασθενή. Δόθηκε προσοχή στην τοποθέτηση της γραμμής του ηχοβολέα σε ένα επίπεδο παράλληλο του άξονα από την κορυφή προς το δακτύλιο της μιτροειδούς βαλβίδας, με στόχο την επίτευξη της μικρότερης δυνατής γωνίας μεταξύ του χώρου εισόδου της αριστερής κοιλίας και του άξονα της δέσμης του υπερήχου. Στο σχήμα 10 περιγράφεται το πρωτόκολλο καθορισμού της ΔΔ που χρησιμοποιήθηκε ενώ στην εικόνα 10 αναδεικνύεται η ανάλυση του παλμικού doppler της μιτροειδούς από έναν ασθενή που συμμετείχε τη μελέτη. Με βάση αυτό, καθορίστηκαν οι ταχύτητες της διαμιτροειδικής ροής [E, A, χρόνος επιβράδυνσης του E (DTe) καθώς και ο λόγος E/A] με το παλμικό Doppler, με το δείγμα του ηχοβολέα να τοποθετείται μεταξύ των tips των γλωχίνων της μιτροειδούς στην κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων στη διαστολή. Όταν από TDI το διαφραγματικό e' ήταν μικρότερο από 8 και το πλάγιο e' λιγότερο από 10, εξεταζόταν δια του Doppler η διαμιτροειδική ροή. Με βάση αυτή, 3 στάδια διαστολικής δυσλειτουργίας (ΔΔ) περιγράφονται: το στάδιο I (παρατεταμένη χάλαση) χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη πρώιμη διαστολική πλήρωση της ΑΚ με φυσιολογικές πιέσεις της ΑΚ και του ΑΚο καθώς και φυσιολογική ενδοτικότητα (λόγος E/A < 0.8, DTe > 200 ms). Το στάδιο II (ψευδοφυσιολογικοποίηση) χαρακτηρίζεται ψευδώς φυσιολογικό πρότυπο διαμιτροειδικής ροής λόγω ανάστροφης αύξησης στην πίεση του Ακο (λόγος E/A 0.8-2, DTe < 200 ms). Στο στάδιο III (περιοριστικό πρότυπο), το τελικό και πιο σοβαρό στάδιο, χαρακτηρίζεται από περιοριστική διαστολική πλήρωση με μια εκσεσημασμένη ελάττωση στην ενδοτικότητα (λόγος E/A > 2, DTe < 160 ms).<sup>121</sup> Ο λόγος E/A θεωρήθηκε φυσιολογικός αν ήταν μεταξύ 0.78-1.78 και ο DTe από 150 ως 200 msec. Μέγιστος χειρισμός Valsalva εφαρμόστηκε με τη χρήση βίαιας εκπνοής ενάντια κλειστής μύτης και στόματος, σαν χειρισμός ελάττωσης προφορτίου με στόχο να διαφοροδιαγνωστεί το ψευδοφυσιολογικό από το φυσιολογικό πρότυπο, σε ασθενείς με λόγο E/A που ποίκιλλε από 0.8-1.8. Ο ασθενής θα έπρεπε να εφαρμόσει μια επαρκή αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης. Μια αύξηση κατά 0.20 m/s στο μέγιστο της ταχύτητας του κύματος E θεωρήθηκε μια ικανοποιητική προσπάθεια. Με τη βοήθεια του χειρισμού Valsalva, το ψευδοφυσιολογικό πρότυπο μετατράπηκε σε στάδιο I ΔΔ (στάδιο παρατεταμένης χάλασης) και αυτή η ομάδα θεωρήθηκε ως ψευδοφυσιολογικό πρότυπο αντί για αληθές φυσιολογικό.

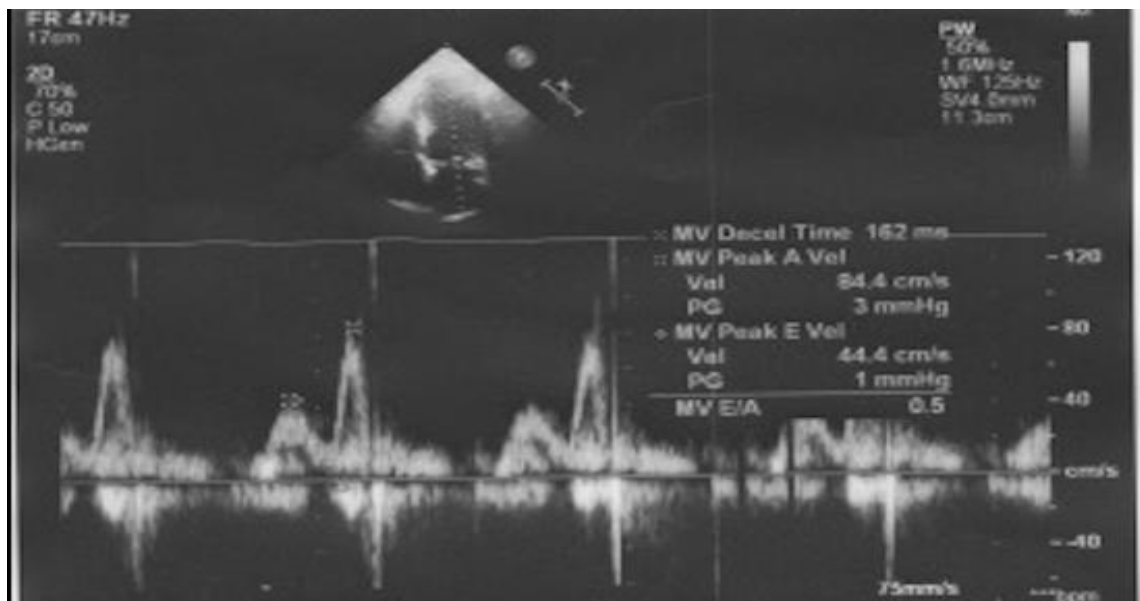
Από την κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων ένα δείγμα όγκου 10 mm<sup>3</sup> τοποθετήθηκε στο διαφραγματικό και στον πλάγιο μιτροειδικό δακτύλιο και υπολογίστηκε το φασματικό TDI, προσδιορίζοντας το διαφραγματικό e', το πλάγιο e' και την μέση τους τιμή

(Ε'). Στην εικόνα 11 αναδεικνύεται ο προσδιορισμός του φασματικού TDI από έναν ασθενή που συμμετέχει στο πρωτόκολλο. Η τιμή του όγκου του αριστερού κόλπου (LAV) μετρήθηκε στο τέλος της συστολής και ανάχθηκε στον δείκτη (BMI) της επιφάνειας σώματος (LAVi, mL/m<sup>2</sup>). Στην εικόνα 12 σχηματοποιείται ο τρόπος μέτρησης του αριστερού κόλπου σε ένα τυχαίο ασθενή της μελέτης. Τέλος, η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (RVSP) υπολογίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης Bernoulli [ $RVSP = 4 (V)^2$  της μέγιστης ταχύτητας (V) της ανεπάρκειας της τριγλώχινας (TR)]. Από αυτή την εξίσωση, μπορεί να εκτιμηθεί η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (sPAP) εάν προστεθεί η πίεση του δεξιού κόλπου στην τιμή της RVSP (εικόνα 13).

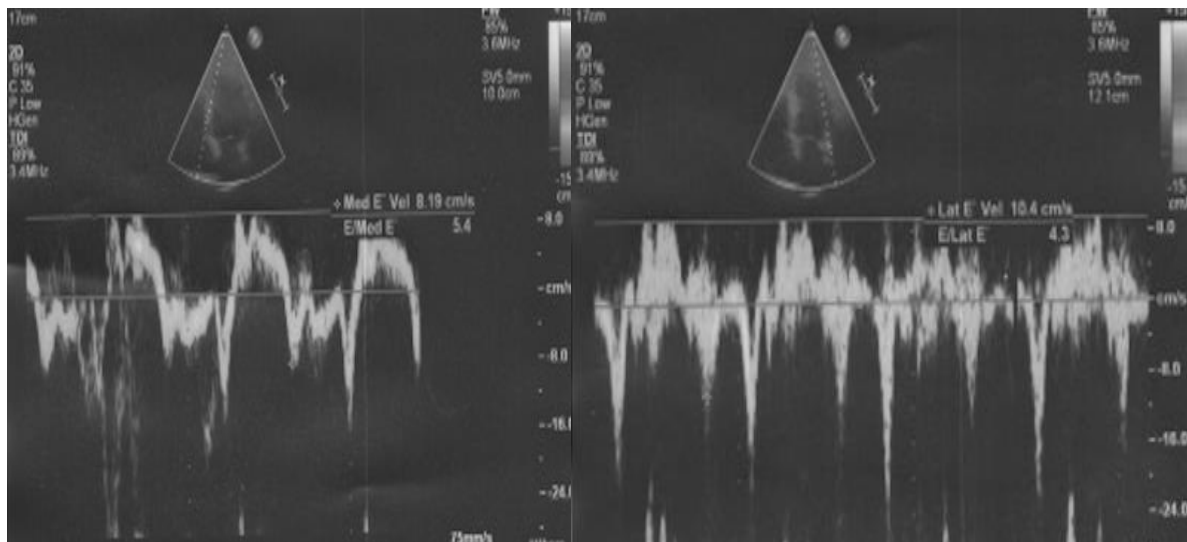


**Σχήμα 10.** Σχήμα του προσδιορισμού της διαστολικής λειτουργίας μέσω της διαμιτροειδικής ροής που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη.

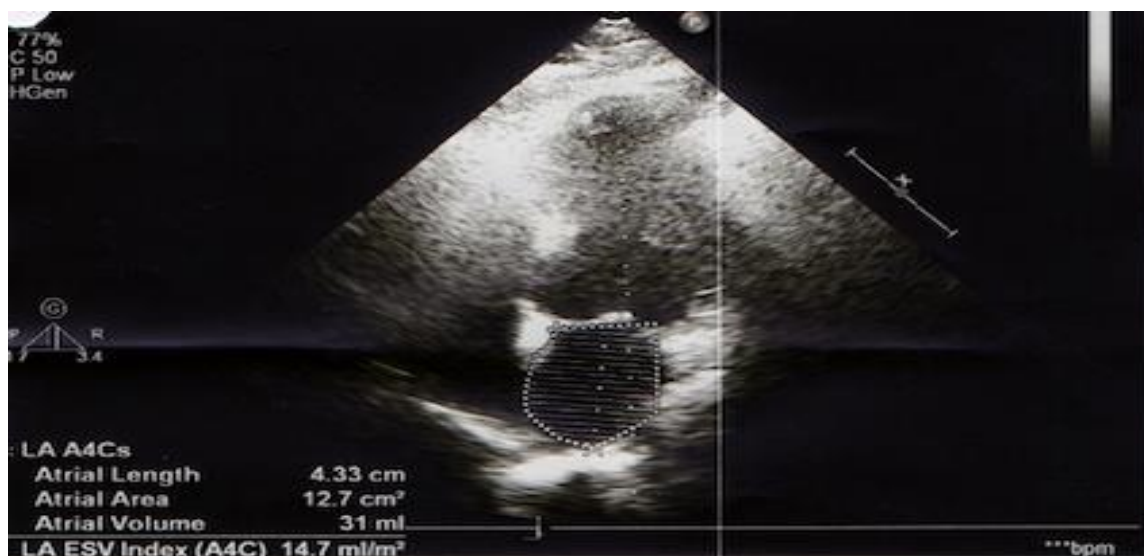




**Εικόνα 10:** Προσδιορισμός της διαμυροειδικής ροής και του χρόνου επιβράδυνσης του E (DTe) από έναν ασθενή που συμμετέχει στη μελέτη. Παρατηρούμε εικόνα διαστολικής δυσλειτουργίας με πρότυπο  $A > E$ .



**Εικόνα 11:** Προσδιορισμός του φασματικού TDI από τον διαφραγματικό (αριστερά) και τον πλάγιο (δεξιά) μυροειδικό δακτύλιο.



**Εικόνα 12:** Προσδιορισμός του μεγέθους του αριστερού κόλπου στη συστολή και αναγωγή του σε LAVi.



**Εικόνα 13.** Συνεχές Doppler της ανεπάρκειας τριγλώχινας της δεξιάς κοιλίας μέσω της οποίας υπολογίζεται η συστολική πίεσή της με τη χρήση της εξίσωσης Bernoulli.

## 1.6 Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για κανονικότητα της κατανομής με τη δοκιμή Shapiro-Wilk. Όσον αφορά στα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΚΑ, οι διαφορές εντός της ομάδας αξιολογήθηκαν με σύζευξη δείγματος Student t-test ή δοκιμή υπογεγραμμένης κατάταξης Wilcoxon, με βάση την κανονικότητα της κατανομής. Η δοκιμή Chi-square χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο των διαφορών μεταξύ ομάδων όσον πρόκειται για μεταβλητές κατηγορίας (categorical). Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων των τακτικών (ordinal) μεταβλητών αξιολογήθηκαν με τη δοκιμή Mann-Whitney U. Η δοκιμή McNemar-Bowker χρησιμοποιήθηκε επίσης για να ελέγξει για τις διαφορές στο βαθμό διαστολικής δυσλειτουργίας πριν και μετά από την παρέμβαση άσκησης. Ο χρόνος ανά ομάδα αλληλεπιδράσεων αξιολογήθηκε με παραγοντική ανάλυση διακύμανσης  $2 \times 2$  (ANOVA). Οι συσχετισμοί μεταξύ μεταβλητών δοκιμάστηκαν με το συντελεστή Pearson ή Spearman. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσο  $\pm$  SD. Το επίπεδο στατιστικής σημασίας  $p$  ορίστηκε στο 0.05. Οι υπολογισμοί έγιναν με το στατιστικό πρόγραμμα της IBM SPSS, έκδοση 26.

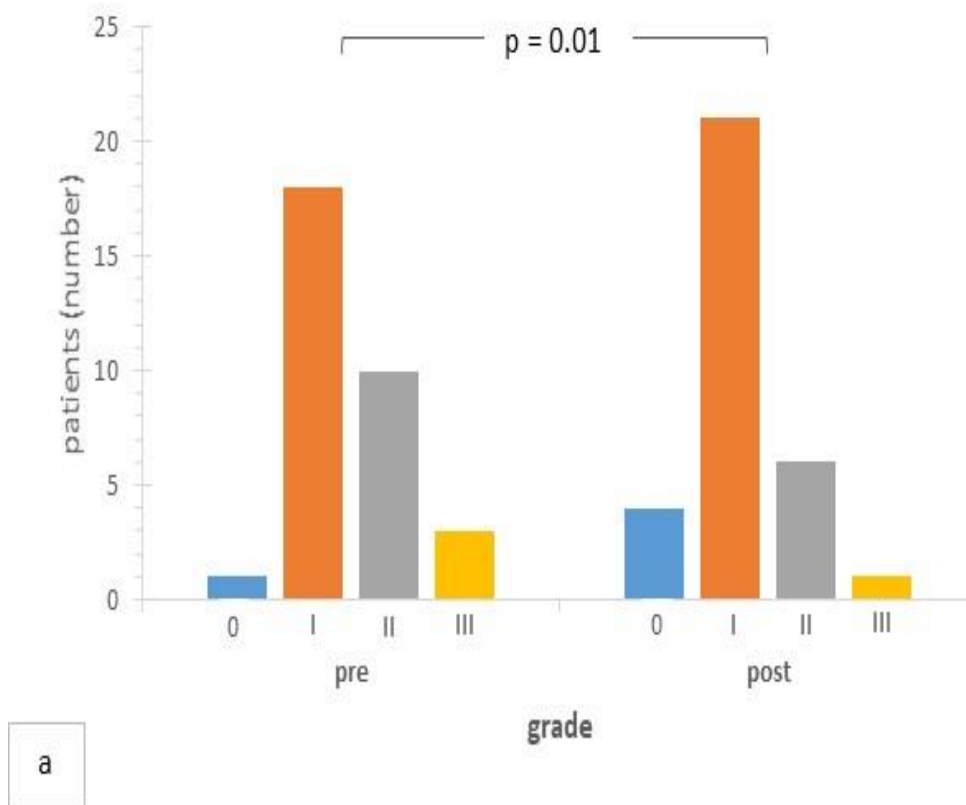
## Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 1. Ευρήματα σε ολόκληρη την ομάδα.

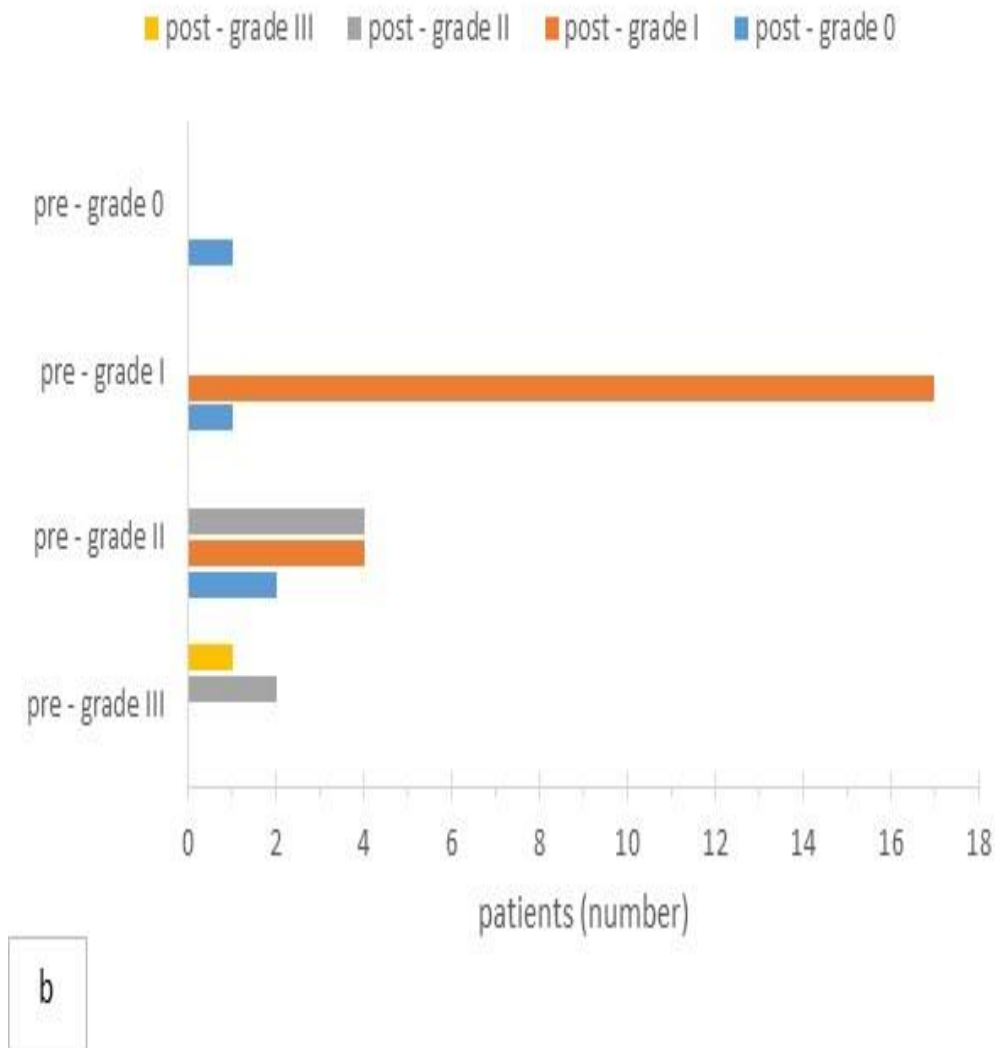
#### 1.1 Διαστολική δυσλειτουργία και στάδια της

Ολόκληρη η ομάδα βελτίωσε τη ΔΔ όπως καθορίστηκε με τα στάδιά της. Πριν το πρόγραμμα άσκησης, ο αριθμός των ασθενών που κατηγοριοποιήθηκαν σαν στάδιο -0, -I, -II, ή -III ήταν αντίστοιχα 1 (3.1%), 18 (56.3%), 10 (31.2%), 3 (9.4%). Μετά το πρόγραμμα οι αντίστοιχοι ασθενείς ήταν 4 (12.5%), 21 (65.6%), 6 (18.8%), 1 (3.1%). Μια σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ τις ολικές πριν- και μετά- τιμές ( $p = 0.01$ ) (Σχήμα 11α). Αυτό ήταν επίσης το αποτέλεσμα όταν η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση τις αλλαγές του σταδίου ΔΔ ( $p = 0.06$ ) (Σχήμα 11β). Συνολικά, 9 ασθενείς (28.1%) βελτίωσαν το στάδιό τους ενώ 23

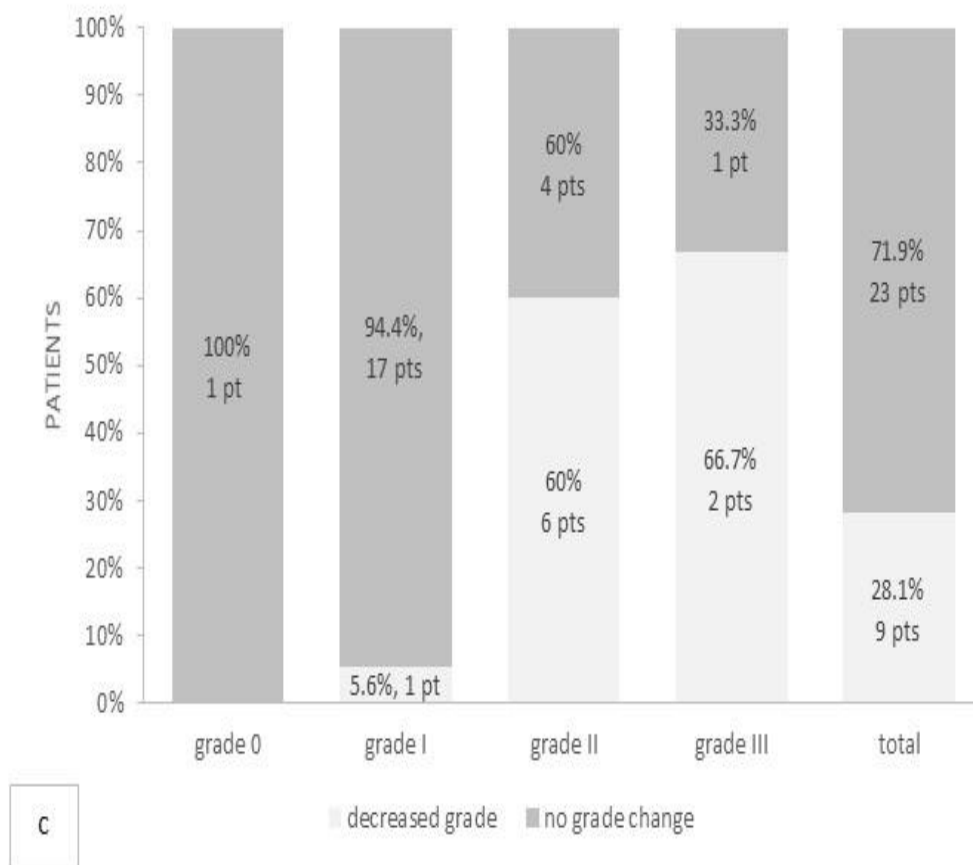
(71.9%) παρέμειναν στο ίδιο. Μια σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ αυτών των ομάδων των ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη το στάδιο κατά κύριο λόγο ( $p < 0.01$ ) (Σχήμα 11γ).



**Σχήμα 11a)** Μεταβολές των σταδίων της διαστολικής δυσλειτουργίας **a)** πριν (pre-) και μετά (post-) αριθμός σταδίου -0, -I, -II, -III ( $p = 0.01$ , όπως καθορίστηκε με το Wilcoxon signed-rank test). Αναδεικνύεται στατιστικώς σημαντική ελάττωση του σταδίου της διαστολικής δυσλειτουργίας μετά την άσκηση.



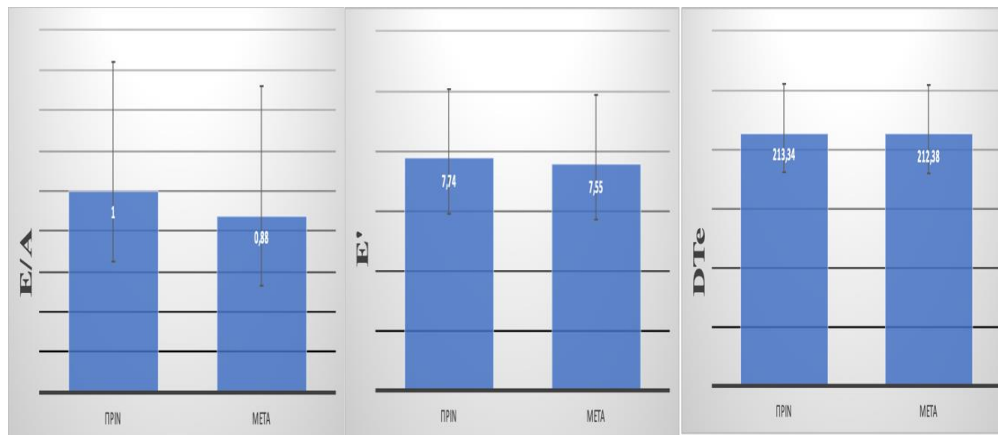
**Σχήμα 11b)** Κατανομή των ασθενών με βάση το στάδιο πριν και μετά την άσκηση. ( $p = -0.06$ , όπως αναλύθηκε με το McNemar-Bowker test). Στο σχήμα αυτό, με το μπλε εμφανίζεται το στάδιο 0, με πορτοκαλί το στάδιο I, με γκρι το στάδιο II και με κίτρινο το στάδιο III μετά την άσκηση. Αναδεικνύεται η βελτίωση των σταδίων ΔΔ ειδικά για τα στάδια II και III.



**Σχήμα 11c)** Αριθμός ασθενών στους οποίους ελαττώθηκε το στάδιο της ΔΔ ή παρέμεινε στο ίδιο επίπεδο σε σχέση με το βασικό στάδιο ( $p < 0.01$ , όπως καθορίστηκε με το chi-square test). Όπως φαίνεται στην τελευταία στήλη, συνολικά 9 ασθενείς (28.1%) βελτίωσαν το στάδιό τους ενώ 23 (71.9%) παρέμειναν στο ίδιο. Μια σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ αυτών των ομάδων των ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη το στάδιο κατά κύριο λόγο ( $p < 0.01$ ).

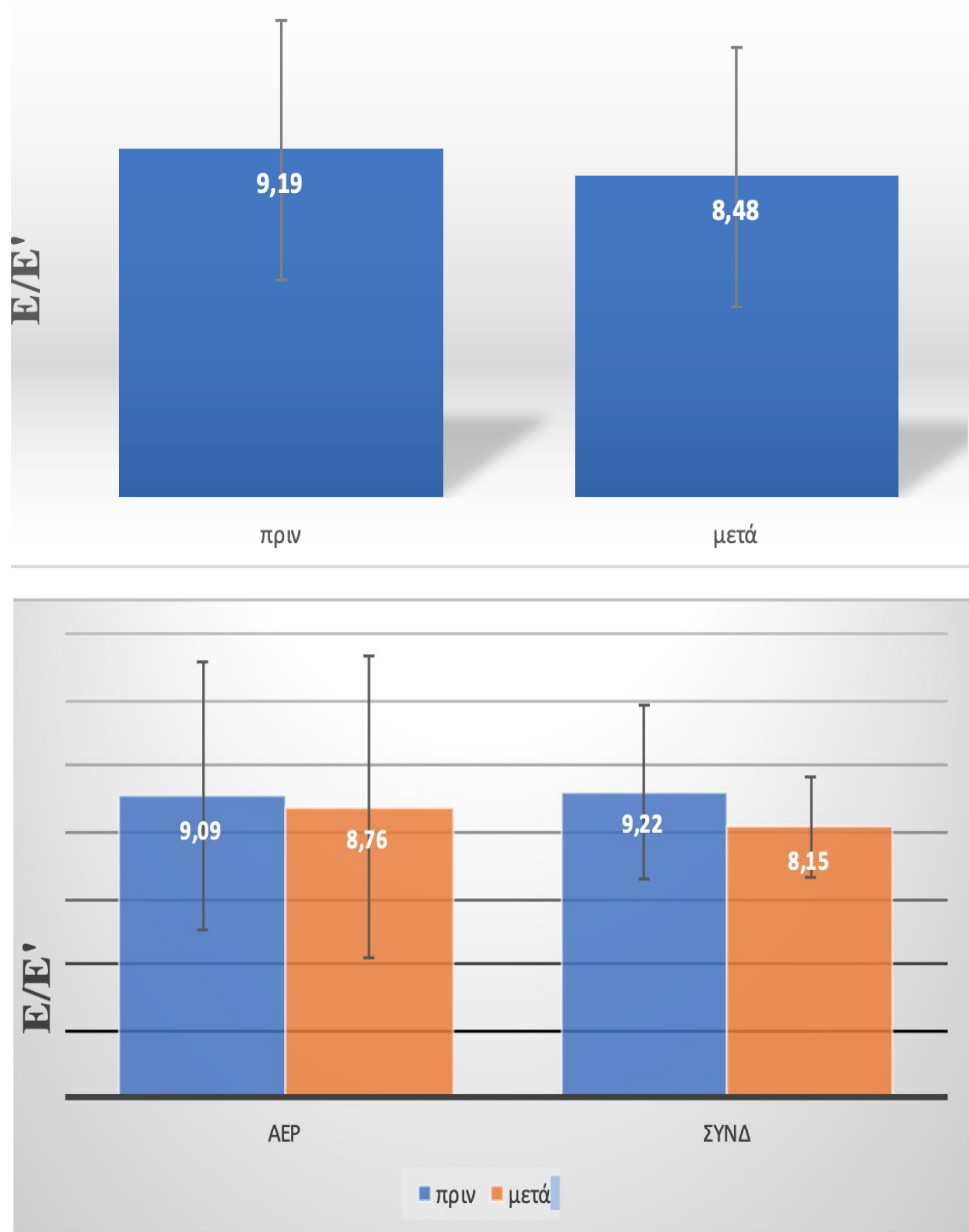
## 1.2 Άλλες παράμετροι διαστολικής λειτουργίας

Όλη η σειρά συνολικά δεν βελτίωσε στατιστικώς σημαντικά καμία άλλη παράμετρο ΔΔ που μελετήθηκε ξεχωριστά. Αυτές ήταν: ο λόγος E/A (από  $1.00 \pm 0.64$  σε  $0.88 \pm 0.35$ ,  $p = 0.27$ ), το E' (από  $7.74 \pm 2.31$  σε  $7.55 \pm 1.85$  cm/sec,  $p = 0.62$ ) και ο DTe (από  $213.34 \pm 41.60$  σε  $212.38 \pm 32.99$  msec,  $p = 0.59$ ). Στο σχήμα 12 περιγράφονται τα boxplots για τα ανωτέρω ευρήματα.



**Σχήμα 12.** Μη στατιστικά σημαντική βελτίωση δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας. Από τα αριστερά προς δεξιά περιγράφονται οι εξής παράμετροι: E/A, μέσο E', DTe.

Επίσης ο δείκτης E/E' που θεωρείται, μαζί με τα στάδια, ως ο πιο σημαντικός δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας, εμφάνισε σαφή τάση βελτίωσης (από  $9.19 \pm 3.41$  σε  $8.48 \pm 3.45$ ) αλλά αυτό δεν εκφράστηκε και σε στατιστική σημαντικότητα ( $p = 0.15$ ). Στο σχήμα 13 περιγράφονται σχηματικά οι μεταβολές του E/E' για όλη την ομάδα και για τις επιμέρους.

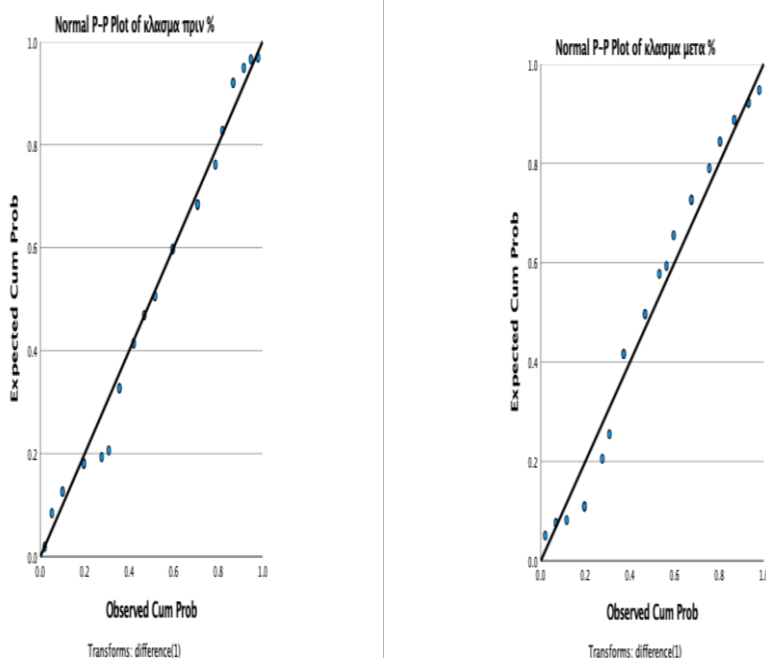


**Σχήμα 13.** Μεταβολές του E/E' (από  $9.19 \pm 3.41$  σε  $8.48 \pm 3.45$ ,  $p = 0.15$ ). Στο άνω σχήμα βλέπουμε το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα για όλον τον πληθυσμό ενώ στο κάτω σχήμα τα αντίστοιχα ανά ομάδα.



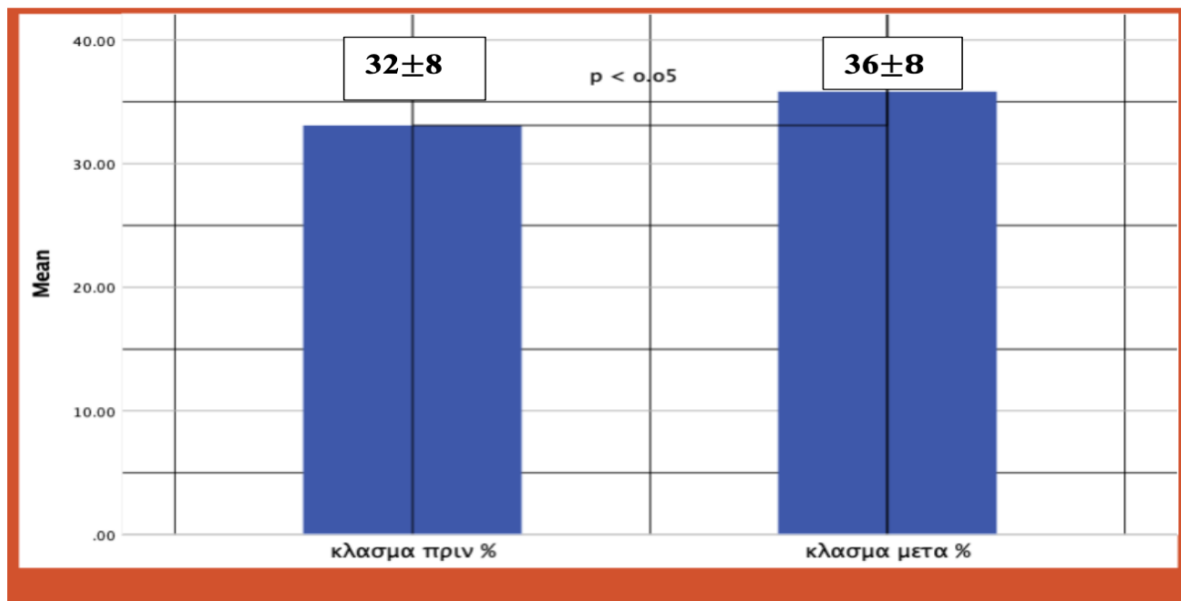
### 1.3 Κλάσμα εξώθησης Αριστερής Κοιλίας

Και τα 2 group βελτίωσαν στατιστικώς σημαντικά το ΚΕ (από  $32 \pm 8$  σε  $36 \pm 8\%$ ,  $p < 0.01$ ), μετά τη συμπλήρωση του προγράμματος άσκησης καρδιακής αποκατάστασης. Στο σχήμα 14 σχηματοποιείται η μεταβολή του PP-plot προ και μετά την άσκηση. Στο σχήμα 15 σχηματοποιείται η βελτίωση του μέσου ΚΕ με στήλες για όλον τον πληθυσμό (α), και στις επιμέρους ομάδες άσκησης (β).



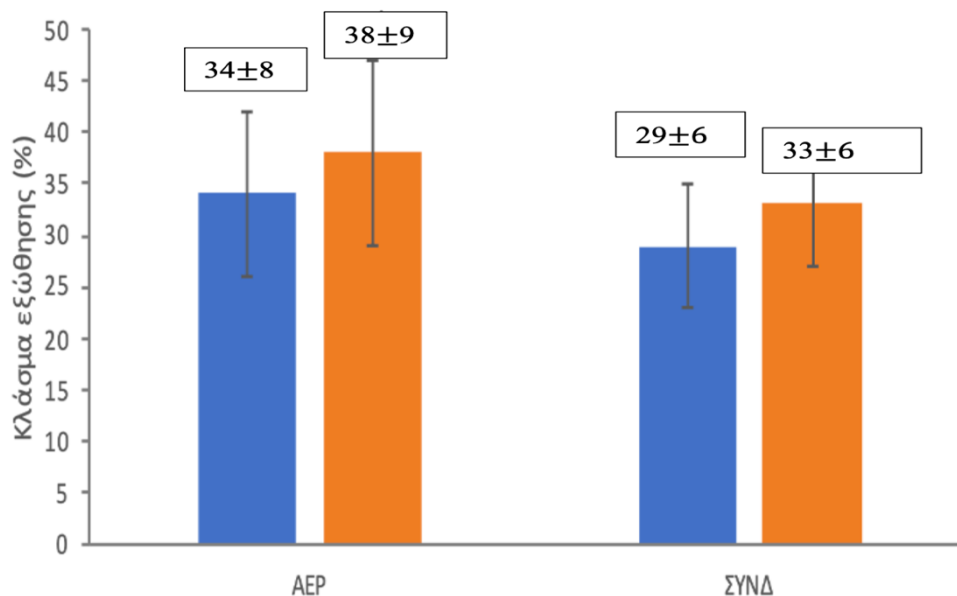
Σχήμα 14. Μεταβολή του PP-plot για το κλάσμα εξώθησης προ και μετά την άσκηση.

**α.**



**Σχήμα 15α)** Μεταβολή του ΚΕ προ και μετά την άσκηση για όλον τον πληθυσμό. Και οι 2 ομάδες βελτίωσαν στατιστικώς σημαντικά το ΚΕ (από  $32 \pm 8$  σε  $36 \pm 8\%$ ,  $p < 0.05$ ).

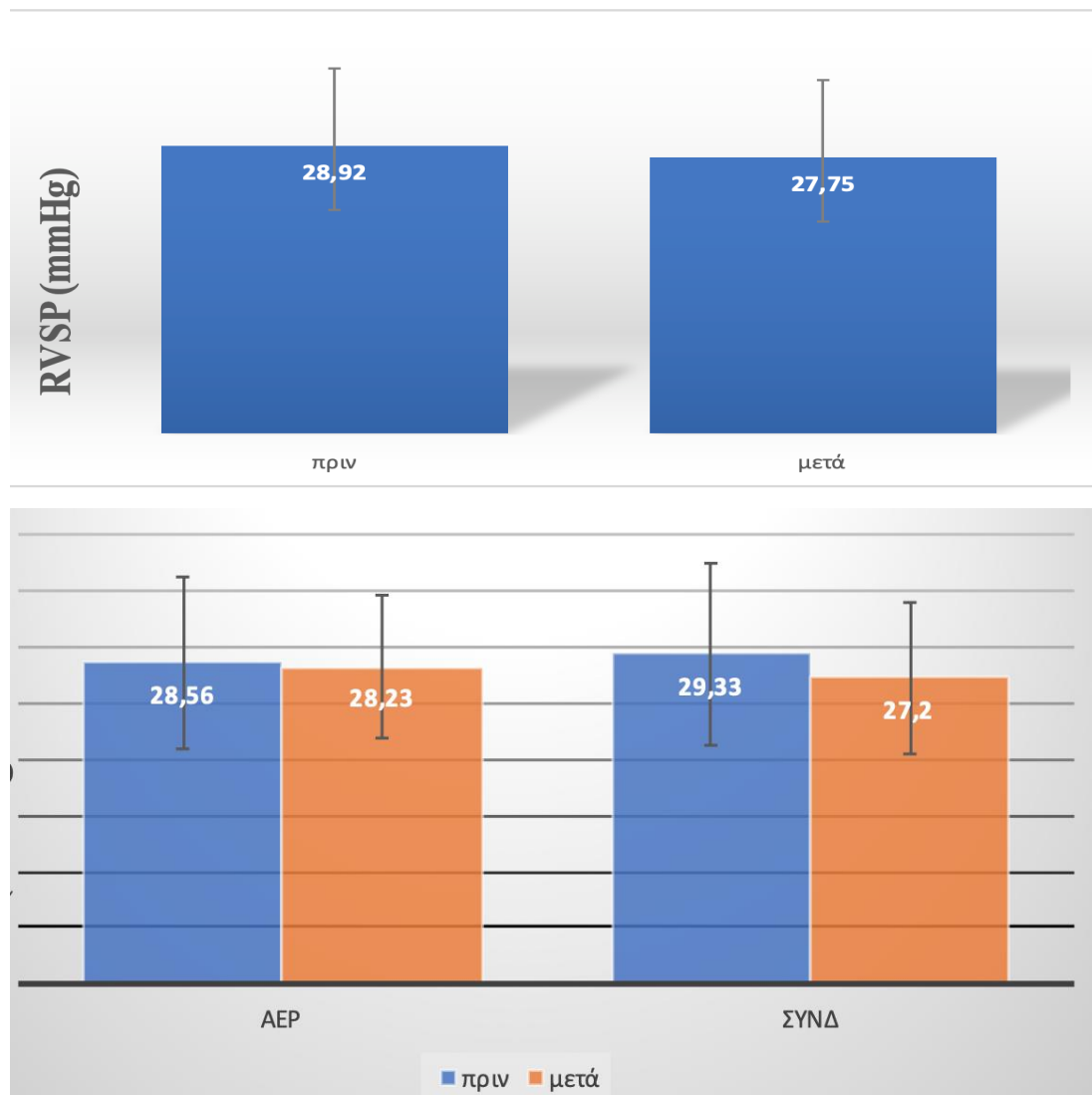
**β.**



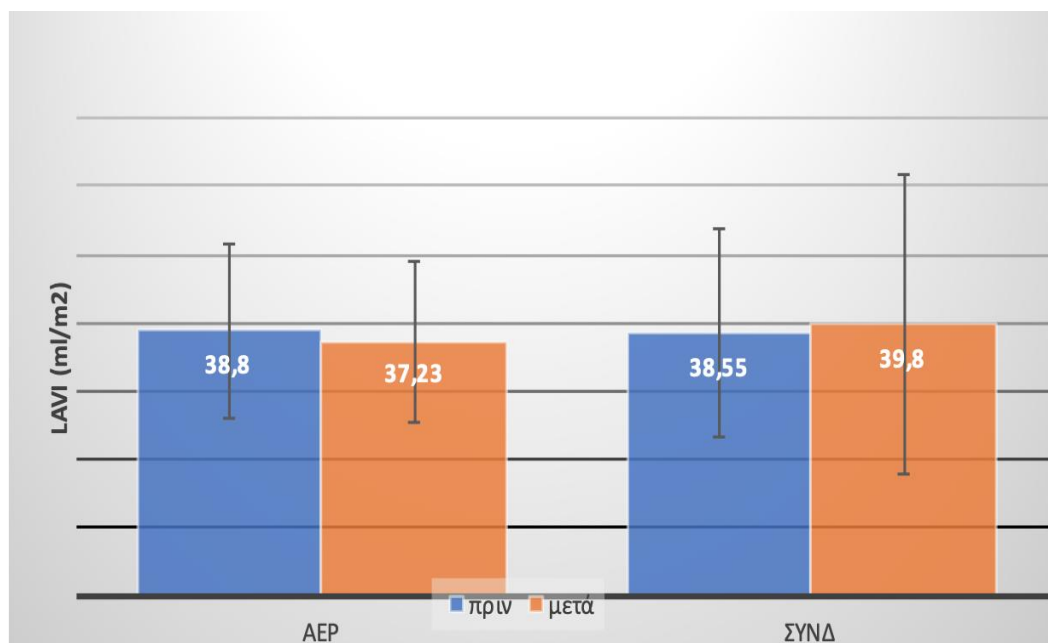
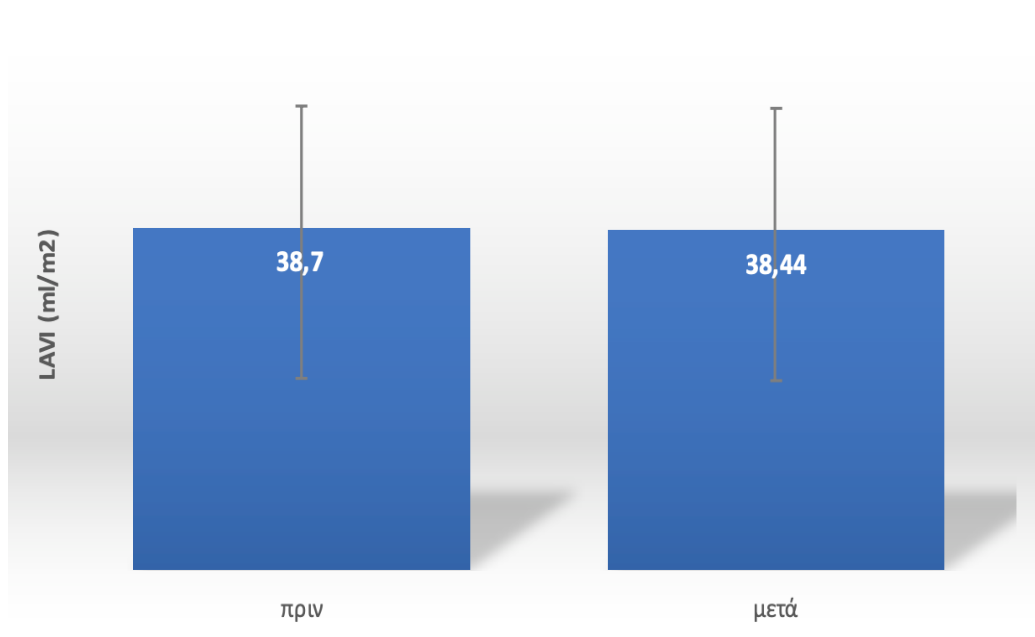
**Σχήμα 15β)** Μεταβολή του ΚΕ προ και μετά την άσκηση για τις 2 ομάδες άσκησης [αερόβιας (ΑΕΡ) και συνδυασμένης (ΣΥΝΔ)]. Όπως αναδεικνύεται εδώ, η στατιστικώς σημαντική βελτίωση του ΚΕ εμφανίζεται εξίσου και στις 2 ομάδες.

## 1.4 RVSP και LAVi

Όλη η σειρά (σχήμα 16) βελτίωσε το RVSP οριακά στατιστικά σημαντικά (από  $28.92 \pm 7.75$  σε  $27.75 \pm 6.46$  mmHg,  $p = 0.047$ ) μετά τη συμπλήρωση του προγράμματος της καρδιακής αποκατάστασης μέσω της άσκησης. Όσον αφορά τον δείκτη του όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi) όλη η σειρά εμφάνισε τάση βελτίωσης (από  $38.69 \pm 13,74$  σε  $38.43 \pm 17.03$  ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0.14$ ) αλλά το εύρημά μας δεν πληρούσε τα στοιχεία της στατιστικής σημαντικότητας (σχήμα 17).



**Σχήμα 16.** Μεταβολή του RVSP (από  $28.92 \pm 7.75$  σε  $27.75 \pm 6.46$  mmHg,  $p = 0.047$ ) για όλον τον πληθυσμό (επάνω) και για τις 2 ομάδες (κάτω).



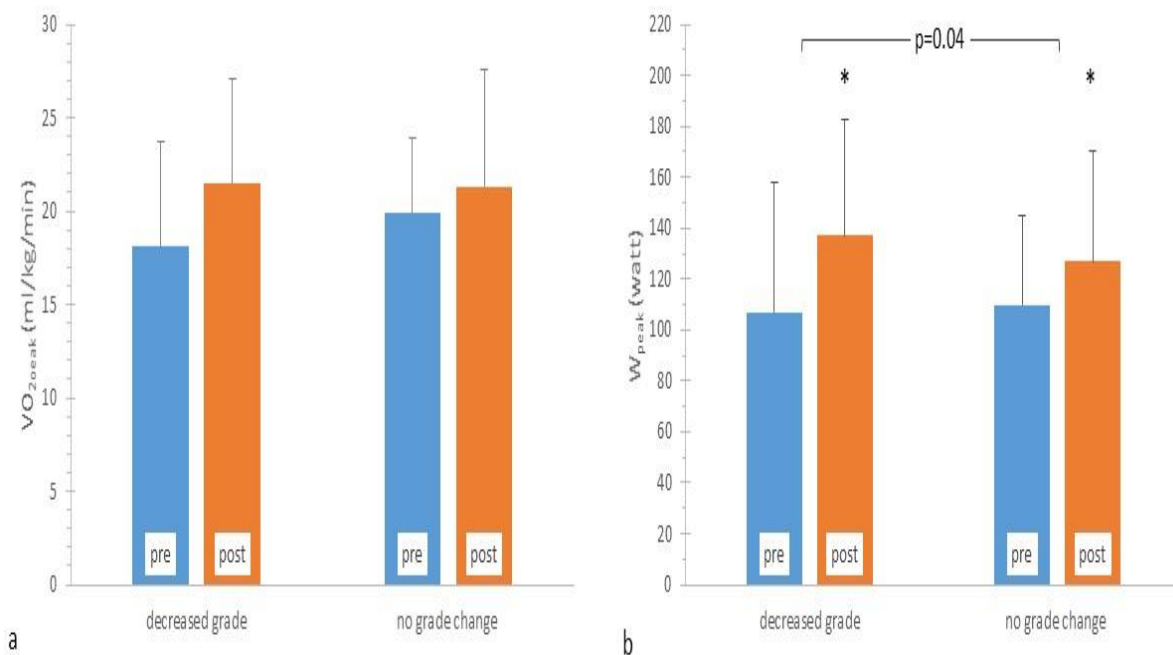
**Σχήμα 17.** Μεταβολή του LAVI. Όλη η σειρά εμφάνισε τάση βελτίωσης (από  $38.7 \pm 13,74$  σε  $38.44 \pm 17.03$  ml/m<sup>2</sup>) αλλά το εύρημά μας δεν πληρούσε τα στοιχεία της στατιστικής σημαντικότητας ( $p = 0.14$ ). Στο άνω σχήμα βλέπουμε τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα για όλον τον πληθυσμό ενώ στο κάτω σχήμα τα αντίστοιχα ανά ομάδα.

## 1.5 Δείκτες Αερόβιας Άσκησης

Ολόκληρη η σειρά βελτίωσε τους δείκτες ικανότητας της αερόβιας άσκησης και συγκεκριμένα τον  $VO_{2peak}$  (από  $19.4 \pm 4.5$  σε  $21.3 \pm 6.0$  ml/kg/min,  $p = 0.03$ ) και το  $W_{peak}$  (από  $109 \pm 39$  σε  $130 \pm 43$  watts,  $p < 0.01$ ).

Συμπληρωματικά, ο  $VO_{2peak}$ , εμφάνισε τάση βελτίωσης περισσότερο στους ασθενείς που βελτίωσαν το στάδιο της διαστολικής δυσλειτουργίας ( $p = 0.09$ ), ενώ το  $W_{peak}$  βελτιώθηκε περισσότερο και στατιστικά σημαντικά σε αυτούς τους ασθενείς ( $p = 0.04$ ) (Σχήμα 18).

Δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ των ομάδων διαφορές όσον αφορά τις μελετώμενες παραμέτρους ( $p > 0.05$ ).



**Σχήμα 18.** Τιμές της τιμής **a)**  $VO_{2peak}$  και της τιμής **b)**  $W_{peak}$  πριν (pre) και μετά (post) το πρόγραμμα άσκησης για τις ομάδες των ασθενών, με βάση την μεταβολή του σταδίου διαστολικής δυσλειτουργίας, πχ ελάττωση του σταδίου ("decreased grade") εναντίον μη αλλαγής σταδίου ("no grade change").

\* στατιστικά σημαντική διαφορά εντός της ομάδας ( $p < 0.05$ )

Στον πίνακα 10 αναδεικνύονται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα όσον αφορά τα μελετώμενα στοιχεία όλου του πληθυσμού των 32 ασθενών χωρίς να γίνεται διάκριση σε ομάδες.

**Πίνακας 10.** Paired sample T-test για όλον τον πληθυσμό

	Paired Differences					t	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference			
				Lower	Upper		
<b>VO<sub>2peak</sub></b> πριν- VO <sub>2peak</sub> μετά (ml/kgf/min)	-1,89	4,52	,80	-3,52	-,26	-2,36	<b>,025</b>
<b>W<sub>peak</sub></b> -W <sub>peak</sub> μετά (watts)	-22,82	17,51	3,31	-29,61	-16,03	-6,90	<b>,000</b>
<b>Δ.Δ στάδιο</b> πριν-ΔΔ στάδιο μετά	,34	,60	,11	,13	,56	3,23	<b>,003</b>
<b>EF</b> πριν-EF μετά (%)	-2,72	5,73	1,01	-4,78	-,65	-2,69	<b>,012</b>
<b>E/A</b> πριν-E/A μετά	,137	,47	,085	-,035	,31	1,62	,115
<b>LAVi</b> πριν-LAVi μετά (ml/m <sup>2</sup> )	,26	6,30	1,11	-2,01	2,53	,23	,818
<b>μέσο e'</b> πριν-μέσο e' μετά (cm/sec)	,19	2,18	,38	-,59	,98	,50	,620
<b>E/E'</b> πριν-E/E' μετά	,67	2,58	,46	-,26	1,60	1,48	,150
<b>DT</b> πριν-DT μετά (msec)	,97	38,10	6,74	-12,77	14,71	,14	,887
<b>RVSP</b> πριν-RVSP μετά (mmHg)	1,17	3,20	,57	,017	2,33	2,07	<b>,047</b>

\* στατιστικά σημαντική διαφορά (p < 0.05)

VO<sub>2peak</sub>: μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, W<sub>peak</sub>: μέγιστος φόρτος εργασίας, E/A: λόγος των κυμάτων E και A της διαμυροειδικής ροής, EF: κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, LAVi: left atrial volume index, E': μέση τιμή του διαφραγματικού και πλάγιου e' του TDI στο μυτροειδικό δακτύλιο, E/E': λόγος του κύματος E προς το κύμα E', DT: χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E, RVSP: συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας.

## 2. Σύγκριση ευρήματων σε σχέση με τις ομάδες άσκησης

Οι πριν- και μετά-την άσκηση τιμές των μελετώμενων παραμέτρων, καθώς και η σύγκρισή τους, σε σχέση με τις ομάδες άσκησης AER και COM, παρουσιάζονται στον πίνακα 11. Η ομάδα AER βελτίωσε το στάδιο της ΔΔ (p = 0.02) και εμφάνισε τάση βελτίωσης του

LAVI ( $p = 0.10$ ). Η ομάδα COM βελτίωσε το RVSP ( $p = 0.01$ ) και εμφάνισε τάση να βελτιώσει τα στάδια της ΔΔ ( $p = 0.10$ ).

**Πίνακας 11.** Παράμετροι και μεταβλητές όπως καθορίστηκαν προ και μετά το πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης με βάση το χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο άσκησης

	αεροβικό group		συνδυασμένο group	
	πριν	μετά	πριν	μετά
VO <sub>2peak</sub> (ml/kg/min)	19.0 ± 5.5	22.2 ± 7.8 *	19.8 ± 3.1	20.3 ± 2.9
W <sub>peak</sub> (watt)	111 ± 46	129 ± 48 *	108 ± 31	131 ± 39 *
E/A	1.15 ± 0.80	1.00 ± 0.41	0.83 ± 0.37	0.74 ± 0.20
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	38.83 ± 12.75	37.23 ± 11.78	38.55 ± 15.23	39.81 ± 21.91
E' (cm/sec)	8.00 ± 2.81	7.74 ± 1.97	7.45 ± 1.61	7.33 ± 1.74
E/E'	9.09 ± 4.06	8.76 ± 4.57	9.22 ± 2.63	8.15 ± 1.51
DTe (m/sec)	220.65 ± 51.59	213.00 ± 38.08	205.07 ± 25.54	211.67 ± 27.41
RVSP (mmHg)	28.56 ± 7.65	28.23 ± 6.36	29.33 ± 8.10	27.20 ± 6.74 *
EF (%)	34 ± 8	38 ± 9 *	29 ± 6	33 ± 6 *
grade 0 / I / II / III (n)	1 / 9 / 4 / 3	3 / 10 / 3 / 1 *	0 / 9 / 6 / 0	1 / 11 / 3 / 0

οι τιμές είναι μέσος όρος ± SD ή ποσοστά %

\* στατιστικά σημαντική διαφορά εντός της ομάδας ( $p < 0.05$ )

VO<sub>2peak</sub>: μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, W<sub>peak</sub>: μέγιστος φόρτος εργασίας, E/A: λόγος των κυμάτων E και A της διαμυτροειδικής ροής, LAVI: left atrial volume index, E': μέση τιμή του διαφραγματικού και πλάγιου μέσου e' του TDI στο μυτροειδικό δακτύλιο, E/E': λόγος του κύματος E προς το κύμα E', DTe: χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E, RVSP: συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας, EF: κλάσμα εξώθησης, grade: στάδιο διαστολικής δυσλειτουργίας

## Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει τις επιδράσεις της αποκατάστασης μέσω της άσκησης σε ασθενείς με ΧΚΑ. Συγκεκριμένα, οι επιδράσεις αυτές διερευνήθηκαν σε παραμέτρους διαστολικής και συστολικής δυσλειτουργίας μεταξύ των ασθενών με ΧΚΑ. Επίσης, διερευνήθηκε η επίδραση του προγράμματος στους δείκτες της αερόβιας άσκησης ( $VO_{2peak}$  και  $W_{peak}$ ), στο μέγεθος του αριστερού κόλπου (LAVi), όπως και στη συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (RVSP). Από τη μελέτη αυτή επιγραμματικά προέκυψε ότι η αποκατάσταση επηρέασε επωφελώς συνολικά όλο το μελετώμενο πληθυσμό, όσον αφορά την ικανότητα αερόβιας άσκησης, το ΚΕ της αριστερής κοιλίας, το στάδιο ΔΔ και την RVSP. Το συνολικό δείγμα των ασθενών τυχαιοποιήθηκε σε 2 ομάδες άσκησης (αερόβια και συνδυασμένη). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων στις μελετώμενες παραμέτρους.

Η ΚΑ θεωρείται σήμερα ως παθοφυσιολογικό σύνδρομο πολυπαραγοντικής προέλευσης και όχι απλώς ασθένεια, η οποία εμφανίζεται όταν υπάρχει σημαντική συστολική ή/και διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ, οδηγώντας στα σημεία και τα συμπτώματα που τη χαρακτηρίζουν. Η ΔΔ είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΚΑ.<sup>247</sup> Ο Hamlin και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΧΚΑ εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα να βελτιώσουν τη διαστολική χάλαση, η οποία είναι υπεύθυνη για την αδυναμία να ανταποκριθούν στην αύξηση του προφορτίου κατά τη διάρκεια της άσκησης, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν υψηλότερη πίεση πλήρωσης.<sup>244</sup> Επίσης, οι ασθενείς με ΚΑ έχουν σκληρότερα τοιχώματα, υψηλότερη καρδιακή συχνότητα και γενικά μικρότερες διαστολικές περιόδους, καταστάσεις που οδηγούν σε αδυναμία μυοκαρδιακής χάλασης, και έτσι αδυναμία της ΑΚ να δεχτεί τον μεγάλο όγκο αίματος.<sup>243</sup> Η μειωμένη ικανότητα για άσκηση είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη διάγνωση της ΚΑ.<sup>247,248</sup> Μπορεί να είναι ένα από τα πρώτα συμπτώματα που βιώνουν οι ασθενείς και είναι συχνά ο κύριος λόγος για την αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης.<sup>251,255,263</sup> Η άσκηση είναι σημαντικός παράγοντας προγραμμάτων αποκατάστασης με ένδειξη Ι<sup>A</sup> στις οδηγίες που αφορούν τη ΧΚΑ της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, επιδρώντας στη βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης όπως και στην απάλυνση των συμπτωμάτων.<sup>216,248-259</sup>



Λαμβάνοντας υπόψιν αυτές τις παρατηρήσεις στην εργασία μας, σε συνάφεια με προηγούμενες μελέτες,<sup>261,262</sup> φάνηκε ότι όλη η σειρά βελτίωσε τις παραμέτρους της αεροβικής ικανότητας όπως καθορίζεται με τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_{2peak}$ ) και το μέγιστο έργο ( $W_{peak}$ ). Μια σημαντική βελτίωση στα στάδια της ΔΔ ανευρέθηκε σε αυτή τη μελέτη, ενώ άλλες διαστολικές παράμετροι, όπως το E/E' δεν φάνηκαν να βελτιώνονται, παρατήρηση που ίσως έχει σχέση με το μικρό αριθμό των ασθενών της μελέτης μας. Παρόλα αυτά και αυτοί οι δείκτες εμφανίζουν τάση βελτίωσης.

Συγκεκριμένα, όσον αφορά την επίδραση της άσκησης στη ΔΔ υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις που αναφέρονται σε διάφορες παραμέτρους.<sup>260-264</sup> Ο Belardinelli και οι συνεργάτες του,<sup>265</sup> ανέδειξαν μια βελτίωση στη ΔΔ όπως αντιπροσωπεύεται με την πρόωμη και όψιμη διαστολική πλήρωση, μετά ένα δίμηνο πρόγραμμα άσκησης, σε ασθενείς με ΧΚΑ με μέτρια ως σοβαρή συστολική δυσλειτουργία. Συγχρόνως, σε αυτούς τους ασθενείς υπήρξε συσχέτιση της βελτίωσης της ΔΔ με καλύτερη ανοχή στην κόπωση. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση 44 μελετών και 5783 ασθενών, οι ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης μεταφράστηκαν σε ελάττωση των νοσηλειών καθώς και σε βελτίωση της θνησιμότητας.<sup>267</sup> Παρομοίως, η άσκηση, πιθανώς μέσω ευεργετικών επιδράσεων στην ίνωση του μυοκαρδίου και στο αιμοδυναμικό προφίλ, βελτίωσε την σκληρία της ΑΚ<sup>268</sup> και ελάττωσε τις πιέσεις πλήρωσης και την αναδιαμόρφωση της ΑΚ σε ασθενείς με ΚΑ, φαινόμενο με θετική αντανάκλαση στην ποιότητα ζωής, όπως έχει αναφερθεί και σε άλλες τυχαίοποιημένες μελέτες άσκησης.<sup>269</sup> Μια μετα-ανάλυση 6 μελετών με 144 ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ, ανέδειξε σημαντική ελάττωση στο λόγο E/E' με την άσκηση. Σε συνάφεια με τα αποτελέσματα της εργασίας μας, μεταξύ αυτών 3 μελέτες σε ασθενείς με ελαττωμένο ΚΕ, ανέφεραν μια μετεπεμβατική βελτίωση σε όλα τα στάδια της ΔΔ.<sup>268</sup>

Η βελτίωση της RVSP που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη, είναι σύμφωνη με προηγουμένως δημοσιευθέντα ευρήματα. Ο Mehani και οι συνεργάτες του, μετά ένα πέντε-μηνών πρόγραμμα, ανέδειξαν μια σημαντική ελάττωση της RVSP κατά 12.05 mmHg σε μια ομάδα ασθενών που έπασχε από πνευμονική υπέρταση.<sup>270</sup> Η μέγιστη ικανότητα για άσκηση, όπως επίσης και τα συμπτώματα που επάγονται από την άσκηση, σχετίζονται απευθείας με τις αυξημένες πνευμονικές τριχοειδικές αντιστάσεις και συνεπώς οδηγούν σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της ΑΚ. Η διαταραχή αυτή σχετίζεται απευθείας με τη ΔΔ της ΑΚ. Το σημείο αυτό λοιπόν, μπορεί να εξηγήσει την ευνοϊκή επίδραση της βελτίωσης της ΔΔ στην πνευμονική υπέρταση και τον αναπνευστικό περιορισμό, σε ασθενείς με ΧΚΑ.

Στη μελέτη μας δεν υπήρξε καμία ελάττωση στην τιμή του LAVi, ένα σημαντικό δείκτη στον καθορισμό της ΔΔ. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η μεγέθυνση είναι του ΑΚο είναι

ένας ανεξάρτητος δείκτης στην έκβαση τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή καρδιαγγειακή έκβαση.<sup>271</sup> Περιορισμένα στοιχεία, πάντως, έχουν αναφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα της άσκησης στο LAVi στην ΧΚΑ. Ο Edelman και οι συνεργάτες του,<sup>272</sup> ανέφεραν μια σημαντική ελάττωση του LAVi στην ομάδα άσκησης σε σχέση με τη συνήθη αγωγή, ενώ ο Palau και οι συνεργάτες του<sup>273</sup> δεν ανέδειξαν μεταβολή μετά από διακοπτόμενο πρόγραμμα άσκησης. Ο Sandri και οι συνεργάτες του επίσης, στη μελέτη LEICA,<sup>237</sup> απέτυχαν να βρουν μια στατιστικά σημαντική μεταβολή στο μέγεθος του LA μετά ένα πρόγραμμα άσκησης 4 εβδομάδων.

Σημαντική βελτίωση στο ΚΕ της ΑΚ διαπιστώθηκε επίσης σε αυτή τη μελέτη. Γενικά, η επίδραση της άσκησης στην επαναδιαμόρφωση της ΑΚ που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΚΑ παραμένει αβέβαιη. Η θετική έκβαση που παρατηρήθηκε στην εργασία μας είναι σε συνάφεια με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση,<sup>274</sup> που περιέλαβε μελέτες που αναφέρονταν στο ΚΕ και στους τελοσυστολικούς και τελοδιαστολικούς όγκους. Συνολικά, η αεροβική άσκηση βελτίωσε σημαντικά το ΚΕ, το τελοσυστολικό και το τελοδιαστολικό όγκο, ιδιαίτερα αν η διάρκειά της ήταν παρατεταμένη (περισσότερο των 6 μηνών). Και τα συνεχή και τα διαλειμματικά πρωτόκολλα ήταν σε θέση να προκαλέσουν παρόμοια οφέλη τα οποία μπορεί να επηρεαστούν από τη διάρκεια του προγράμματος.

Τέλος, λαμβάνοντας υπόψη τις στρατηγικές της άσκησης που εφαρμόστηκαν σε αυτή τη μελέτη, συνολικά τα αερόβια και συνδυασμένα πρωτόκολλα βελτίωσαν το ΚΕ, τη RVSP και τα στάδια της ΔΔ. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων. Η αεροβική άσκηση μπορεί να επάγει ευνοϊκά αποτελέσματα στους σκελετικούς μύες και η συνεχής άσκηση να αναστρέφει μερικώς τη μυοπάθεια της ΚΑ.<sup>275</sup> Η διαλειμματική άσκηση που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, μπορεί να είναι μια αποτελεσματική παρέμβαση, καθώς μπορεί να εφαρμόσει υψηλότερα ερεθίσματα στους σκελετικούς μύες, μέσω της υψηλότερης έντασης άσκησης.<sup>276,277</sup> Επιπλέον, η άσκηση ενδυνάμωσης φαίνεται να μπορεί να ευοδώσει τη μυϊκή υπερτροφία, ενώ ο συνδυασμός της άσκησης αντίστασης με την αεροβική έχει τη δυνατότητα να επάγει καλύτερα αποτελέσματα στο αγγειακό ενδοθήλιο,<sup>278</sup> στη μυϊκή ενδυνάμωση<sup>279</sup> και την αεροβική ενδυνάμωση σε σχέση με την αεροβική μόνη της.<sup>280,281</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι, σε μια μελέτη ΧΚΑ που ενέπλεξε ένα πρωτόκολλο συνδυαστικής άσκησης σε σχέση με την ομάδα ελεγχου, ο όγκος παλμού της ΑΚ και οι διαστολικοί δείκτες βελτιώθηκαν.<sup>267</sup> Οι επιδράσεις διαφορετικών στρατηγικών άσκησης στη ΔΔ πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω.

Ορισμένοι περιορισμοί πρέπει να σχολιαστούν. Πρώτον, δεν υπάρχει κανένα μοναδικό μη επεμβατικό μέτρο που να ποσοτικοποιεί τη διαστολική λειτουργία της LV. Αντίθετα, χρησιμοποιούνται διάφοροι δείκτες και οι τρέχουσες συστάσεις χρησιμοποιούν συνδυασμό

παραμέτρων κλασικής ΥΚΓ και TDI για τον προσδιορισμό της διαστολικής συνάρτησης της LV. <sup>22,46</sup> Στη μελέτη μας, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση σε σχέση με τους βαθμούς της ΔΔ, αλλά άλλες παράμετροι, όπως το E/A και το E/E', δεν βρέθηκαν να βελτιώνονται. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του σταδίου της ΔΔ και του μεγέθους του δείγματος. Στην πραγματικότητα, ορισμένα αποτελέσματα δεν ήταν αρκετά ισχυρά για να οδηγήσουν σε οριστικό συμπέρασμα. Επίσης, τα μοτίβα αριστερής κοιλιακής διαστολικής πλήρωσης που αξιολογούνται από το Echo-Doppler επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι η βαλβιδική ανεπάρκεια, οι συνθήκες φόρτισης, οι ιξωδοελαστικές ιδιότητες του μυοκαρδίου και η κοιλιακή επαναδιαμόρφωση. <sup>260</sup> Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης ήταν υπό σταθερή φαρμακευτική αγωγή και όλοι τους είχαν ήπιο βαθμό ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα οφέλη άσκησης για τη ΧΚΑ έχουν ήδη τεκμηριωθεί, δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου, και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, AER και COM, ώστε να διερευνηθούν τυχόν διαφορές σχετικά με τη ΔΔ.

Συμπερασματικά, η ΔΔ παίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου της ΚΑ και παρεμβάσεις που την βελτιώνουν μπορεί να είναι ωφέλιμες όσον αφορά τα συμπτώματα και την έκβαση. Σε αυτή τη μελέτη, τα αποτελέσματα ενός προγράμματος άσκησης αποκατάστασης (αεροβική άσκηση με/χωρίς ενδυνάμωση), αξιολογήθηκαν όσον αφορά τους διαστολικούς και συστολικούς δείκτες της καρδιακής λειτουργίας σε σταθερούς ασθενείς με ΧΚΑ. Φάνηκε λοιπόν ότι η άσκηση οδήγησε σε οφέλη στη ΔΔ όπως αξιολογήθηκε με τα στάδιά της, το KE, τη RVSP και την δυνατότητα αερόβιας άσκησης ενώ τα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα δεν φάνηκε να επιδρούν στα αποτελέσματα.

## ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαστολική δυσλειτουργία διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου της ΧΚΑ και κάθε παρέμβαση που τη βελτιώνει μπορεί να είναι επωφελής όσον αφορά τα συμπτώματα όσο και για την πρόγνωση. Σε αυτή τη μελέτη, οι επιδράσεις ενός προγράμματος αποκατάστασης μέσω της άσκησης (αερόβια άσκηση με ή χωρίς προπόνηση ενδυνάμωσης), αξιολογήθηκαν ως προς τους δείκτες της διαστολικής και συστολικής καρδιακής λειτουργίας, σε σταθερούς ασθενείς με ΧΚΑ και ελαττωμένο ή ενδιάμεσο KE. Η αποκατάσταση μέσω της άσκησης συνολικά ωφέλησε τη ΔΔ, όπως αξιολογήθηκε με τους

βαθμούς της, το ΚΕ της ΑΚ, τη RVSP και την ικανότητα αερόβιας άσκησης. Το πρωτόκολλο άσκησης που επιλέχθηκε δεν φάνηκε να επηρεάζει τα αποτελέσματα. Τα ευρήματα αυτά πρέπει ίσως να διερευνηθούν περαιτέρω σε μεγαλύτερα δείγματα, προκειμένου να οδηγήσουν σε πιο συγκεκριμένα και οριστικά αποτελέσματα.

## Z. ΕΠΙΚΡΙΣΗ

Στη μελέτη αυτή ένας πληθυσμός σταθερών ασθενών με ΧΚΑ ακολούθησε ένα τρίμηνο πρόγραμμα αποκατάστασης μέσω της άσκησης. Στους ασθενείς αυτούς προσδιορίστηκε η ΔΔ της ΑΚ προ και μετά την άσκηση και φάνηκε ότι υπήρξε στατιστικώς σημαντική βελτίωση όσον αφορά τα στάδιά της. Επίσης υπήρξε βελτίωση παραμέτρων που προσδιορίστηκαν, όπως το ΚΕ της ΑΚ καθώς και δείκτες όπως η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (RVSP), η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_{2max}$ ) και το μέγιστο έργο ( $W_{peak}$ ) της άσκησης.

Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες άσκησης (αερόβια και συνδυασμένη) και τα ανωτέρω ευρήματα δεν φάνηκαν να επηρεάζονται από την ομάδα ένταξης, πιθανώς λόγω του μεγέθους του δείγματος.

Από τα ανωτέρω λοιπόν προκύπτει ότι ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στη ΔΔ προσδιορίζονται με ακρίβεια με υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες. Η θετική επίδραση στη ΔΔ της ΑΚ, νοσολογική οντότητα που θεωρείται θεμελιώδης στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου της ΚΑ, στην παρούσα εργασία τεκμηριώνεται και ποσοτικοποιείται. Η εργασία αυτή επίσης, αποτελεί μία από τις λίγες δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες που μελέτησε τόσο μεγάλο αριθμό παραμέτρων συνολικά καθώς και σε σύγκριση 2 ομάδων.

Πολυπληθέστερα δείγματα πιθανώς να οδηγήσουν σε στατιστικά σημαντικά ευρήματα ανά ομάδα άσκησης. Σε κάθε πάντως περίπτωση, τα ευρήματα αυτής της μελέτης ενισχύουν το ρόλο της αποκατάστασης μέσω της άσκησης σαν μία μη φαρμακευτική παρέμβαση που βελτιώνει αναίμακτους αιμοδυναμικούς δείκτες στους ασθενείς με ΧΚΑ. Μελλοντικές έρευνες ίσως θα μπορούσαν να αναδείξουν το βέλτιστο πρωτόκολλο και τα χαρακτηριστικά της άσκησης με θετική επίδραση στους δείκτες συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας .

## VI. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) είναι ένα σύνθετο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από προοδευτική μείωση ικανότητας της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) να προωθεί αίμα στην περιφέρεια, χαμηλή ανοχή στην άσκηση και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η διαστολική δυσλειτουργία (ΔΔ) της ΑΚ είναι ένας ακρογωνιαίος λίθος στην παθοφυσιολογία της ΧΚΑ και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των περισσότερων καρδιακών παθήσεων. Επίσης, έχει αποδειχθεί επαρκώς ότι η άσκηση επάγει πολλαπλές ευεργετικές επιδράσεις σε ασθενείς με ΧΚΑ. Ο προσδιορισμός επίδρασης της άσκησης σε παθοφυσιολογικά μονοπάτια της ΧΚΑ, όπως η ΔΔ, είναι αντικείμενο υπό διερεύνηση.

**Στόχος:** Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης ενός προγράμματος καρδιακής αποκατάστασης στη ΔΔ και στο κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της ΑΚ, σε ασθενείς με ΧΚΑ και ΚΕ < 50%. Συγχρόνως, αξιολογήθηκε η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας (ΣΠΑΚ), ο δείκτης του μεγέθους του αριστερού κόλπου (LAVi) και δείκτες από την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου και μέγιστο έργο).

**Μέθοδοι:** Τριάντα δύο σταθεροί ασθενείς με ΧΚΑ (ηλικίας:  $56 \pm 10$  ετών, ΚΕ:  $32 \pm 8\%$ , 88% άνδρες) συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης μέσω της άσκησης. Τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες και συγκεκριμένα σε αυτούς που ακολούθησαν ένα αερόβιο πρόγραμμα ( $n = 17$ ) και αυτούς που ακολούθησαν ένα συνδυασμένο πρόγραμμα αερόβιας και άσκησης ενδυνάμωσης ( $n = 15$ ) και συγκρίθηκαν τα επιμέρους στοιχεία. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) όπου προσδιορίστηκε η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_{2peak}$ ) και το μέγιστο έργο ( $W_{peak}$ ) πριν και μετά την αποκατάσταση. Επίσης, ενδεδειγμένη υπερηχογραφική μελέτη καθόρισε τη διαστολική λειτουργία, τη ΣΠΑΚ και το μέγεθος του ΑΚο.

**Αποτελέσματα:** Ολόκληρη η σειρά βελτίωσε τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου και το μέγιστο έργο ( $p < 0.05$ ). Ολόκληρη η ομάδα επίσης βελτίωσε τη ΔΔ, όπως αξιολογήθηκε με βαθμούς. Συνολικά, 9 ασθενείς (28,1%) βελτίωσαν το βαθμό, ενώ 23 (71,1%) 9%) παρέμειναν στην ίδια βαθμίδα. Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών των ομάδων ασθενών, λαμβάνοντας υπόψη το βαθμό κατά την έναρξη ( $p < 0.05$ ). Επιπλέον, ολόκληρη η σειρά βελτίωσε τη συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας και το ΚΕ της ΑΚ ( $p < 0.05$ ). Τέλος, δεν

υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο μέγεθος του αριστερού κόλπου (LAVi). Είναι αξιοσημείωτο ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στις μεταβλητές που αξιολογήθηκαν ( $p > 0.05$ ).

**Συμπεράσματα:** Η άσκηση βελτίωσε συνολικά τους δείκτες διαστολικής και συστολικής δυσλειτουργίας. Το πρωτόκολλο άσκησης δεν παρατηρήθηκε να επηρεάζει τα αποτελέσματα τα οποία όμως πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω σε μεγαλύτερα δείγματα.

## VII. SUMMARY

*Background:* Chronic heart failure (CHF) is a complex syndrome characterized by a progressive reduction of the left ventricular (LV) contractility, low exercise tolerance and raised mortality and morbidity. Diastolic dysfunction of the LV is a keystone in the pathophysiology of CHF and plays a major role in the progression of most cardiac diseases. Also, it is well established that exercise training induces several beneficial effects on patients with CHF.

*Aim:* The aim of the present study was to evaluate the impact of a cardiac rehabilitation program on the grades and other indices of diastolic dysfunction of the LV, the ejection fraction (EF) of the LV and the peak oxygen uptake and the workload in patients with CHF and  $EF < 50\%$ . Also, the whole cohort was assigned randomly in aerobic exercise, or a combined aerobic and exercise group and all the indices were compared.

*Methods:* Thirty-two stable patients with CHF (age:  $56 \pm 10$  years,  $EF: 32 \pm 8\%$ , 88% men) participated in an exercise rehabilitation program. They randomly assigned to aerobic exercise or combined aerobic and strength training. Before and after the program, they underwent a symptom-limited maximal cardiopulmonary exercise testing (CPET) and serial echocardiography evaluation.

*Results:* The whole cohort improved peak oxygen uptake and workload ( $p < 0.05$ ). The whole group also improved diastolic dysfunction, as assessed with grades. Overall, 9 patients (28.1%) improved grade, while 23 ones (71.9%) remained at the same grade. A significant difference was observed between these groups of patients, considering grade at baseline ( $p < 0.05$ ). The whole sample did not improve any of the other diastolic dysfunction variables examined ( $p > 0.05$ ). In addition, the whole cohort improved the Right Ventricular Systolic Pressure (RVSP)

and the EF ( $p < 0.05$ ). Not any between-group differences were observed in the variables assessed ( $p > 0.05$ ).

*Conclusions:* Exercise rehabilitation improves indices of diastolic and systolic dysfunction. Exercise protocol was not observed to affect outcomes. These results need to be further investigated in larger samples.

## VIII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ponikowski P, Voors A, et.al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC *European Heart Journal* (2016); **37**:2129–2200.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker S.D, 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 *European Heart Journal* (2012) **33**:787–1847.
3. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are of any use? *QJM* 1997; **90**:335-339.
4. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; **108**:977-982.
5. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; **327**:685-691.
6. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study *Eur Heart J* 2006 Oct; **27**(19):2338-45.
7. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et.al. Guidelines ESC for P, Reviewers D. 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. *Eur J Heart Fail* 2012; **14**:803-869.
8. McMurray JJ V. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; **362**:228-238.
9. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in Heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA* 2011; **306**:1669-1678.



10. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et.al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**:1695-1702.
11. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et.al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* **9**:684-694.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et.al. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; **128**:1810-1852.
13. Killip T, 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.
14. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; **93**: 1137-1146.
15. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; **289**:194-202.
16. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et.al. 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.
17. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et.al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; **4**:531-539.
18. VanRiet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, Van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014; **16**:772-777.
19. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail* 2011; **13**:467-471.
20. Rutten FH, Cramer M-JM, Grobbee DE, et.al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease *Eur Heart J*. 2005 Sep; **26**(18):1887-94.
21. Rutten GEHM, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; **55**:2154-2162.
22. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**(3):242-52.

23. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG, Marwick TH, Jeffery IM, McGill DA. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. *Med J Aust* 2006; **184**:151-54.
24. Tiller D, Russ M, Greiser, et.al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population- the CARLA study. *PLoS One* 2013; **8**:e59225.
25. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello VA, et.al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail* 2012; **14**:718-729.
26. Badano LP, Rozbowsky P, Miani D, et.al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction *J Am Soc Echocardiogr* 2004; **17**:253-261.
27. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000; **109**:605-613.
28. Magana-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, et.al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients with Heart Failure and PREserved Systolic Function: an epidemiological regional study. *Am J Cardiol* 2011; **108**:1289-1296.
29. Peyster E, Norman J, Domanski M. Prevalence and predictors of heart failure with preserved systolic function: community hospital admissions of a racially and gender diverse elderly population. *J Card Fail* 2004; **10**:49-54.
30. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Reeder GS, Lopez-Jimenez F, Weston SA, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. *Am Heart J* 2003; **145**:742-748.
31. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et.al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015; **175**:996-1004.
32. 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.
33. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; **33**:1750-1757.

34. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid- range ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail* 2014; **16**:1049-1055.
35. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et.al. 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.
36. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et.al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39.372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013; **34**:1404-1413.
37. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et.al. Risk prediction in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014; **2**:440-446.
38. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart-failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2014; **2**:429-436.
39. Lupón J, de Antonio M, Vila J et.al. Development of a novel heart failure risk tool: the Barcelona bio- heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One* 2014; **9**:e85466.
40. Levy WC. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; **113**:1424-1433.
41. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et.al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007; **116**:392–398.
42. Sparrow N, Adlam D, Cowley A, Hampton JR. The diagnosis of heart failure in general practice: implications for the UK National Service Framework. *Eur J Heart Fail* 2003; **5**:349-54.
43. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, et.al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009; **13**:1-207.
44. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et.al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011; **13**:518-527.
45. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006; **11**:95-107.
46. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et.al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011; **124**:2865-2873.
47. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, et.al. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2015; **17**:187-195.

48. Rutten FH, Moons Grobbee DE, et.al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005; **331**:1379.
49. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009; **11**:130-139.
50. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et.al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006; **151**:999-1005.
51. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, et.al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**:1845-1854.
52. Wong CM, Hawkins NM, Petrie et.al. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J* 2014; **35**:2714-2721.
53. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et.al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014; **2**:24-31.
54. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et.al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015; **350**:h910.
55. Maisel A, Mueller C, Adams K, et.al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; **10**:824-839.
56. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et.al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005; **7**:537-541.
57. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, et.al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006; **56**:327-333.
58. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000; **6**:194-200.
59. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et.al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; **350**:1349-1353.

60. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et.al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; **111**:274-279.
61. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011; **17**:729-734.
62. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014; **176**:611-617.
63. Davie AP, Francis CM, Love MP, et.al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; **312**:222.
64. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et.al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; **112**:437-445.
65. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et.al. 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.
66. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; **3**:429-439.
67. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011; **12**:857-864.
68. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**:381-396.
69. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, et.al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; **4**:220-227.
70. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, et.al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; **16**:1031-1041.
71. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, et.al. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; **16**:147-153.

72. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et.al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; **16**:233-270.
73. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, et.al. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J* 2014; **35**:3417-3425.
74. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et.al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; **16**:1-11.
75. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008; **38**:101-113.
76. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004; **164**:1978-1984.
77. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005; **11**:S15-S20.
78. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; **64**:619-628.
79. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, et.al. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**:1668–1682.
80. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**:1753-1760.
81. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; **20**:199–209.
82. Nagueh SF, Appleton CP, Gilebert TC, et.al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; **10**:165-193.
83. Nishimura RA, Appleton CP, RedfieldMM, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik AJ. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in

patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**:1226-1233.

84. 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**:1788-1794.

85. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail* 2014; **16**:1345-1361.

86. Donal E, Lund LH, Oger E, et.al. KaRen investigators. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; **17**:106–113.

87. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; **3**:588-595.

88. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et.al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; **35**:2733-2779.

89. Cosyns B, Plein S, Nihoyanopoulos P, Smiseth O, et.al. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; **16**:12-31.

90. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et.al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; **34**:2636-2648.

91. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015; **12**:276-283.

92. Peix A, Mesquita CT, Paez D, et.al. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Nucl Med Commun* 2014; **35**:818-823.

93. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et.al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart

Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; **28**:3076-3093.

94. Charron P, Arad M, Arbustini E, et.al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010; **31**:2715-2728.

95. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et.al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; **25**:3-46.

96. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et.al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; **23**:685-713.

97. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et.al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015; **37**:ehv317.

98. Smith BCF, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**:41-51.

99. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et. al. 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**:2539-50.

100. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**:318-25.

101. Yip GW, Zhang Y, Tan PY, et al. Left ventricular long-axis changes in early diastole and systole: impact of systolic function on diastole. *Clin Sci (Lond)* 2002; **102**:515-22.

102. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res* 1999; **43**:344-53.

103. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart* 2006; **92**:712-8.

104. Gillebert TC, Lew WY. Nonuniformity and volume loading independently influence isovolumic relaxation rates. *Am J Physiol* 1989; **257**:H1927-35.



105. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008; 117:2051-60.
106. Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **122**:389-92.
107. Hung J, Lang R, Flachskampf F, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; **20**:213-33.
108. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, Euro- pean Society of Cardiology recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; **7**:79-108.
109. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; **90**:1284-9.
110. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2357-63.
111. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol* 1998; **82**:756-61.
112. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Douglas PS. Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**:221-5.
113. Stefanadis C, Dernellis J, Lambrou S, Toutouzas P. Left atrial energy in normal subjects, in patients with symptomatic mitral stenosis, and in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998; **82**:1220-3.
114. Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N, et al. Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**:729-36.
115. Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, Fusco A, Martiniello AR, Russo MG, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation. *Circulation* 2005; **112**:387-95.
116. Bouchard JL, Aurigemma GP, Hill JC, Ennis CA, Tighe DA. Usefulness of the pulmonary arterial systolic pressure to predict pulmonary arterial wedge pressure in patients with normal left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008; **101**:1673-6.

117. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; **15**:167-84.
118. Lee RT, Lord CP, Plappert T, Sutton MS. Prospective Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery diastolic pressure in the medical intensive care unit. *Am J Cardiol* 1989; **64**:1366-70.
119. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC, Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001; **88**:823-4.
120. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; **10**:271-91.
121. Ha JW, Oh JK, Redfield MM, Ujino K, Seward JB, Tajik AJ. Triphasic mitral inflow velocity with middiastolic filling: clinical implications and associated echocardiographic findings. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; **17**: 428-31.
122. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994; **69**:212-24.
123. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; **12**:426-40.
124. Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**:1288-95.
125. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Heart Muscle Disease Study Group. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic, and hemodynamic correlations and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**:808-15.
126. Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**:1630-7.

127. Pozzoli M, Capomolla S, Pinna G, Cobelli F, Tavazzi L. Doppler echocardiography reliably predicts pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure with and without mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**:883-93.
128. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**:132-9.
129. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; **90**: 2772-2779.
130. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosmini E, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**:383-90.
131. Hurrell DG, Oh JK, Mahoney DW, Miller FA Jr, Seward JB. Short deceleration time of mitral inflow E velocity: prognostic implication with atrial fibrillation versus sinus rhythm. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; **11**:450-7.
132. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*, 1984; **129**:S49-55.
133. Faris R, Coats A, Henein M. Echocardiography-derived variables predict outcome in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy with or without a restrictive filling pattern. *Am Heart J* 2002; **144**:343-50.
134. Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, et al. Pseudonormal mitral filling pattern predicts hospital re-admission in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**:1787-95.
135. Rossi A, Cicoira M, Golia G, et al. Amino-terminal propeptide of type III procollagen is associated with restrictive mitral filling pattern in patients with dilated cardiomyopathy: a possible link between diastolic dysfunction and prognosis. *Heart* 2004; **90**:650-4.
136. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002; **105**:1928-33.
137. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; **95**:1222-30.

138. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**:1591-7.
139. Oh JK, Ding ZP, Gersh BJ, Bailey KR, Tajik AJ. Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; **5**:497-503.
140. Pozzoli M, Capomolla S, Sanarico M, Pinna G, Cobelli F, Tavazzi L. Doppler evaluations of left ventricular diastolic filling and pulmonary wedge pressure provide similar prognostic information in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *Am Heart J* 1995; **129**:716-25.
141. Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:1618-24.
142. Sakata K, Kashiro S, Hirata S, Yanagisawa A, Ishikawa K. Prognostic value of Doppler transmitral flow velocity patterns in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; **79**:1165-9.
143. Somaratne JB, Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events post acute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. *J Card Fail* 2007; **13**:346-52.
144. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR Jr, Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:1819-26.
145. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**:1226-33.
146. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH III, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; **99**:254-61.
147. Klein AL, Hatle LK, Taliencio, et al. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**:1135-41.

148. Valantine HA, Appleton CP, Hatle LK, et al. A hemodynamic and Doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients. Etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology. *Circulation* 1989; **79**:66-75.
149. Appleton CP. Influence of incremental changes in heart rate on mitral flow velocity: assessment in lightly sedated, conscious dogs. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**:227-36.
150. Appleton CP. Hemodynamic determinants of Doppler pulmonary venous flow velocity components: new insights from studies in lightly sedated normal dogs. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:1562-74.
151. Hurrell D, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:459-67.
152. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver-3 centuries later. *Mayo Clin Proc* 2004; **79**:577-8.
153. Smiseth OA, Thompson CR, Lohavanichbutr K, et al. The pulmonary venous systolic flow pulse—its origin and relationship to left atrial pressure. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**:802-9.
154. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. *Circulation* 1990; **81**:1488-97.
155. Keren G, Bier A, Sherez J, Miura D, Keefe D, LeJemtel T. Atrial contraction is an important determinant of pulmonary venous flow. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7**:693-5.
156. Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, et al. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *Circulation* 1990; **82**:1127-39.
157. Yamamuro A, Yoshida K, Hozumi T, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary capillary wedge pressure in patients with acute myocardial infarction by deceleration time of pulmonary venous flow velocity in diastole. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**:90-4.
158. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**:1687-96.
159. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection

fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**:1972-82.

160. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; **4**:379-92.

161. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation* 1996; **94**:2138-45.

162. Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, Reardon MJ, Nagueh SF. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation* 2005; **111**:3281-9.

163. Rossi A, Cicoira M, Golia G, Anselmi M, Zardini P. Mitral regurgitation and left ventricular diastolic dysfunction similarly affect mitral and pulmonary vein flow Doppler parameters: the advantage of end diastolic markers. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; **14**:562-8.

164. Poulsen SH, Jensen SE, Gotzsche O, Egstrup K. Evaluation and prognostic significance of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography in the early phase of a first acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; **18**:1882-9.

165. Dini F, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**:1295-302.

166. Dini FL, Dell'Anna R, Micheli A, Michaelassi C, Rovai D. Impact of blunted pulmonary venous flow on the outcome of patients with left ventricular systolic dysfunction secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; **85**:1455-60.

167. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**:420-32.

168. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**:448-54.

169. Sessoms MW, Lissauskas J, Kovács SJ. The left ventricular color M-mode Doppler flow propagation velocity V(p): in vivo comparison of alternative methods including physiologic implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; **15**:339-48.

170. Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, et al. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**:365-71.

171. Greenberg NL, Vandervoort PM, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by Doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; **280**: H2507-15.
172. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, et al. A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005; **112**:2921-9.
173. Courtois M, Kovacs SJ Jr, Ludbrook PA. Physiological early diastolic intraventricular pressure gradient is lost during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1990; **81**:1688-96.
174. Stugaard M, Smiseth OA, Risoe C, Ihlen H. Intraventricular early diastolic filling during acute myocardial ischemia. Assessment by multi-gated color M-mode Doppler echocardiography. *Circulation* 1993; **88**:2705-13.
175. Steine K, Stugaard M, Smiseth OA. Mechanisms of retarded apical filling in acute ischemic left ventricular failure. *Circulation* 1999; **99**:2048-54.
176. Ohte N, Narita H, Akita S, Kurokawa K, Hayano J, Kimura G. Striking effect of left ventricular systolic performance on propagation velocity of left ventricular early diastolic filling flow. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; **14**:1070-4.
177. Rovner A, de las Fuentes L, Waggoner AD, Memon N, Chohan R, Dávila-Román VG. Characterization of left ventricular diastolic function in hypertension by use of Doppler tissue imaging and color M-mode techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; **19**:872-9.
178. Gonzalez-Vilchez F, Ares M, Ayuela J, Alonso L. Combined use of pulsed and color M-mode Doppler echocardiography for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure: an empirical approach based on an analytical relation. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**:515-23.
179. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003; **91**:780-4.
180. 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.
181. Troughton RW, Prior DL, Frampton CM, et al. Usefulness of tissue Doppler and color M-mode indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). *Am J Cardiol* 2005; **96**:257-62.
182. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; **14**:1143-52.

183. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:1527-33.
184. Ruan Q, Rao L, Middleton KJ, Khoury DS, Nagueh SF. Assessment of left ventricular diastolic function by early diastolic mitral annulus peak acceleration rate: experimental studies and clinical application. *J Appl Physiol* 2006; **100**:679-84.
185. Nagueh SF, Rao L, Soto J, Middleton KJ, Khoury DS. Haemodynamic insights into the effects of ischaemia and cycle length on tissue Doppler-derived mitral annulus diastolic velocities. *Clin Sci (Lond)* 2004; **106**:147-54.
186. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**:278-85.
187. Hasegawa H, Little WC, Ohno M, et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**:1590-7.
188. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed tissue Doppler imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; **79**:921-8.
189. Sohn D, Chai I, Lee D, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**:474-80.
190. 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.
191. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**:1664-9.
192. Caiani EG, Weinert L, Takeuchi M, et al. Evaluation of alterations on mitral annulus velocities, strain, and strain rates due to abrupt changes in preload elicited by parabolic flight. *J Appl Physiol*. 2007; **103**:80-7.
193. Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, Rao L, Kopelen HA, Nagueh SF. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**:1463-70.



194. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity ( $E'$ ) and the ratio of transmitral early peak velocity to  $E'$  ( $E/E'$ ). *Am J Cardiol* 2005; **95**:1020-3.
195. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998; **98**:1644-50.
196. Kim YJ, Sohn DW. Mitral annulus velocity in the estimation of left ventricular filling pressure: prospective study in 200 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; **13**:980-5.
197. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; **12**: 927-31.
198. Sohn DW, Kim YJ, Kim HC, Chun HG, Park YB, Choi YS. Evaluation of left ventricular diastolic function when mitral E and A waves are completely fused: role of assessing mitral annulus velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; **12**:203-8.
199. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study *Circulation* 2007; **11**:637-47.
200. Min PK, Ha JW, Jung JH, et al. Incremental value of measuring the time difference between onset of mitral inflow and onset of early diastolic mitral annulus velocity for the evaluation of left ventricular diastolic pressures in patients with normal systolic function and an indeterminate  $E/E'$ . *Am J Cardiol* 2007; **100**:326-30.
201. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et.al Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002; **288**:2144-2150.
202. Executive Summary: Heart Failure Society of America 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guidelines. *J Cardiac Fail*. 2010; **16**:475-539.
203. Downing J, Balady GD. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011; **58**:561-569.
204. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, et.al. Cardiac rehabilitation and self-care for chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*. 2013; **1**:540–547.
205. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation*. 1989; **80**:769-81.

206. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991; **17**:1065-72.
207. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, et.al. Global Cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **56**:845-854.
208. Coats AJS. The "muscle hypothesis" of Chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996; **28**:2255-62.
209. Kokkinos PF, Croucair W, Graves P, et al. Chronic heart failure and exercise. *Am Heart J* 2000; **140**:21-8.
210. Conraads VM, Van Craenenbroeck EM, De Maeyer C, Van Berendoncks AM, Beckers PJ, Vrints CJ. Unraveling new mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure: role of exercise training. *Heart Fail Rev*. 2013 Jan; **18**(1):65-77.
211. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 27; **(4)**:CD003331.
212. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; **(3)**:CD003331.
213. Van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006 Dec; **8**(8):841-50.
214. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al HF-ACTION Investigators. Modest increase in peak VO<sub>2</sub> is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail*. 2012 Sep 1; **5**(5):579-85.
215. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Apr 8; **301**(14):1439-50.
216. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug; **18**(8):891-975.
217. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et.al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011 Apr; **13**(4):347-57.

218. Støylen A, Conraads V, Halle M, Linke A, Prescott E, Ellingsen Ø. Controlled study of myocardial recovery after interval training in heart failure: SMARTEX-HF--rationale and design. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Aug; **19**(4):813-21.
219. Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, et al. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2012 May; **14**(5):451-8.
220. Van Thielen G, Paelinck BP, Beckers P, Paul B, Vrints CJ, Conraads VM. Rate response and cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: higher cardiac output does not acutely improve exercise performance: a pilot trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Apr; **15**(2):197-202.
221. Chan E, Giallauria F, Vigorito C, Smart NA. Exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2016 Oct **14**; 86(1-2):759.
222. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 10; **60**(2):120-8.
223. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, et al Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 May; **22**(5):582-93.
224. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct **18**; 58(17):1780-91.
225. Haykowsky M, Vonder Muhll I, Ezekowitz J, Armstrong P. Supervised exercise training improves aerobic capacity and muscle strength in older women with heart failure. *Can J Cardiol*. 2005 Dec; **21**(14):1277-80.
226. Piña IL, Bittner V, Clare RM, et al; HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on outcomes in women with heart failure: analysis of HF-ACTION (Heart Failure-A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing) by sex. *JACC Heart Fail*. 2014 Apr; **2**(2):180-6.
227. Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, et al. Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with

echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. *Am Heart J* 2011; **161**:797-804.

228. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, et al. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2011; **100**:755-64.

229. Guazzi M1, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**:1883-90.

230. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et.al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; **355**:260-9.

231. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et.al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; **359**:2456-2467.

232. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; **27**:2338-45.

233. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; **362**:777-81.

234. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al; Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013; **309**:781-91.

235. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol*. 2007; **49**:2329-36.

236. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; **58**:1780-91.

237. Sandri M, Kozarez I, Adams V, et al. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: the Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study. *Eur Heart J*. 2012; **33**:1758-68.

238. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et.al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal

- ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007; **116**:637-47
239. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al (2009) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **22**(2):107-33.
240. Somaratne JB, Whalley GA, Poppe KK, Gamble GD, Doughty RN (2009) Pseudonormal mitral filling is associated with similarly poor prognosis as restrictive filling in patients with heart failure and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Soc Echocardiogr* **22**(5):494-98.
241. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et.al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies – Part 1. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; **17**:637-42.
242. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SWL. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; **105**:1195-201.
243. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis and measurement of diastolic function. *Circulation* 2002; **105**:1387-93.
244. Hamlin SK, Villars PS, Kanusky JT, Shaw AD. Role of diastole, in left ventricular function, II: Diagnosis and treatment. *Am J Crit Care* 2004; **13**:453-66.
245. Genovesi-Ebert A, Marabotti C, Palombo C, Giaconi S, Rossi G, Ghione S. Echo- Doppler diastolic function and exercise tolerance. *Int J Cardiol* 1994; **43**:67-73.
246. Rovner A, Greenberg NL, Thomas JD, Garcia MJ. Relationship of diastolic intraventricular pressure gradients and aerobic capacity in patients with diastolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; **289**:H2081-8.
247. Yip GWK, Frenneaux M, Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction: new developments. *Heart* 2009; **95**:1549-52.
248. Van-Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schorthorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006; **8**:841-50.
249. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, et al. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; **1**:540-7.
250. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015; **8**:33-40.

251. Manetos C, Dimopoulos S, Tzanis G, et.al. Skeletal muscle microcirculatory abnormalities are associated with exercise intolerance, ventilatory inefficiency, and impaired autonomic control in heart failure *J Heart Lung Transplant*. 2011; **30**: 1403-8.
252. Keteyian SJ, Isaac D, Thadani U, et al. Safety of symptom-limited cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure due to severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2009; **158**:S72-7.
253. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003; **107**:1210-25.
254. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**:e147.
255. Anagnostakou V, Chatzimichail K, Dimopoulos S, et al. Effects of interval cycle training with or without strength training on vascular reactivity in heart failure patients. *J Cardiac Fail*, 2011; **17**:585-91.
256. Karatzanos E, Nanas S. Muscle strength in chronic heart failure. in ‘Muscle strength: Development, dietary aids and role in disease’ (ed. C. Ferraresi and NA Parizotto), 177-202, Nova Science Publishing, New York, 2013, [ISBN: 978-1-62948-095-4].
257. Selig SE, Levinger I, Williams AD, Smart N. Exercise and sports science in Australia position statement on exercise training and chronic heart failure. *J Sci Med Sport* 2010; **13**:288-94.
258. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et.al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; **29**:277-314.
259. Brubaker PH, Peter H. Exercise therapy for the failing heart harmful or helpful? *ACSM Health Fit J* 2010; **14**:9-15.
260. Lissauskas JB, Singh J, Bowman AW, Kovacs SJ, Chamber properties from transmitral flow: prediction of average and passive left ventricular diastolic stiffness. *J Appl Physiol* 2001; **91**:154-62.
261. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Association of functional and health status measures. *J Card Fail* 2006; **12**:439-45.

262. Lewinter C, Doherty P, Gale CP, et.al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials between 1999 and 2013, *Eur J Prev Cardio* 2015; **22**:1504-12.
263. Georgantas A, Dimopoulos S, Tasoulis A, et.al. Beneficial effects of combined exercise training on early recovery cardiopulmonary exercise testing indices in patients with chronic heart failure *J Cardiop Rehabil Prev* 2014; **34**:378-85.
264. Belardinelli R, Georgious D, Cianci G, Purcaro A. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 1996; **132**:61-70.
265. Belardinelli R, Georgious D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. *Circulation* 1999; **99**:173-82.
266. Malfatto G, Branzi G, Osculati G. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009; **15**:327-33.
267. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; **115**:3086-94.
268. Pearson MJ, Mungovan SF, Smart NA. Effects of exercise on diastolic dysfunction in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2017; **22**:229-42.
269. Mehani SHM. Correlation between changes in diastolic dysfunction and health-related quality of life after cardiac rehabilitation program in dilated cardiomyopathy. *J Adv Res.* 2013; **4**:189-20.
270. Mehani SHM, Abdeen HAA. Cardiopulmonary rehabilitation program impact on prognostic markers in selected patients with resting and exercise-induced ventilatory inefficiency: a clinical trial *J Phys Ther Sci.* 2017; **29**:1803-10.
271. Lazzeroni D, Gaibazzi N, Biru M, et al. Prognostic value of new left atrial volume index severity partition cut-offs after cardiac rehabilitation program in patients undergoing cardiac surgery. *Cardiovasc Ultrasound* Aug.2016; **14**:35.
272. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study *J Am Coll Cardiol* 2011 **58**:1780-91.

273. Palau P, Domínguez E, Núñez E, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.*2014; **21**:1465-73.
274. Turker WJ, Beaudry RI, Liang Y, et.al Meta-analysis of Exercise Training on Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A 10-year Update *Prog Cardiovasc Dis.* 2019; **62**:163-71.
275. Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 1993 88; **1**:116-26.
276. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Amer Coll Cardiol.* 1997; **29**:1067-73.
277. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc.* 1997; **29**: 306-12.
278. Kourek C, Psarra K, Alshamari M, et.al. The acute and long-term effects of a cardiac rehabilitation program on endothelial progenitor cells in chronic heart failure patients: Comparing two different exercise training protocols. *IJC Heart &Vasculature* 2021; **32**:100702.
279. Georgantas A, Dimopoulos S, Terovitis A, et.al Beneficial effects of combined exercise training on early recovery cardiopulmonary exercise testing indices in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2014; **34**:378-3.
280. Karatzanos L, Dimopoulos S, Tasoulis A, et.al The addition of strength training to high-intensity interval exercise training in chronic heart failure patients. *Proc 16<sup>th</sup> Congress of the European College of Sports Medicine*, 259, Liverpool, 2011.
281. Bouchla A, Karatzanos E, Dimopoulos S, et.al. The Addition of Strength Training to Aerobic Interval Training: Effects on Muscle Strength and Body Composition in CHF Patients. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011; **31**:47-51.
282. Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M et.al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2021 *European Heart Journal* (2021); **42**:3599-3726.





## ΙΧ. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

### Poster στο ESC Preventive Cardiology 2021

#### Effects on the left ventricular diastolic dysfunction of a cardiac rehabilitation program in chronic heart failure patients

I. Chaveles<sup>1</sup>, L. Karatzanos<sup>2</sup>, S. Nanas<sup>3</sup>

(1) Evangelismos General Hospital of Athens, First Department of Cardiology, Athens, Greece (2) National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece (3) Evangelismos General Hospital of Athens, Critical Care Unit, Athens, Greece



**PURPOSE:** Evaluation of the impact of a cardiac rehabilitation program on the diastolic dysfunction (DD), the ejection fraction (EF) of left ventricular and the volume index of the left atrium (LAVi) comparing 2 groups: those with restricted EF (<40%) and those with intermediate and preserved EF (≥40%).

**METHODS:** In the present study 41 stable CHF patients (N = 41; 56 ± 10 years [mean ± SD], 34 males and 7 females, table 1) with diastolic dysfunction, participated in an exercise rehabilitation program (3 sessions a week). Only 38 of them completed the rehabilitation program in the form of circuit-interval aerobic training, adjusted according to 70–80% of heart rate reserve, for a period of 3 months. A detailed echocardiogram was performed before and immediately after.

**RESULTS:** At the end of the three months rehabilitation program, the DD stage was significantly decreased (from 1.45±0.72 to 1.08±0.67, p = .000). The LV ejection fraction was significantly increased (from 34.97±10.66 to 36.68±10.52, p = .002, Figure 1). In addition, there was a significant decrease in E/E' and RVSP (from 9.37±3.54 to 8.47±3.34 and from 28.44±6.86mmHg to 27.38±5.87 mmHg, p = 0.033 and p = 0.030, respectively). Finally, the LAVi and the average e' had no significant decrease (Table 2).

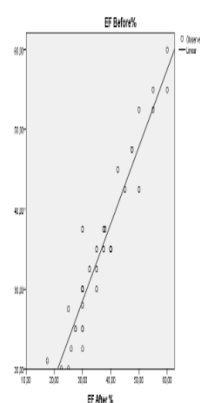
**Table 2.** T-Test for the measured diastolic parameters (diastolic stage, E/A, mean e', E/E', DTe) for all groups (b=before, a=after).

	mean±SD	t	Sig. (2-tailed)
Diast.stage b-a	0.368±0.59	3.86	0.000
E/A b-a	0.11±0.45	1.52	0.14
E' b-a (cm/sec)	0.19±2.56	0.47	0.64
E/E' b-a	0.90±2.51	2.21	0.033
DTe b-a (msec)	8.5±44.32	1.19	0.25

**Table 1:** Baseline characteristics of patients

Age (years)	
mean±SD	56.26±9.85
Body mass index (BMI)	
mean	28.278±6.076
NVHA class	
II (n)	32
III (n)	5
Sex	
Male (n-%)	33-86.8
Female (n-%)	5-13.2

**Figure 1:** Curve fit for EF



**CONCLUSIONS:** Circuit training improved both diastolic and systolic dysfunction but had no significant repercussion on the LAVi. From this study it was concluded that a rehabilitation cardiac program can have an impact in the improvement in the DD, especially in the restricted EF group, a mechanism that is essential in the pathophysiology of the CHF.



## CERTIFICATE

This is to certify that

**Doctor I Chaveles**  
**(Kifisia - Greece)**

has presented an abstract entitled

**Effects on the left ventricular diastolic dysfunction of a cardiac rehabilitation program  
in chronic heart failure patients**

*Authors: I Chaveles (Athens,GR), L Karatzanos (Athens,GR), S Nanas (Athens,GR)*

in the session entitled

**ePosters**

On Thursday 15 April 2021, from 08:00 to 19:20

during the

**ESC Preventive Cardiology 2021**

in Online Event

European Society of Cardiology

**Isabel Bardin**  
Chief Executive Officer

Our mission: to reduce the burden of cardiovascular disease.

Headquarters: The European Heart House - Les Templiers - 2035, Route des Colles - CS 80179 BIOT - 06903 Sophia Antipolis Cedex - France  
Tel. +33 (0)4 92 94 76 00 - Fax. +33 (0)4 92 94 76 01 - [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

European Heart Agency: 29, Square de Meeus - 4th floor - B-1000 Brussels - Belgium - Tel. +32 (0)2 274 10 70  
SOCIETE EUROPEENNE DE CARDIOLOGIE Association loi 1901 - Déclaration du 08/04/1992 N° 1/10006 J.O. N° 18 du 29/04/1992 - SIREN 403 299 480  
Association immatriculée au registre des opérateurs de voyages n° IM006110075



## Δημοσίευση στο World Journal of Cardiology

World J Cardiol. Sep 26, 2021; 13(9): 514-525 Published online Sep 26, 2021

Chaveles I, Papazachou O, Shamari MA, Delis D, Ntalianis A, Panagopoulou N, Nanas S, Karatzanos E. Effects of exercise training on diastolic and systolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *World J Cardiol* 2021; 13(9): 514-525

[DOI: 10.4330/wjc.v13.i9.514]



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

**Telephone:** +1-925-3991568

**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

**Help Desk:** <https://www.f6publishing.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>





Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

World J Cardiol 2021 September 26; 13(9): 514-525

DOI: 10.4330/wjc.v13.i9.514

ISSN 1949-8462 (online)

ORIGINAL ARTICLE

Prospective Study

## Effects of exercise training on diastolic and systolic dysfunction in patients with chronic heart failure

Ioannis Chaveles, Ourania Papazachou, Manal al Shamari, Dimitrios Delis, Argirios Ntalianis, Niki Panagopoulou, Serafim Nanas, Eleftherios Karatzanos

**ORCID number:** Ioannis Chaveles 0000-0002-7998-9995; Ourania Papazachou 0000-0001-0002-0003; Manal al Shamari 0000-0002-0003-0004; Dimitrios Delis 0000-0003-3353-946X; Argirios Ntalianis 0000-0003-2778-5752; Niki Panagopoulou 0000-0001-7462-7736; Serafim Nanas 0000-0003-4666-4550; Eleftherios Karatzanos 0000-0002-6735-4183.

**Author contributions:** Chaveles I, Ntalianis A, Panagopoulou N, Shamari MA, and Delis D engaged in acquisition of data (echocardiographic measurements, cardiopulmonary exercise testing, and application of exercise rehabilitation program); Chaveles I and Karatzanos E contributed to the data analysis and results interpretation; Chaveles I and Papazachou O drafted the manuscript; Papazachou O, Nanas S and Karatzanos E critically revised the manuscript; All authors gave final approval.

**Institutional review board statement:** The study was approved by the Administration Board and the Ethics Committee of the 'Evangelismos' Hospital (Athens, Greece) (approval number: 43/28.03.2016).

**Clinical trial registration statement:** The clinical trial has been

**Ioannis Chaveles**, 1st Department of Cardiology - Clinical Ergospirometry, Exercise and Rehabilitation Laboratory, "Evangelismos" Hospital, Athens 10676, Greece

**Ourania Papazachou, Niki Panagopoulou**, Department of Cardiology, "Helena Venizelou" Hospital, Athens 10676, Greece

**Ourania Papazachou, Manal al Shamari, Dimitrios Delis, Niki Panagopoulou, Serafim Nanas, Eleftherios Karatzanos**, Clinical Ergospirometry, Exercise and Rehabilitation Laboratory, "Evangelismos" Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens 10676, Greece

**Argirios Ntalianis**, Heart Failure Unit, Department of Clinical Therapeutics, "Alexandra" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens 11528, Greece

**Corresponding author:** Eleftherios Karatzanos, PhD, Consultant Physician-Scientist, Instructor, Clinical Ergospirometry, Exercise and Rehabilitation Laboratory, "Evangelismos" Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, 45-47 Ypsilantou Str, Athens 10676, Greece. [lkaratzanos@gmail.com](mailto:lkaratzanos@gmail.com)

### Abstract

#### BACKGROUND

Chronic heart failure (CHF) is a complex syndrome characterized by a progressive reduction of the left ventricular (LV) contractility, low exercise tolerance, and increased mortality and morbidity. Diastolic dysfunction (DD) of the LV, is a keystone in the pathophysiology of CHF and plays a major role in the progression of most cardiac diseases. Also, it is well estimated that exercise training induces several beneficial effects on patients with CHF.

#### AIM

To evaluate the impact of a cardiac rehabilitation program on the DD and LV ejection fraction (EF) in patients with CHF.

#### METHODS

Thirty-two stable patients with CHF (age:  $56 \pm 10$  years, EF:  $32\% \pm 8\%$ , 88% men) participated in an exercise rehabilitation program. They were randomly assigned to aerobic exercise (AER) or combined aerobic and strength training (COM), based on age and peak oxygen uptake, as stratified randomization criteria. Before and



WJC | <https://www.wjgnet.com>

514

September 26, 2021 | Volume 13 | Issue 9 |

registered with ClinicalTrials.gov (NCT04916184).

**Informed consent statement:** All study participants provided written consent prior to study enrollment.

**Conflict-of-interest statement:** The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose.

**Data sharing statement:** There is no additional data available.

**CONSORT 2010 statement:** The authors have read the CONSORT 2010 Statement, and the manuscript was prepared and revised according to the CONSORT 2010 Statement.

**Open-Access:** This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

**Manuscript source:** Invited manuscript

**Specialty type:** Rehabilitation

**Country/Territory of origin:** Greece

**Peer-review report's scientific quality classification**

Grade A (Excellent): 0  
Grade B (Very good): 0  
Grade C (Good): C  
Grade D (Fair): 0  
Grade E (Poor): 0

**Received:** April 3, 2021

**Peer-review started:** April 3, 2021

**First decision:** May 13, 2021

**Revised:** May 26, 2021

**Accepted:** July 23, 2021

**Article in press:** July 23, 2021

**Published online:** September 26, 2021

after the program, they underwent a symptom-limited maximal cardiopulmonary exercise testing (CPET) and serial echocardiography evaluation to evaluate peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ), peak workload ( $W_{peak}$ ), DD grade, right ventricular systolic pressure (RVSP), and EF.

### RESULTS

The whole cohort improved  $VO_{2peak}$  and  $W_{peak}$  as well as DD grade ( $P < 0.05$ ). Overall, 9 patients (28.1%) improved DD grade, while 23 (71.9%) remained at the same DD grade; this was a significant difference, considering DD grade at baseline ( $P < 0.05$ ). In addition, the whole cohort improved RVSP and EF ( $P < 0.05$ ). Not any between-group differences were observed in the variables assessed ( $P > 0.05$ ).

### CONCLUSION

Exercise rehabilitation improves indices of diastolic and systolic dysfunction. Exercise protocol was not observed to affect outcomes. These results need to be further investigated in larger samples.

**Key Words:** Chronic heart failure; Cardiovascular effects; Cardiac rehabilitation; Aerobic exercise; Strength training; Diastolic dysfunction

©The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Core Tip:** In this study, the exercise training rehabilitation (aerobic exercise with/without strength training) effects on indices of diastolic and systolic cardiac function, were evaluated in stable chronic heart failure patients. Exercise training overall induced benefits on the diastolic dysfunction grade, the ejection fraction of the left ventricle, the right ventricular systolic pressure, as well as aerobic exercise capacity.

**Citation:** Chaveles I, Papazachou O, Shamari MA, Delis D, Ntalianis A, Panagopoulou N, Nanas S, Karatzanos E. Effects of exercise training on diastolic and systolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *World J Cardiol* 2021; 13(9): 514-525

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v13/i9/514.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.4330/wjc.v13.i9.514>

## INTRODUCTION

Chronic heart failure (CHF) is a multisystem syndrome, characterized by an abnormality of the cardiac structure or function, condition, which leads to failure of the heart to deliver oxygen at a rate commensurate with the requirements of the metabolizing tissues, despite normal filling pressures[1].

Left ventricular diastolic dysfunction plays an essential role in the pathophysiology of the CHF. The term "diastolic dysfunction" (DD) refers to abnormalities in right or/and left ventricular relaxation[2-5]. Although DD most frequently refers to the context of HF with preserved ejection fraction (EF), due to its central role in its pathophysiology, impaired diastolic function often coexists with systolic dysfunction. HF patients may not accomplish the necessary increase in diastolic relaxation to accommodate the preload increase[1]. Severity of exercise intolerance is associated with left ventricular filling pressure and so the strong relationship between diastolic abnormality and exercise limitation should be underlined[6-8]. It is in that context, that exercise training is currently being extensively evaluated for additional benefits, over the classical medication, in the treatment of DD in patients with CHF[9].

As mentioned before, in patients with CHF, the exercise capacity may be limited by the number of frequently coexisting factors such as decreased contractility, DD, chronotropic incompetence, oxygen metabolism, or skeletal muscle mass disorders. This importance of skeletal muscle dysfunction provides part of the rationale for the use of cardiac rehabilitation[10]. It is well established that exercise training improves functional capacity, quality of life, and clinical outcomes in patients with stable CHF [10,11]. Specifically, in patients with reduced EF, exercise is beneficial in total and HF-

P-Reviewer: Osailan A

S-Editor: Ma YJ

L-Editor: Filipodia

P-Editor: Wang LYT



related hospitalizations and relieves the symptoms of depression. Also, it decreases myocardial oxygen demands for the same level of external work performed, as demonstrated by the product of heart rate  $\times$  systolic blood pressure, reducing in that way the likelihood of myocardial ischemia[12,13]. In major Cardiology Society Guidelines, exercise training is recommended in all patients with New York Heart Association functional class II to III, no matter of the EF[14-16].

Finally, aerobic regimes have been a major component of exercise rehabilitation to improve cardiorespiratory fitness and disease symptoms[16]. As skeletal muscle abnormalities are an important limitation to exercise intolerance and muscular strength impacts patients' capacities to perform daily tasks, combined regimes of aerobic exercise (AER) and strength training have been employed to induce additional benefit[17,18]. However, there have not been any data on the effects of different regimes on diastolic dysfunction.

The main aim of this study was to evaluate the impact of a cardiac exercise rehabilitation program, on the DD and the EF of the LV in patients with CHF. A secondary aim was the comparison of an aerobic and combined regimes to explore any potential difference on these indices.

## MATERIALS AND METHODS

### *Study population and design of the study*

The study population consisted of 32 consecutive CHF patients. The demographic, anthropometric, and clinical characteristics of these patients at baseline are described in Table 1. The patients were referred to our hospital's laboratory by HF outpatient clinics, screened for inclusion/exclusion criteria and consented to attend a rehabilitation program and undergo related evaluations including echocardiography assessment. They randomly assigned to AER ( $n = 17$ ) or combined aerobic and strength training (COM,  $n = 15$ ). Randomization process, based on age (50 years as cut-off value) and peak oxygen uptake (16 mL/kg/min as cut-off value) as stratified randomization criteria, was made by a researcher not involved in the rest of the tasks, such as exercise sessions and pre/post evaluations. Before and after the program, they underwent a symptom-limited maximal cardiopulmonary exercise testing (CPET) and serial echocardiography assessment. The researchers performed these evaluations were blinded to participants' allocation.

CHF diagnosis was based on history forms, clinical evaluation, and laboratory testing. Patients were considered for inclusion in the study in case they were on stable systolic CHF, under optimal medication for at least 3 mo and had an EF value up to 49%. Exclusion criteria were severe valvulopathy, uncontrolled arterial hypertension, severe chronic obstructive pulmonary disease, severe peripheral angiopathy, neuromuscular diseases and contraindications for CPET. The patients were mainly treated with diuretics, b-blockers, aldosterone antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors or sacubitril/valsartan. There were not any changes in treatment regimen during the study.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Administration Board and the Ethics Committee of our Hospital. Informed consent was provided by the participants.

### *Exercise training program*

Participants attended supervised exercise sessions at the laboratory three times per week for 12 wk in the early afternoon hours. If any sessions were missed, the duration of the program was extended so that the 36 sessions were accomplished. AER and COM protocols have been previously described in detail[19]. In short, the AER group performed 31 min of interval training (4  $\times$  4-min at 80%  $VO_{2peak}$ -5  $\times$  3-min at 50%  $VO_{2peak}$ ) on a cycle ergometer (Ironman M3 Cycle) followed by balance and coordination exercises. The COM group performed 31 min of AER (in the same way as the AER group) followed by 14 min of strength training (2-3 sets, 10-12 repetitions, 60%-75% of 1 repetition maximum test-knee extension, knee flexion, chest press). Both regimes were of the same total duration.

### *Cardiopulmonary exercise testing*

Participants underwent a ramp incremental CPET on an electromagnetically braked cycle ergometer (Ergoline 800; Sensor Medics, Anaheim, CA, United States), before and after completion of the program. Individualized workload increments were estimated according to the equation of Hansen *et al*[20]. Gas exchange was measured



**Table 1** Demographic, anthropometric, and clinical characteristics of all chronic heart failure patients at the beginning of the study

Patients, n	32
Age <sup>1</sup> , yr	56 ± 10
Gender (Males/Females)	30/2
Height <sup>1</sup> , cm	178 ± 8
Body mass <sup>1</sup> , kg	93 ± 25
BMI <sup>1</sup> , kg/m <sup>2</sup>	29 ± 6
NYHA class (I/II/III)	3/21/ 8
LVEF <sup>1</sup> , %	32 ± 8
VO <sub>2peak</sub> <sup>1</sup> , mL/kg/min	19.4 ± 4.5
Etiology of CHF, n	
Ischemic/Dilated/Other cardiomyopathy	20 / 10 / 2

<sup>1</sup>Values are mean ± SD.

BMI: Body mass index; CHF: Chronic heart failure; LVEF: Ejection fraction of the left ventricle; NYHA: New York Heart Association; VO<sub>2peak</sub>: Peak oxygen uptake.

with the patient breathing through a low resistance valve, with the nose clamped, using an ergospirometry system (Vmax229D; Sensor Medics) calibrated with a known gas mixture before each test. Respiratory indicators (breath-by-breath oxygen uptake [VO<sub>2</sub>], carbon dioxide output [VCO<sub>2</sub>] and ventilation [V<sub>E</sub>]) were measured. Peripheral O<sub>2</sub> saturation was monitored continuously by pulse oximetry. Heart rate and rhythm were monitored by a MAX 1, 12-lead electrocardiographic system (Marquette Electronics, Milwaukee, WI, United States) and blood pressure was measured every 2 min with a mercury sphygmomanometer. All patients were verbally encouraged to exercise to intolerable leg fatigue or dyspnea. CPET variables employed in the study were VO<sub>2peak</sub> and peak workload (W<sub>peak</sub>). VO<sub>2peak</sub> was determined as the average value of VO<sub>2</sub> data measured at the final 20-s period of the exercise phase, and W<sub>peak</sub> as the corresponding work rate[20].

#### **Echocardiographic measurements**

Detailed echocardiography assessment was performed in all patients. A Philips E 33 Doppler analyzer equipped with tissue Doppler imaging (TDI) was used. The period between echocardiography assessment and cardiopulmonary exercise testing was less than 2 wk. Each patient was examined, according to the guidelines of the European Society of Echocardiography (2016 update[21]), in the left lateral and supine position. The EF was calculated using the modified Simpson method from apical two- and four-chambers view (2D and 4D). Analysis of pulsed Doppler mitral flow velocity was attained, and three consecutive cardiac cycles were analyzed and averaged for each patient. Transmitral inflow velocities (E, A, deceleration time of E [DTe] and E/A ratio) were assessed by pulsed-wave Doppler, with the sample volume placed between the mitral leaflet tips in the apical four-chamber view during diastole. When from the Echo-TDI the septal e' was less than 8 and the lateral e' less than 10, the Echo-Doppler transmitral flow was examined. Based on this, three grades of diastolic dysfunction (DD) are described: Grade I (impaired relaxation) is characterized by E/A ratio less than 0.8 and DTe more than 200 ms. Grade II (pseudonormal) is characterized by elevated left atrial pressures. The E/A ratio is 0.8–2 and the DTe is more than 200 ms. Grade III (restrictive pattern), is characterized by a marked decrease in left ventricular compliance (E/A ratio more than 2, DTe less than 160 ms[15]). Another grade, grade 0, refers to normal diastolic function. The E/A ratio was considered as normal if it was 0.78–1.78 and the DTe 150–200 ms. Valsalva maneuver was used to discriminate pseudo normal from true normal pattern. From the apical four-chamber view, a 10 mm<sup>3</sup> sample volume was placed at the septal and lateral mitral annulus, and spectral TDI was recorded, calculating septal e', lateral e' and the mean value (E'). Left atrial volume was measured at end-systole and it was normalized to body surface area (LAVI, mL/m<sup>2</sup>). Finally, the right ventricular systolic pressure (RVSP) was calculated using the Bernoulli equation  $RVSP = 4(V)^2$  of peak tricuspid regurgitation velocity (V).

**Statistical analyses**

Continuous variables were tested for normality of distribution with Shapiro-Wilk test. Within-group differences were assessed with paired sample Student *t*-test or Wilcoxon signed-rank test, based on normality of distribution. Chi-square test was employed to check for between-group differences on categorical variables. Between-group differences of ordinal variables were assessed with Mann-Whitney *U* test. McNemar-Bowker test was also used to check for differences on diastolic dysfunction grade before and after exercise intervention. Time by group interactions were assessed with factorial 2 × 2 analysis of variance. Correlations between variables were tested with Pearson or Spearman coefficient. Continuous variables were presented as mean ± SD. Level of statistical significance *P* was set at 0.05. Statistical computations were made with IBM SPSS 26 statistics.

**RESULTS**

The whole cohort improved indices of AER capacity, namely  $VO_{2peak}$  (from  $19.4 \pm 4.5$  to  $21.3 \pm 6.0$  mL/kg/min,  $P = 0.03$ ) and  $W_{peak}$  (from  $109 \pm 39$  to  $130 \pm 43$  watts,  $P < 0.01$ ).

The whole group improved DD, as assessed with grades. Before the exercise program, the number of patients categorized as grade -0, -I, -II, or -III were 1 (3.1%), 18 (56.3%), 10 (31.2%), 3 (9.4%) respectively. After the program, the respective patients were 4 (12.5%), 21 (65.6%), 6 (18.8%), 1 (3.1%). A significant difference was found between total pre- and post-values ( $P = 0.01$ ) (Figure 1A). That was also the case when analysis was performed based on change of DD grade ( $P = 0.06$ ) (Figure 1B). Overall, 9 patients (28.1%) improved DD grade, while 23 ones (71.9%) remained at the same DD grade; this was a significant difference, considering DD grade at baseline ( $P < 0.01$ ) (Figure 1C). In addition,  $VO_{2peak}$  tended to improve more in patients that also improved grade ( $P = 0.09$ ), while  $W_{peak}$  was improved more in these patients ( $P = 0.04$ ) (Figure 2).

The whole sample did not improve any of the other DD variables examined individually. These were E/A ratio (from  $1.00 \pm 0.64$  to  $0.88 \pm 0.35$ ,  $P = 0.27$ ), LAVI (from  $38.70 \pm 13.74$  to  $38.44 \pm 17.03$  mL/m<sup>2</sup>,  $P = 0.14$ ), E' (from  $7.74 \pm 2.31$  to  $7.55 \pm 1.85$  cm/s,  $P = 0.62$ ), E/E' ratio (from  $9.15 \pm 3.41$  to  $8.48 \pm 3.45$ ,  $P = 0.15$ ), and DTe (from  $213.34 \pm 41.60$  to  $212.38 \pm 32.99$  m/s,  $P = 0.59$ ). In addition, the whole cohort improved RVSP (from  $28.92 \pm 7.75$  to  $27.75 \pm 6.46$  mmHg,  $P = 0.05$ ) and EF (from  $32\% \pm 8\%$  to  $36\% \pm 8\%$ ,  $P < 0.01$ ), after completion of the exercise rehabilitation program.

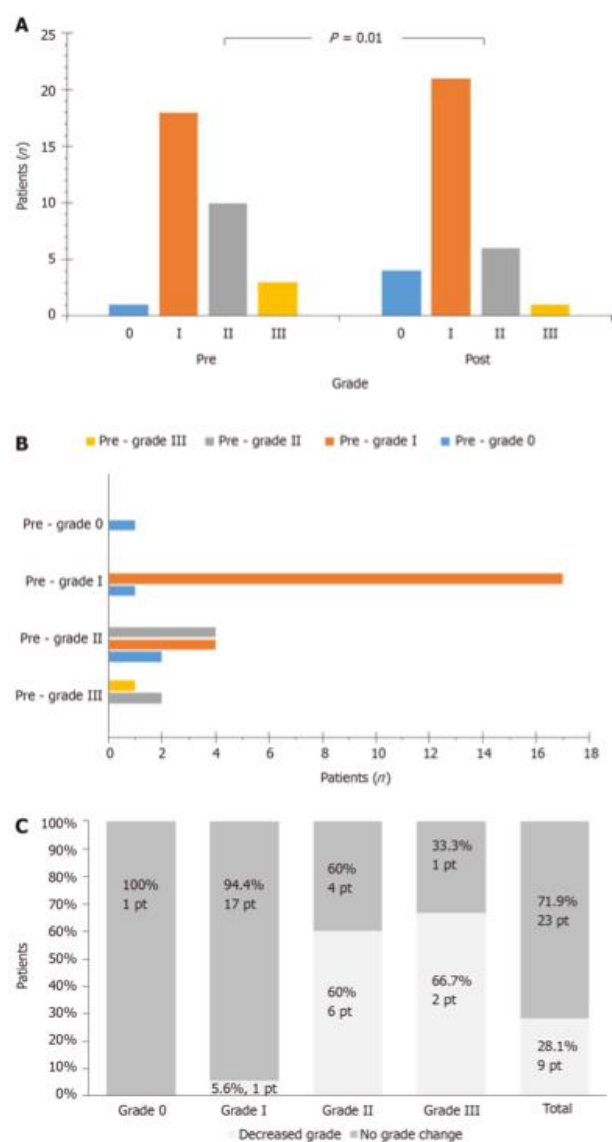
Pre- and post-values of the variables examined in relation to AER and COM groups comparison are presented in Table 2. The AER group improved DD grades ( $P = 0.02$ ) and tended to improve LAVI ( $P = 0.10$ ). The COM group improved RVSP ( $P = 0.01$ ) and tended to improve grades ( $P = 0.10$ ). Both groups improved EF ( $P < 0.01$ ). Not any between-group differences were observed in the variables observed ( $P > 0.05$ ).

**DISCUSSION**

The exercise rehabilitation effects on parameters of diastolic and systolic dysfunction were explored among CHF patients in this study. Exercise training overall beneficially affected DD stage, RVSP, EF of the left ventricle and AER capacity. Not any differences between the aerobic and combined group were observed.

HF is currently considered a pathophysiological syndrome of multifactorial origin and not just a disease. DD is a common characteristic of the HF patients[22]. Hamlin *et al*[4] showed that CHF patients present with reduced ability to augment the diastolic relaxation, accountable for the inability to accommodate the increase in estimated preload during exercise, resulting in turn in higher filling pressure. Also, HF patients have generally shorter diastolic periods, situation that lead to inability of the myocardium to relax and accept the large volume of blood[23]. The inability to perform exercise without discomfort may be one of the first symptoms experienced by patients with HF and is often the principal reason for seeking medical care[14,24]. Therefore, exercise intolerance is inextricably linked to the diagnosis of HF. Exercise training has been an important means of rehabilitation, with a class IA recommendation on the improvement of functional capacity and symptoms[16]. In line with previous studies[17,25], indices of aerobic capacity as assessed with peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) and workload ( $W_{peak}$ ) were also improved in this study. A significant improvement in the DD grades was found in this study. Other diastolic indices, such as E/E', were not found to improve, which may be related to the small sample size.

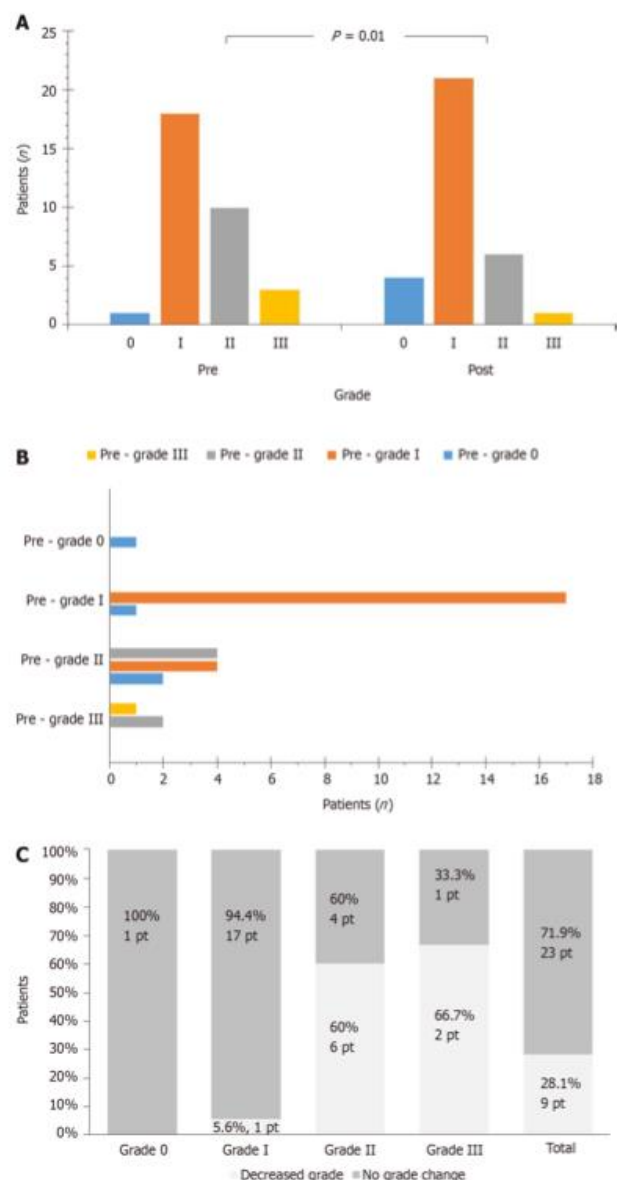
Chaveles I *et al.* Effects of exercise training on CHF



**Figure 1** Changes in diastolic dysfunction grades. A: Pre- and post-number of grade-0, -I, -II, -III patients ( $P = 0.01$ , as assessed with Wilcoxon signed-rank test); B: Patients' distribution according to pre- and post-level of grade ( $P = -0.06$ , as analyzed with McNemar-Bowker test); C: Number of patients that decreased grade or remained at the same grade in relation to baseline grade ( $P < 0.01$ , as assessed with  $\chi^2$  test).

vascular endothelium[19], muscle strength and aerobic improvement of CHF patients than AER alone[17,18,41]. Interestingly, in a CHF study that employed a combined exercise protocol *vs* control, ventricular stroke volume and left ventricular diastolic indices were improved[28]. The effects of different exercise regimes on the diastolic dysfunction need to be further investigated.

Chaveles I *et al.* Effects of exercise training on CHF



**Figure 1** Changes in diastolic dysfunction grades. A: Pre- and post-number of grade-0, -I, -II, -III patients ( $P = 0.01$ , as assessed with Wilcoxon signed-rank test); B: Patients' distribution according to pre- and post-level of grade ( $P = -0.06$ , as analyzed with McNemar-Bowker test); C: Number of patients that decreased grade or remained at the same grade in relation to baseline grade ( $P < 0.01$ , as assessed with  $\chi^2$  test).

vascular endothelium[19], muscle strength and aerobic improvement of CHF patients than AER alone[17,18,41]. Interestingly, in a CHF study that employed a combined exercise protocol *vs* control, ventricular stroke volume and left ventricular diastolic indices were improved[28]. The effects of different exercise regimes on the diastolic dysfunction need to be further investigated.

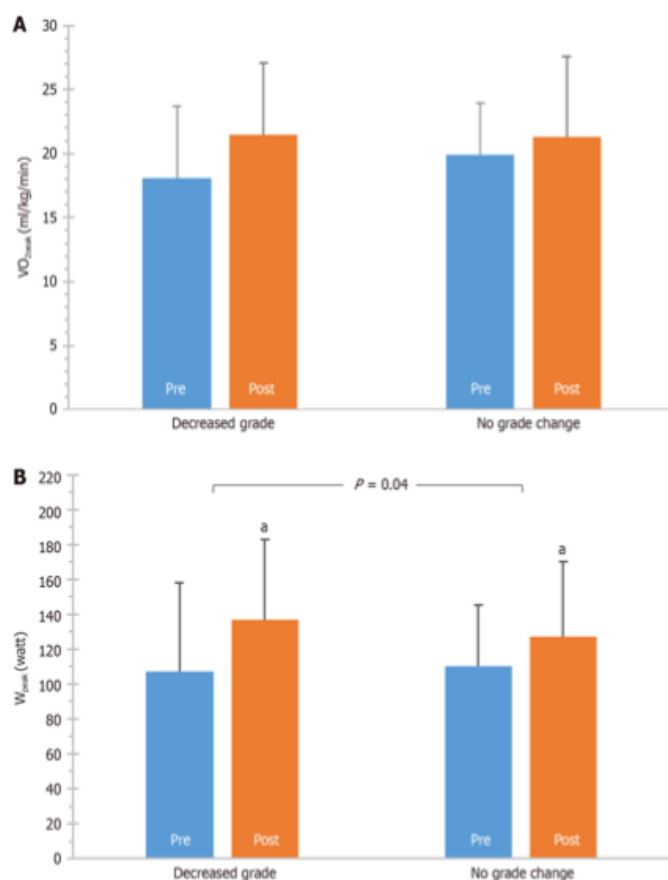


Figure 2 Values of VO<sub>2max</sub>(A) and W<sub>peak</sub>(B) before and after the program for the groups of patients according to DD grade alteration i.e. "decreased grade" vs "no grade change". \**P* < 0.05, significant within-group difference.

This study had some limitations. First, there is no single non-invasive measure that quantifies the LV diastolic function. Instead, a number of indices are utilized, and current recommendations use a combination of conventional and TDI parameters to determine the diastolic function of the LV[21]. In our study, there was a statistically significant improvement on the DD grades, but other parameters, such as E/A and E/E', were not found to improve. This may be related to the method used to determine the diastolic stage and the sample size. In fact, some results were underpowered to reach definite conclusion. Also, LV diastolic filling patterns as evaluated with transmitral Echo-Doppler are influenced by a variety of factors including valvular insufficiency, myocardium viscoelastic properties, ventricular compliance and loading conditions[21]. However, all patients were under constant medication during the study and all of them had mild degree of mitral regurgitation. Finally, considering that the exercise benefits on CHF have already been well documented, a control group was not employed, and patients randomized in two groups, AER and COM, to explore any potential differences on the diastolic dysfunction.

## CONCLUSION

In conclusion, DD plays an essential role in the pathophysiology of the HF syndrome and interventions that improve it can be beneficial in terms of symptoms and outcome. In this study, the effects of an exercise training rehabilitation program (AER with/

Chaveles I *et al.* Effects of exercise training on CHF

without strength training), were evaluated on the indices of diastolic and systolic cardiac function, in stable CHF patients. Exercise training overall induced benefits on the DD as assessed with grades, the EF of the LV, the RVSP and the AER capacity. The exercise protocol was not observed to affect outcomes.

## ARTICLE HIGHLIGHTS

### Research background

Diastolic dysfunction (DD) of the left ventricular (LV) is a keystone in the pathophysiology of chronic heart failure (CHF). Exercise training in general induces several beneficial effects in CHF patients, including functional capacity, quality of life and clinical outcomes. In this study, the impact of a rehabilitation program on the DD and the ejection fraction (EF) of the LV is evaluated in patients with CHF and EF < 50%.

### Research motivation

Exercise training induces several beneficial effects on CHF patients. However, the effects of exercise training on diastolic DD have not been adequately studied. This is also the case for the effects of different exercise regimes on DD.

### Research objectives

The main aim of the study was to evaluate the impact of a cardiac exercise rehabilitation program, on the DD and the ejection fraction (EF) of the LV in patients with CHF. A secondary aim was the comparison of an aerobic and combined regimes to explore any potential difference on these indices.

### Research methods

In this randomized clinical trial study, 32 patients with CHF were screened for inclusion/exclusion criteria and consented to attend a rehabilitation program and undergo related evaluations. They randomly assigned to aerobic exercise (AER) or combined aerobic and strength training, by a researcher not involved in the rest of the tasks. Before and after the program, they underwent a symptom-limited maximal cardiopulmonary exercise testing (CPET) and serial echocardiography assessment. The researchers performed these evaluations were blinded to participants' allocation.

### Research results

Exercise training overall beneficially affected DD grade, right ventricular systolic pressure (RVSP), EF of the LV and AER capacity. No differences between the aerobic and combined group were observed.

### Research conclusions

In this study, the effects of an exercise training rehabilitation program (AER with/without strength training) were evaluated on the indices of diastolic and systolic cardiac function, in stable CHF patients. Exercise training overall induced benefits on the DD as assessed with grades, the EF of the LV, the RVSP and the AER capacity. The exercise protocol was not observed to affect outcomes.

### Research perspectives

Future research is warranted to further explore the effects of different exercise training regimes on diastolic dysfunction.

## REFERENCES

- 1 **Piepoli MF**, Guazzi M, Boriani G, Ciccoira M, Corrà U, Dalla Libera L, Emdin M, Mele D, Passino C, Vescevo G, Vigorito C, Villani GQ, Agostoni P; Working Group 'Exercise Physiology, Sport Cardiology and Cardiac Rehabilitation', Italian Society of Cardiology. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; **17**: 637-642 [PMID: 21268774 DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283361dc5]
- 2 **Yu CM**, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; **105**: 1195-1201 [PMID: 11889013 DOI: 10.1161/hc1002.105185]
- 3 **Zile MR**, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I:



Chaveles I et al. Effects of exercise training on CHF

- Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; **29**: 277-314 [PMID: 27037982 DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011]
- 22 **Brubaker PH**, Peter H. Exercise therapy for the failing heart harmful or helpful? *ACSM Health Fit J* 2010; **14**: 9-15 [DOI: 10.1249/FIT.0b013e3181c539]
- 23 **Lisaukas JB**, Singh J, Bowman AW, Kovács SJ. Chamber properties from transmitral flow: prediction of average and passive left ventricular diastolic stiffness. *J Appl Physiol (1985)* 2001; **91**: 154-162 [PMID: 11408426 DOI: 10.1152/jappl.2001.91.1.154]
- 24 **Myers J**, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail* 2006; **12**: 439-445 [PMID: 16911910 DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.04.004]
- 25 **Lewinter C**, Doherty P, Gale CP, Crouch S, Stirk L, Lewin RJ, LeWinter MM, Ades PA, Køber L, Bland JM. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials between 1999 and 2013. *Eur J Prev Cardiol* 2015; **22**: 1504-1512 [PMID: 25398703 DOI: 10.1177/2047487314559853]
- 26 **Belardinelli R**, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 1996; **132**: 61-70 [PMID: 8701877 DOI: 10.1016/s0002-8703(96)90391-9]
- 27 **Belardinelli R**, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; **99**: 1173-1182 [PMID: 10069785 DOI: 10.1161/01.cir.99.9.1173]
- 28 **Malfatto G**, Branzi G, Osculati G, Valli P, Cuoccio P, Ciambellotti F, Parati G, Facchini M. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009; **15**: 327-333 [PMID: 19398081 DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.10.032]
- 29 **Wisloff U**, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, Tjønnå AE, Helgerud J, Skjærøe T, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen Ø, Skjaerpe T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training vs moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; **115**: 3086-3094 [PMID: 17548726 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041]
- 30 **Pearson MJ**, Mungovan SF, Smart NA. Effect of exercise on diastolic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2017; **22**: 229-242 [PMID: 28229273 DOI: 10.1007/s10741-017-9600-0]
- 31 **Mehani SH**. Correlation between changes in diastolic dysfunction and health-related quality of life after cardiac rehabilitation program in dilated cardiomyopathy. *J Adv Res* 2013; **4**: 189-200 [PMID: 25685417 DOI: 10.1016/j.jare.2012.06.002]
- 32 **Mehani SHM**, Abdeen HAA. Cardiopulmonary rehabilitation program impact on prognostic markers in selected patients with resting and exercise-induced ventilatory inefficiency: a clinical trial. *J Phys Ther Sci* 2017; **29**: 1803-1810 [PMID: 29184292 DOI: 10.1589/jpts.29.1803]
- 33 **Lazzaroni D**, Gaibazzi N, Bini M, Bussolati G, Camaiera U, Cassi R, Geroldi S, Ugolotti PT, Brambilla L, Brambilla V, Castiglioni P, Coruzzi P. Prognostic value of new left atrial volume index severity partition cutoffs after cardiac rehabilitation program in patients undergoing cardiac surgery. *Cardiovasc Ultrasound* 2016; **14**: 35 [PMID: 27552988 DOI: 10.1186/s12947-016-0077-0]
- 34 **Edelmann F**, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S, Herrmann-Lingen C, Löffler M, Hasenfuss G, Halle M, Pieske B. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 1780-1791 [PMID: 21996391 DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.054]
- 35 **Palau P**, Dominguez E, Núñez E, Schmid JP, Vergara P, Ramón JM, Mascarell B, Sanchis J, Chorro FJ, Núñez J. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2014; **21**: 1465-1473 [PMID: 23864363 DOI: 10.1177/2047487313498832]
- 36 **Sandri M**, Kozarek I, Adams V, Mangner N, Höllriegel R, Erbs S, Linke A, Möbius-Winkler S, Thiery J, Kratzsch J, Teupser D, Mende M, Hambrecht R, Schuler G, Gielen S. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: the Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study. *Eur Heart J* 2012; **33**: 1758-1768 [PMID: 22267243 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr469]
- 37 **Tucker WJ**, Beaudry RI, Liang Y, Clark AM, Tomczak CR, Nelson MD, Ellingsen O, Haykowsky MJ. Meta-analysis of Exercise Training on Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A 10-year Update. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; **62**: 163-171 [PMID: 30227187 DOI: 10.1016/j.pcad.2018.08.006]
- 38 **Levy WC**, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 1993; **88**: 116-126 [PMID: 8319324 DOI: 10.1161/01.cir.88.1.116]
- 39 **Hambrecht R**, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigl C, Hilbrich L, Adams V, Riede U, Schuler G. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 1067-1073 [PMID:

Chaveles I *et al.* Effects of exercise training on CHF

9120161 DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00015-6]

- 40 **Meyer K**, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Beneke R, Lehmann M, Roskamm H. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc* 1997; **29**: 306-312 [PMID: 9139168 DOI: 10.1097/00005768-199703000-00004]
- 41 **Karatzanos L**, Dimopoulos S, Tasoulis A. The addition of strength training to high-intensity interval exercise training in chronic heart failure patients. Proc 16th Congress of the European College of Sports Medicine, 259, Liverpool, 2011

