



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Κλινική Εργοσπιρομετρία, Άσκηση, Αποκατάσταση και
Προηγμένη Τεχνολογία»

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ
ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΗΣ
ΜΑΡΙΑΝΝΑΣ ΑΓΓΕΛΟΥ
ΑΜ:20190545

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1^ο: Ελευθέριος Καρατζάνος, Εργοφυσιολόγος-Κλινικός Εργοφυσιολόγος, MSc PhD, Επιβλέπων Καθηγητής

2^ο: Σεραφείμ Νανάς, Καθηγητής Παθολογίας-Εντατικής Θεραπείας, MSc PhD, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

3^ο: Ουρανία Παπαζάχου, Καρδιολόγος, MSc PhD, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2021

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα προγράμματα άσκησης φαίνεται να έχουν θετική επίδραση τόσο σε ογκολογικούς ασθενείς όσο και σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο υπάρχει ένα βιβλιογραφικό κενό σε σχέση με το κατά πόσο η άσκηση είναι κατάλληλη και ευεργετική για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή αμυλοείδωση. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση και η ασφάλεια ενός προγράμματος άσκησης και αποκατάστασης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή αμυλοείδωση.

Σχεδιασμός και μεθοδολογία: Η εργασία αποτελεί μια μελέτη ανάλυσης περιπτώσεων δύο ασθενών γυναικών, Α και Β, με καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή αμυλοείδωση, 61 και 66 ετών, με κλάσμα εξώθησης 45% και 35%, σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και κλινικά σταθερών. Το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε ήταν ένας συνδυασμός αερόβιας άσκησης (20'-30' σε κυκλοεργόμετρο) με μυϊκή ενδυνάμωση (2-3 σετ, 10-12 επαναλήψεις, για μυϊκές ομάδες του θώρακα και των άνω άκρων, και των τετρακεφάλων και οπισθίων μηριαίων, 3 φορές/εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Πριν και μετά το πρόγραμμα, πραγματοποιήθηκε μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, μετρήσεις δύναμης και συμπληρώθηκε ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής. Πριν και μετά την πρώτη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης αξιολογήθηκε η μικροκυκλοφορία με την μέθοδο NIRS.

Αποτελέσματα: Για την ασθενή Α οι τιμές πριν/μετά το πρόγραμμα διαμορφώθηκαν ως εξής: ποιότητα ζωής: 67/15, δύναμη τετρακεφάλου: 35/42 kg, δύναμη θώρακα: 20/25 kg, μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου: 19,6/20,1 mL/kg/min και 1,47/1,51 L/min, αναερόβιος ουδός: 12,5/11,0 mL/kg/min, μέγιστο έργο: 80/100 W, ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου: 15,17/12,26, ρυθμός επαναιμάτωσης: 6,03/3,74. Για την ασθενή Β οι τιμές πριν/μετά την παρέμβαση ήταν: ποιότητα ζωής: 50/21, δύναμη τετρακεφάλου: 15/18 kg, δύναμη θώρακα: 20/22 kg, μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου: 13,5/14,6 mL/kg/min και 0,74/0,79 L/min, αναερόβιος ουδός: 9,3/8,9 mL/kg/min, μέγιστο έργο: 35/45 W, ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου: 16,78/12,77, ρυθμός επαναιμάτωσης: 3,79/1,89. Κατά την άσκηση, δεν παρατηρήθηκαν συμβάματα.

Συμπεράσματα: Ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση και καρδιακή ανεπάρκεια μπορούν να παρακολουθήσουν προγράμματα άσκησης με ασφάλεια και να ωφεληθούν στην λειτουργική τους κατάσταση και την ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα αυτά απαιτούν διερεύνηση με τυχαιοποιημένες μελέτες.

Abstract

Background: Exercise programs appear to have a positive effect on both oncology patients and patients with chronic heart failure. However, there is a gap in scientific literature regarding whether exercise is appropriate and beneficial for patients with heart failure and cardiac amyloidosis. The aim of this study was to investigate the effect and safety of an exercise and rehabilitation program in patients with heart failure and cardiac amyloidosis.

Design and Methods: This is a case study of two female patients, A and B, with heart failure and cardiac amyloidosis, 61 and 66 years old, with ejection fraction 45% and 35%, on optimal medication and clinically stable. The protocol followed, was a combination of aerobic exercise (20'-30' on a cycle ergometer) with muscle strengthening (2-3 sets, 10-12 repetitions, for muscle groups of the chest and upper limbs, and quadriceps and posterior thighs, 3 times/week for 12 weeks. Before and after the program, a maximal cardiopulmonary exercise testing, strength measurements, and a quality of life questionnaire were completed. Microcirculation was assessed using the NIRS method before and after the first maximal cardiopulmonary exercise testing.

Results: For patient A the pre/post-program values were as follows: quality of life: 67/15, quadriceps strength: 35/42 kg, chest strength: 20/25 kg, maximal oxygen uptake: 19,6/20,1 mL/kg/min and 1,47/1,51 L/min, anaerobic threshold: 12,5/11,0 mL/kg/min, maximal workload: 80/100 W, occlusion slope: 15,17/12,26, recovery slope: 6,03/3,74. For patient B the pre/post-intervention values were: quality of life: 50/21, quadriceps strength: 15/18 kg, chest strength: 20/22 kg, maximal oxygen uptake: 13,5/14,6 mL/kg/min and 0,74/0,79 L/min, anaerobic threshold: 9,3/8,9 mL/kg/min, maximal workload: 35/45 W, occlusion slope: 16,78/12,77, recovery slope: 3,79/1,89. During exercise, no events were observed.

Conclusions: Patients with cardiac amyloidosis and heart failure can safely follow exercise programs and improve their functional status and quality of life. These results require investigation with randomized trials.

Περιεχόμενα

Περίληψη	1
Abstract.....	2
Περιεχόμενα	3
Κατάλογος Πινάκων/Γραφημάτων.....	4
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1.1 Εισαγωγή	6
1.2 Ορισμός και συνέπειες της Καρδιακής Αμυλοείδωσης	7
1.3 Καρδιακή Ανεπάρκεια και Άσκηση	10
1.4 Καρδιοογκολογία και Άσκηση	13
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
2. Μεθοδολογία Έρευνας	17
2.1 Σκοπός	17
2.2 Υπόθεση.....	17
2.3 Πληθυσμός Μελέτης	18
2.4 Μέθοδοι	18
2.5 Ηθική και Δεοντολογία	21
2.6 Αποτελέσματα	21
2.6.1 Καρδιοαναπνευστικοί Παράμετροι	22
2.6.2 Αξιολόγηση Δύναμης	28
2.6.3 Τεστ υπομέγιστης δύναμης (εκφρασμένο σε επαναλήψεις).....	29
2.6.4 Ποιότητα ζωής	30
2.6.5 Μικροκυκλοφορία	32
2.7 Συζήτηση	33
2.8 Συμπεράσματα.....	34
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	35

Κατάλογος Πινάκων/Γραφημάτων

Πίνακας 1. Δημογραφικά-Σωματομετρικά στοιχεία/Τύπος Πάθησης/Φαρμακευτική Αγωγή.. 22

Γράφημα 1: VO ₂ peak σε ml/kg/min πριν/μετά την παρέμβαση	22
Γράφημα 2. VO ₂ peak σε L/min πριν/μετά την παρέμβαση.....	23
Γράφημα 3. VO ₂ peak% του προβλεπόμενου σε ml/kg/min πριν/μετά την παρέμβαση	23
Γράφημα 4. VO ₂ peak% του προβλεπόμενου σε L/min πριν/μετά την παρέμβαση	24
Γράφημα 5. Πνευμονικός αερισμός πριν/μετά την παρέμβαση.....	24
Γράφημα 6. Κλίση VE/VCO ₂ πριν/μετά την παρέμβαση	25
Γράφημα 7. Αναερόβιος ουδός πριν/μετά την παρέμβαση.....	25
Γράφημα 8. Μέγιστο έργο πριν/μετά την παρέμβαση	26
Γράφημα 9. Πηλίκο ανταλλαγής αερίων πριν/μετά την παρέμβαση	26
Γράφημα 10. Ανάκαμψη καρδιακής συχνότητας στο πρώτο λεπτό πριν/μετά την παρέμβαση	27
Γράφημα 11. Μέγιστη καρδιακή συχνότητα πριν/μετά την παρέμβαση	27
Γράφημα 12. Κλίση VO ₂ /t-slope πριν/μετά την παρέμβαση.....	28
Γράφημα 13. Δύναμη τετρακεφάλου πριν/μετά την παρέμβαση.....	28
Γράφημα 14. Δύναμη θώρακα πριν/μετά την παρέμβαση	29
Γράφημα 15. Επαναλήψεις σε στατικό μηχάνημα εκγύμνασης τετρακεφάλου πριν/μετά την παρέμβαση.....	29
Γράφημα 16. Επαναλήψεις σε στατικό μηχάνημα εκγύμνασης θώρακα πριν/μετά την παρέμβαση.....	30
Γράφημα 17. Φυσική ευεξία πριν/μετά την παρέμβαση	30
Γράφημα 18. Συναισθηματική ευεξία πριν/μετά την παρέμβαση.....	31
Γράφημα 19. Συνολικό σκορ ποιότητας ζωής πριν/μετά την παρέμβαση	31
Γράφημα 20. Ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου πριν/μετά την αρχική CPET σε απόλυτες τιμές	32
Γράφημα 21. Ρυθμός επαναιμάτωσης πριν/μετά την αρχική CPET	32

Συνομογραφίες & Ακρωνύμια

CA	Καρδιακή Αμυλοείδωση
VO ₂ peak	Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου
VE/VCO ₂	Κλίση αναπνευστικού ισοδυνάμου CO ₂
CHF	Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

CRF	Καρδιαναπνευστική ικανότητα
QoL	Ποιότητα ζωής
CPET	Μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης
1 RM	1 μέγιστη επανάληψη (kg)
VO ₂ AT	Αναερόβιος ουδός
VO ₂ /t-slope	Κλίση μείωσης της πρόσληψης O ₂ κατά το 1ο λεπτό της ανάκαμψης
NIRS	Έγγυς του υπερύθρου φασματοσκοπία
HNME	Ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός
Occlusion Slope	Ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου
Recovery Slope	Ρυθμός επαναιμάτωσης
VE	Αερισμός
W	Μέγιστο έργο
RER	Πηλίκο ανταλλαγής αερίων
HRmax	Μέγιστη καρδιακή συχνότητα
HRR	Ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας στο πρώτο λεπτό

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Εισαγωγή

Οι αμυλοειδώσεις αντιπροσωπεύουν μια ομάδα συστημικών ασθενειών, η οποία χαρακτηρίζεται από εξωκυτταρική εναπόθεση πρωτεϊνούχου ουσίας σε ένα ή περισσότερα όργανα. Σε αυτά τα όργανα μπορεί να περιλαμβάνεται και η καρδιά. Από τους συνηθέστερους περιορισμούς που βιώνουν τα άτομα με καρδιακή αμυλοείδωση (CA), είναι η χαμηλή ικανότητα για άσκηση και η συνολική μείωση της ποιότητας ζωής (QoL). Υπάρχουν αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία τόσο για μειωμένη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO_{2peak}) όσο και για αυξημένη κλίση αναπνευστικού ισοδυνάμου CO_2 (VE/VCO_2), δείκτες οι οποίοι εκτός από δυσχέρεια στην άσκηση συνδέονται και με αυξημένη θνησιμότητα [1,2,3].

Συνέπεια της καρδιακής αμυλοείδωσης είναι συχνά και η καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) [4,5,6]. Σε ασθενείς με CHF εφαρμόστηκαν πρωτόκολλα άσκησης [7,8,9,10,11,12,13,14,15,16] τα οποία βελτίωσαν παραμέτρους όπως η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, η ικανότητα άσκησης [17,18,19] αλλά και τα συμπτώματα κατάθλιψης [20]. Εκτός από την μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (CPET) πολύτιμες πληροφορίες σε σχέση με την CHF προκύπτουν και από την εγγύς του υπερύθρου φασματοσκοπία (NIRS). Από την καρδιοογκολογία υπάρχουν επίσης πολλές ενδείξεις για την χρήση της άσκησης σαν μέσο καρδιακής αποκατάστασης. Η άσκηση έχει βρεθεί ότι αυξάνει σημαντικά την VO_{2peak} και συνεπώς την καρδιοαναπνευστική ικανότητα (CRF) η οποία ακολούθως, βελτιώνει το προσδόκιμο και την QoL των ογκολογικών ασθενών [21,22].

Σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει και η αποκατάσταση καρδιοογκολογίας (CORE) [23]. Ωστόσο ενώ υπάρχει πληθώρα δεδομένων για την άσκηση στην καρδιοογκολογία και στην CHF, υφίσταται ένα μεγάλο βιβλιογραφικό κενό σε σχέση με την άσκηση σε ασθενείς με CHF και CA. Ενώ έχουν μελετηθεί παράγοντες σχετικά με την περιορισμένη ικανότητα για άσκηση και την χαμηλή QoL λόγω της αμυλοείδωσης [1,2,3,24] και ταυτόχρονα για τα

πολλαπλά οφέλη της άσκησης σε καρδιοογκολογικούς ασθενείς και ασθενείς με CHF , δεν υπάρχουν μελέτες μέχρι σήμερα, που να εξετάζουν συγκεκριμένα την περίπτωση της εφαρμογής πρωτοκόλλου άσκησης σε ασθενείς με CHF και CA. Σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση και η ασφάλεια ενός προγράμματος άσκησης και αποκατάστασης σε ασθενείς με CHF και CA. Υπόθεση για την διεξαγωγή της μελέτης αυτής ήταν ότι η άσκηση είναι ασφαλής και έχει θετική επίδραση στους προαναφερθέντες ασθενείς.

1.2 Ορισμός και συνέπειες της Καρδιακής Αμυλοείδωσης

Οι πιο συνηθισμένες μορφές αμυλοείδωσης που σχετίζονται με την καρδιά είναι η πρωτογενής συστηματική αμυλοείδωση (amyloid light chain, AL) και η αμυλοείδωση τρανσθυρετίνης (amyloid transthyretin, ATTR) οι οποίες μπορεί να προέλθουν από μια δομικά φυσιολογική ή μεταλλαγμένη πρωτεΐνη και να προκαλέσουν σκλήρυνση του τοιχώματος του μυοκαρδίου [4,24,25]. Συγκεκριμένα, εντοπίζονται αναδιπλωμένες εξωκυτταρικές πρωτεΐνες οι οποίες προσκολλώνται στο τοίχωμα του μυοκαρδίου, προκαλώντας αμφικοιλιακή πάχυνση, δυσκαμψία και μείωση του τελοδιαστολικού όγκου με συνέπεια την διαστολική δυσλειτουργία αυτού, τη διαταραχή συστολής του μυοκαρδίου, την προοδευτική CHF και τέλος τον θάνατο [1,5]. Η έγκαιρη διάγνωση λοιπόν κρίνεται απαραίτητη, καθώς ελλείψει θεραπείας η CA είναι απειλητική για την ζωή, μετά από μερικούς μήνες για την AL μέχρι μετά από μερικά χρόνια για την ATTR. Τόσο η AL όσο και η ATTR θεωρούνται πολύ σπάνιες παθήσεις. Επιδημιολογικά, η AL είχε το 2015 επιπολασμό 40,5 περιστατικά ανά 1.000.000 σε παγκόσμια κλίμακα, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 63 έτη [26]. Η ATTR εκτιμάται ότι είχε το 2020 επιπολασμό μικρότερο του ενός περιστατικού ανά 100.000 σε ασθενείς, οι οποίοι κατά μέσο όρο ήταν άνω των 60 ετών. Ωστόσο η πραγματική επιδημιολογία της θεωρείται προς το παρόν άγνωστη [27,28].

Η διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία (TTE) παραμένει η πρώτη εξέταση απεικόνισης που χρησιμοποιήθηκε για την αρχική αξιολόγηση της καρδιακής αμυλοείδωσης. Η TTE δίνει την δυνατότητα της απόκτησης του μεγέθους, της δομής και της λειτουργίας της καρδιάς σε πραγματικό χρόνο κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Μια άλλη χρήσιμη και σημαντική χρήση αυτής της μεθόδου είναι η TTE με επιβάρυνση (stress echo). Η stress echo είναι ο συνδυασμός της τυπικής TTE και είτε της φαρμακολογικής είτε της φυσικής επιβάρυνσης στις καρδιακές δομές για την αξιολόγηση των δυσλειτουργιών στην κίνηση των τοιχωμάτων [29].

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) είναι το βασικό μέτρο της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και συγκεκριμένα, είναι το κλάσμα του όγκου του θαλάμου που εκτοξεύεται στην συστολή (όγκος παλμού) σε σχέση με τον όγκο του αίματος στην κοιλία στο τέλος της διαστολής (τελοδιαστολικός όγκος) [30]. Το LVEF μπορεί να παραμείνει διατηρημένο μέχρι η νόσος να είναι σε προχωρημένο στάδιο. Το κλάσμα της συστολής του μυοκαρδίου (MCF) είναι μια ογκομετρική μέτρηση της βράχυνσης του μυοκαρδίου, η οποία δείχνει ότι η μυοκαρδιακή βράχυνση μειώνεται στην υπερτασική υπερτροφία και αυξάνεται στην φυσιολογική υπερτροφία. Το MCF μπορεί να είναι χρήσιμο στην αξιολόγηση των διαφορών της απόδοσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με παρόμοιους βαθμούς υπερτροφίας και έχει αναφερθεί ότι είναι ανώτερο του LVEF στην πρόβλεψη επιβίωσης και στους δύο τύπους της καρδιακής αμυλοείδωσης [31].

Ο δείκτης της ολικής επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (LV-GLS), είναι ένα ηχοκαρδιογραφικό υποκατάστατο της συστολικής λειτουργίας, που χρησιμοποιεί την ηχοκαρδιογραφία παρακολούθησης στίγματος, για την εκτίμηση της παραμόρφωσης του μυοκαρδίου. Ο LV-GLS υπολογίζεται με την χρήση της ηχοκαρδιογραφίας από την κορυφαία προβολή τεσσάρων, τριών και δύο κοιλοτήτων, ενώ η ολική κυκλοτερής και ακτινική παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας υπολογίζονται από εικόνες στον βραχύ άξονα. Η χρήση του LV-GLS επεκτείνεται καθώς φαίνεται να έχει αυξημένη προγνωστική αξία σε σύγκριση με τις παραδοσιακές ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους της συστολικής συνάρτησης όπως είναι το κλάσμα εξώθησης [32]. Πρόσφατα ο LV-GLS αναδείχθηκε ως ισχυρός και αναπαραγωγίσιμος δείκτης, για την εκτίμηση της ενιαίας και τμηματικής κοιλιακής λειτουργίας, για την ανίχνευση υποκλινικής δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου και για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, ο LV-GLS εξαρτάται από το φορτίο, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη ερμηνεία της συσταλτικής λειτουργία του μυοκαρδίου. Έτσι, το μυοκαρδιακό έργο (MW) εμφανίζεται ως εναλλακτικό εργαλείο για τη μελέτη της παραμόρφωσης της αριστερής κοιλιακής μυοκαρδιακής συστολικής λειτουργίας και του μεταφορτίου. Το μη επεμβατικό MW βασίζεται στον βρόχο της πίεσης-καταπόνησης της αριστερής κοιλίας, που διερευνά τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία είναι ισορροπημένη από το μεταφορτίο με την εκτίμηση της ενδοκοιλιακής πίεσης κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου. Μπορεί εύκολα να υπολογιστεί τη στιγμή που γίνεται η εξέταση TTE χρησιμοποιώντας εμπορικό λογισμικό. Το ενδιαφέρον του MW έγκειται συνεπώς στην ολοκλήρωση του μεταφορτίου, κάτι το οποίο ποικίλλει στην CA ανάλογα με το βαθμό περιορισμού [33].

Επιπλέον, οι αμυλοειδικές εναποθέσεις συχνά συσχετίζονται με τις ενδομυϊκές στεφανιαίες αρτηρίες καθώς μπορούν να προκαλέσουν με μεγάλη συχνότητα περιοριστική CHF. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η παρουσία αποφρακτικής ενδομυϊκής στεφανιαίας αμυλοείδωσης μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμική CHF. Εξαιτίας αυτών των εναποθέσεων στο διάφραγμα του μυοκαρδίου, της καρδιακής απονεύρωσης και της καρδιοτοξικότητας, οι ασθενείς με CA έχουν σημαντική μείωση της ικανότητας για άσκηση, η οποία είναι και το βασικό κλινικό σύμπτωμα της ασθένειας [25,34]. Σε μελέτη των Clemmensen et al [5] η άσκηση σε ασθενείς με CA, αποκάλυψε μια διαταραγμένη αιμοδυναμική απόκριση στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής και της δεξιάς πλευράς, μειωμένη ινότροπη εφεδρεία και μειωμένη πνευμονική αρτηριακή συμμόρφωση. Αυτή η προκαλούμενη από την άσκηση αιμοδυναμική διαταραχή, σχετιζόταν σημαντικά με τη μειωμένη ικανότητα για άσκηση των ασθενών. Παρά την επαρκή αύξηση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, οι ασθενείς με CA δεν μπόρεσαν να αυξήσουν τον όγκο παλμού κατά τη διάρκεια της άσκησης κάτι το οποίο είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα του μυοκαρδίου. Το εύρημα αυτό ερμηνεύτηκε ως έκφραση της μειωμένης ινότροπης εφεδρείας. Η μείωση της ικανότητας για άσκηση οδηγεί σταδιακά σε κατακερματισμό της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών. Τόσο οι ασθενείς με AL όσο και οι ασθενείς με ATTR φαίνεται να έχουν σωματικούς, ψυχικούς και κοινωνικούς περιορισμούς καθώς και αυξομειώσεις συμπτωμάτων [35,36].

Ως φαρμακευτική αγωγή ο συνδυασμός μελφαλάνης και δεξαμεθαζόνης χρησιμοποιείται ευρέως για την αντιμετώπιση της AL. Ο συνδυασμός αυτός εξακολουθεί να θεωρείται πρότυπη θεραπεία για μη μελετήσιμες και μη μεταμοσχεύσιμες παρεμβάσεις, λόγω του προφίλ χαμηλής τοξικότητας, της αποδεδειγμένης ικανότητάς του να παράγει αιματολογικές αποκρίσεις ακόμη και σε παρουσία προχωρημένης νόσου και την διαθεσιμότητα και των δύο φαρμάκων για από του στόματος λήψη [37]. Για την αντιμετώπιση της ATTR χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη τόσο οι σταθεροποιητές τετραμερών τρανσθυρετίνης, όπως είναι η ταφαμίδη, όσο και οι αδρανοποιητές των γονιδίων της τρανσθυρετίνης όπως είναι το siRNA (patisiran). Τα αντιαγγελιοφόρα νουκλεοτίδια (inotersen), το Diflunisal, η χημική ένωση AG10, ο ανταγωνιστής του συστατικού του ορού του αμυλοειδούς P (SAP), η δοξκυκλίνη, το ταυρουρσοδεοξυχολικό οξύ και το πράσινο τσάι, επίσης εξετάζονται ως πιθανές θεραπείες είτε ως συμπλήρωση αυτών. Και στις δύο μορφές της αμυλοείδωσης, εκτός από την φαρμακευτική αγωγή και ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου,

μπορεί να χρειαστεί οι ασθενείς να υποβληθούν σε μεταμόσχευση οργάνων, τοποθέτηση βηματοδότη ή εμφυτεύσιμου απινιδωτή [28, 38].

Μετά από παραμετροποίηση των μεταβλητών της CPET σε ασθενείς με CA, φάνηκε ότι είναι μη φυσιολογικές σε σχέση με τα υγιή άτομα και αναδείχτηκε η προγνωστική αξία της VO_{2peak} και της κλίσης VE/VCO_2 . Η CPET επιτρέπει τον εντοπισμό των καθοριστικών παραγόντων για την κακή καρδιοκυκλοφορική απόκριση της άσκησης στην CA και παρέχει σχετικές προγνωστικές πληροφορίες [34]. Τέλος σημαντικά εργαλεία σχετικά με μετρήσεις για την CA μπορεί να είναι, η μη επεμβατική τομογραφία εκπομπής οξεικού ποζιτρονίου 11C (PET) η οποία μετράει την κατανάλωση οξυγόνου του μυοκαρδίου και την ροή αίματος του μυοκαρδίου [6] αλλά και η μέτρηση του βίαια εκπνεόμενου όγκου αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) και ο υπολογισμός της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (FVC) με τις οποίες διαφαίνεται η πνευμονική λειτουργία [24].

1.3 Καρδιακή Ανεπάρκεια και Άσκηση

Η CHF είναι μια κοινή κλινική διαταραχή που οδηγεί σε πνευμονική αγγειακή συμφόρηση και μειωμένη καρδιακή παροχή. Χαρακτηρίζεται από πολλές κεντρικές αιμοδυναμικές, περιφερειακές, αγγειακές και μυϊκές δυσλειτουργίες [39]. Η κύρια αιτία νοσηλείας λόγω CHF είναι η συμπτωματική συμφόρηση. Η κατακράτηση νατρίου και νερού, η οποία είναι το σήμα κατατεθέν της CHF, οδηγεί σε συμπτώματα πνευμονικής συμφόρησης (δύσπνοια, ορθόπνοια, παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια) και συστηματικής φλεβικής συμφόρησης (οίδημα, ασκίτης και ηπατομεγαλία). Η αυξημένη πίεση της αριστερής κοιλίας, η λεγόμενη αιμοδυναμική συμφόρηση, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση της ασθένειας. Μελέτες που χρησιμοποίησαν εμφυτεύσιμους αισθητήρες ενδοκαρδιακής πίεσης, έχουν δείξει ότι η πίεση της αριστερής κοιλίας είναι αυξημένη για 3-4 εβδομάδες πριν από τη νοσηλεία λόγω οξείας, μη ρυθμισμένης CHF. Έτσι είναι πιθανό ότι οι χρόνια αυξημένες κοιλιακές πιέσεις παίζουν καθοριστικό ρόλο στην καρδιακή αναδιαμόρφωση λόγω νευροορμονικής ενεργοποίησης, αυξημένης πίεσης του μυοκαρδίου, αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου του μυοκαρδίου με ισχαιμία και αυξημένη παλινδρόμηση της μιτροειδούς. Αυτά τα συμβάντα μπορεί να οδηγήσουν σε έναν φαύλο κύκλο μείωσης της καρδιακής παροχής, με προοδευτική κατακράτηση αλάτων στους νεφρούς και νερού, καταστολή της απόδοσης των αγγείων και διαταραχές τους σκελετικούς μύες, οι οποίες οδηγούν σε περαιτέρω μείωση της

ικανότητας για άσκηση και σύνδρομο χρόνιας κόπωσης . Η μείωση της συμφόρησης επομένως και η απενεργοποίηση του φαύλου κύκλου του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ο οποίος μειώνει την καρδιακή παροχή και την καρδιακή αναδιαμόρφωση, είναι οι μακροπρόθεσμοι στόχοι της θεραπείας σε ασθενείς με CHF [11,40,41,42,43, 44].

Έχει φανεί ότι η άσκηση επιδρά ευεργετικά στο καρδιαγγειακό και περιφερειακό σύστημα των ασθενών με CHF [41]. Η μειωμένη ικανότητα για άσκηση είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της CHF, το οποίο εν μέρει αποδίδεται σε δυσλειτουργίες των σκελετικών μυών και συγκεκριμένα σε μια μορφή μυοπάθειας [11,19]. Η συνεχής αερόβια άσκηση έχει βρεθεί ότι αναστρέφει εν μέρει τη σκελετική μυοπάθεια της CHF. Η διαλειμματική προπόνηση είναι μια αποτελεσματική προσέγγιση με έντονες ευεργετικές επιδράσεις, καθώς εφαρμόζει υψηλότερα ερεθίσματα άσκησης στους σκελετικούς μύες, μέσω μεγαλύτερης έντασης της άσκησης. Συγκεκριμένα, η διαλειμματική προπόνηση με υψηλή ένταση (HIIT) κερδίζει έδαφος σε σχέση με την συνεχόμενη προπόνηση μέτριας έντασης, καθώς προκαλεί μεγαλύτερα οφέλη, αναφορικά με τους αερόβιους δείκτες αλλά και μυϊκή υπερτροφία [7,12]. Επιπλέον ο συνδυασμός προπόνησης αντίστασης με αερόβια προπόνηση προκαλεί περαιτέρω οφέλη στο αγγειακό ενδοθήλιο και στη μυϊκή δύναμη, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι ανώτερος, από άποψη αερόβιας βελτίωσης, για ασθενείς με CHF. Οι παραπάνω μορφές άσκησης είναι αποδεδειγμένα ασφαλείς για σταθεροποιημένους ασθενείς με CHF [11,41] .

Σε ασθενείς με CHF οι οποίοι αδυνατούν να ασκηθούν ενεργά, τα προγράμματα με ΗΝΜΕ (ηλεκτρικός νευρομυϊκός ερεθισμός) μπορούν να υποκαταστήσουν αποτελεσματικά τα συμβατικά πρωτόκολλα άσκησης. Αν και είναι κατώτερη από την ενεργητική άσκηση, η ηλεκτρικά διεγερμένη μυϊκή συστολή των μυών των κάτω άκρων ως εναλλακτική μέθοδος άσκησης, είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τη σημαντική βελτίωση στα στάδια της ασθένειας κατά NYHA (New York Heart Association) σε ασθενείς με CHF. Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των συνολικών ωρών εφαρμογής του ΗΝΜΕ και του μεγέθους της βελτίωσης της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας. Εκτός από τη φυσική κατάσταση, ο ΗΝΜΕ προκαλεί οφέλη στην ενδοθηλιακή λειτουργία, στο συναισθηματικό στρες και στην QoL σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή CHF και μειώνει τον κίνδυνο νοσηλείας που σχετίζεται με την CHF ενώ ταυτόχρονα είναι εύκολα εφαρμόσιμος και καλά ανεκτός [16].

Επιπροσθέτως οι ασθενείς με CHF συχνά έχουν γενικευμένη αδυναμία ή αδυναμία των αναπνευστικών μυών, που μπορεί να περιορίσει τον αερισμό (VE) και να οδηγήσει στα κύρια συμπτώματα της ορθόπνοιας, της δύσπνοιας κατά την άσκηση, της δυσανεξίας στην

άσκηση, της κόπωσης, ή ακόμη και σε δυσχέρεια των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής. Έχουν παρατηρηθεί ιστολογικές και βιοχημικές μεταβολές του διαφράγματος σε ασθενείς με CHF, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η ατροφία των μυϊκών ινών και η μειωμένη μιτοχονδριακή οξειδωτική ικανότητα, η οποία μπορεί να προκαλέσει αυξημένο αναπνευστικό φορτίο και συστηματική μυοπάθεια. Η μέγιστη εισπνευστική πίεση (MIP) είναι επίσης σημαντικός προγνωστικός δείκτης της CHF, και η πρόωμη διαφραγματική κόπωση με μείωση της MIP σχετίζεται με τους περιορισμούς στον VE και την δυσανεξία στην άσκηση. Σε μια μελέτη διερευνήθηκε το κατά πόσο η καρδιαναπνευστική λειτουργία μπορεί να βελτιωθεί, σε ασθενείς με CHF και εγκεφαλικό. Χρησιμοποιήθηκε μια συσκευή κατωφλιού, η οποία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών, οδηγώντας σε βελτιωμένη ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με χρόνια περιορισμό στους αεραγωγούς. Φάνηκε ότι οι ασθενείς μπορούν να αυξήσουν τόσο την εισπνευστική τους δύναμη όσο και την ποιότητα των καθημερινών δραστηριοτήτων τους [14]. Αντιθέτως οι ασκήσεις αργής αναπνοής δεν φάνηκε να έχουν καμιά επίδραση σε ασθενείς με CHF [13].

Ένα άλλο είδος άσκησης που χρησιμοποιήθηκε μαζί με την αερόβια άσκηση και τις ασκήσεις ενδυνάμωσης, ήταν η καλλισθενική άσκηση και διάφορα παιχνίδια με μπάλα, η χρήση των οποίων φάνηκε να προκαλεί βελτίωση στη ενδοθηλιακή λειτουργία και στους μηχανισμούς της ενδοθηλιακής επιδιόρθωσης σε ασθενείς με CHF [15]. Επίσης, ο συνδυασμός της κλασικής άσκησης με HNME έδειξε βελτίωση της απόδοσης των ασθενών [45]. Σε ασθενείς της ΜΕΘ, τόσο ο μέτριας όσο και ο υψηλής συχνότητας HNME μετά από μόλις μια εφαρμογή, φάνηκε να επηρεάζουν την τοπική και συστηματική μικροκυκλοφορία των σκελετικών μυών [46]. Η έκκεντρη άσκηση από την άλλη, βελτιώνει εξίσου με την σύγκεντρη, το μέγιστο έργο και περισσότερο από την δευτέρα τη μυϊκή δύναμη [10].

Επιπλέον η καρδιακή καχεξία είναι μια σοβαρή επιπλοκή της CHF, που σχετίζεται στενά με φτωχή πρόγνωση. Η άσκηση είναι η νέα θεραπευτική προσέγγιση για τη μείωση της απώλειας των σκελετικών μυών σε ασθενείς με CHF. Η ρύθμιση της μυϊκής μάζας εξαρτάται από πολλαπλούς μηχανισμούς, οι οποίοι συντονίζουν την ισορροπία μεταξύ μυϊκής ανάπτυξης-πρωτεϊνοσύνθεσης και ατροφίας-πρωτεϊνικής αποδόμησης. Συγκεκριμένα, η καρδιακή καχεξία μπορεί να επηρεάζεται από την ανεπάρκεια κάποιων τοπικών αναβολικών παραγόντων, όπως ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1(IGF-1). Αυτός ο παράγοντας είναι επαρκής για να προκαλέσει μυϊκή υπερτροφία και η έκφρασή του έχει βρεθεί ότι είναι σημαντικά μειωμένη στους σκελετικούς μύες των ασθενών με CHF, ενώ η συνεχής αερόβια άσκηση, έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αυξημένη έκφραση του IGF-1 και υπερτροφία

των σκελετικών μυών των ασθενών αυτών. Η άσκηση συνολικά, ακόμα και με τη μορφή της τηλεαποκατάστασης, βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση, τα συμπτώματα, την QoL, μειώνει τη νοσηλεία για CHF και τα συμπτώματα κατάθλιψης [20] και συνιστάται ως θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με CHF [19].

Κατ' εξοχήν τεστ για την αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση και της μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με CHF είναι αντίστοιχα η CPET [8,11,12,47], η οποία χρησιμοποιείται όπως προαναφέρθηκε και σε ασθενείς με CA και η NIRS. Η NIRS χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας των περιφερικών μυών και για την εκτίμηση της επίδρασης της φυσικής άσκησης στη μικροκυκλοφορία των μυών αυτών [48]. Επιπλέον είναι μια μη επεμβατική μέθοδος η οποία μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα οπουδήποτε και με την οποία έχει αποδειχτεί ότι η μικροκυκλοφορία των σκελετικών μυών των ασθενών με CHF είναι εξασθενημένη [12].

1.4 Καρδιοογκολογία και Άσκηση

Τα στοιχεία σήμερα, δείχνουν όλο και περισσότερο ότι ο καρκίνος και οι καρδιακές παθήσεις συνδέονται άρρηκτα, είτε μέσω κοινών παραγόντων κινδύνου και συνύπαρξης και των δύο ασθενειών σε έναν γηράσκοντα πληθυσμό, ή μέσω των επιβλαβών επιδράσεων των θεραπειών του καρκίνου στην καρδιαγγειακή υγεία [49]. Η πρόοδος στη φροντίδα του καρκίνου μείωσε το ποσοστό θνησιμότητας και νοσηλειών, αύξησε τον αριθμό των επιζώντων παγκόσμια και βελτίωσε την QoL [50]. Η καρδιαγγειακή νόσος είναι μια από τις αιτίες θανάτου των επιζώντων από καρκίνο ακόμα και σε παιδικές ηλικίες [21,51]. Σε ενήλικες, οι μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης επιζώντων από καρκίνο, έχουν επισημάνει το ζήτημα της καρδιαγγειακής νόσου ως ανταγωνιστικό κίνδυνο και την ανάγκη αξιολόγησης για τυχόν παράγοντες κινδύνου ύπαρξης της πριν από τη θεραπεία, την παρακολούθηση για εμφάνιση της κατά τη διάρκεια της θεραπείας και την φροντίδα επιβίωσης μετά τη θεραπεία [52].

Η καρδιοογκολογία είναι ένα νέο διεπιστημονικό πεδίο με κοινό στόχο την ολοκλήρωση της θεραπείας για καρκίνο και την βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων των ασθενών υψηλού κινδύνου ή των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία καρκίνου υψηλού κινδύνου [53]. Ως θεραπείες υψηλού κινδύνου, η ακτινοθεραπεία και οι ανθρακυκλίνες, είναι επίσης γνωστό ότι σχετίζονται με καρδιοτοξικότητα, η οποία σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα

μειώνεται με τη βοήθεια της άσκησης [54]. Η εισαγωγή μοριακά στοχευμένων θεραπειών και αναστολέων ανοσολογικού σημείου ελέγχου, έχουν οδηγήσει σε διάφορες αναδυόμενες παθολογίες, οι οποίες ορίζονται ως καρδιαγγειακή νόσος που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου [55]. Η συγκεκριμένη καρδιαγγειακή νόσος περιλαμβάνει την CHF, την αθηροσκλήρωση αλλά και αρρυθμίες, υπέρταση, θρομβοεμβολισμό και περικαρδίτιδα [56]. Ως ασθένειες υψηλού κινδύνου, ο καρκίνος και η καρδιαγγειακή νόσος μοιράζονται πολλαπλούς κινδύνους συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, του καπνίσματος και της παχυσαρκίας. Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου σε ασθενείς με ιστορικό της κοινής καρδιαγγειακής νόσου είναι υψηλός [57].

Το 2017 η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) δημοσίευσε οδηγίες για την πρόληψη και παρακολούθηση της CHF των ενηλίκων επιζώντων καρκίνου, παρουσιάζοντας προβληματισμούς πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την θεραπεία για τον καρκίνο. Η CORE είναι μια νέα ιδέα που συμπληρώνει την παραδοσιακή αποκατάσταση του καρκίνου, για να ολοκληρώσει την θεραπεία του καρκίνου και να βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα. Η CORE είναι ένα μέρος της καρδιακής αποκατάστασης για ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε θεραπεία για τον καρκίνο και για τους επιζώντες από καρκίνο που είχαν εκτεθεί σε θεραπεία υψηλού κινδύνου [23,58].

Οι καρκινοπαθείς δεν ανησυχούν μόνο για τον ίδιο τον καρκίνο, αλλά και για τη μείωση της ικανότητας για άσκηση και την δυσχέρεια στην πραγματοποίηση των καθημερινών δραστηριοτήτων που προκαλούνται είτε από τον καρκίνο ή από κάποια χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Τα προγράμματα αποκατάστασης για καρκινοπαθείς, είναι προληπτικές προσεγγίσεις για τη φυσική βλάβη ή τη λειτουργική παρακμή, που σχετίζονται με τον καρκίνο ή τη διαδικασία θεραπείας του καρκίνου. Η καρδιακή αποκατάσταση από την άλλη πλευρά, έχει εξελιχθεί ως μια αποδεδειγμένη κατευθυντήρια γραμμή για την δευτερογενή πρόληψη κυρίως της ισχαιμικής καρδιακής νόσου [59]. Έτσι η αυξημένη άσκηση σε γυναίκες με πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για σημαντικά ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα και η προσήλωση στις κατευθυντήριες οδηγίες για άσκηση, συσχετίστηκε με λιγότερα περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου και με αύξηση της VO₂peak [60,61]. Επιπλέον όταν οι επιζώντες από καρκίνο του παχέος εντέρου τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα κλασικής αερόβιας άσκησης έναντι της ομάδας που έλαβε την συνήθη φροντίδα, η εκτιμώμενη VO₂peak αυξήθηκε στην ομάδα αερόβιας προπόνησης [62]. Επιπροσθέτως ένα διαλειμματικό πρωτόκολλο υψηλής έντασης αερόβιας προπόνησης για επιζήσαντες από καρκίνο των όρχεων, αποδείχθηκε αποτελεσματικό στη

βελτίωση της VO₂peak, της αγγειακής λειτουργίας και της βαθμολογίας κινδύνου Framingham, σε σύγκριση με τη συνηθισμένη θεραπεία [63]. Ακόμα, για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή με ιστορικό καρδιακών παθήσεων, άνδρες με καρκίνο του προστάτη των οποίων η VO₂peak ήταν κάτω από τα όρια για την ηλικία τους, η αερόβια άσκηση έδειξε βελτιώσεις στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και στη VO₂peak. Αν και υπάρχουν ελλειπείς ενδείξεις που να αποδεικνύουν την ύπαρξη κλινικού οφέλους από την άσκηση μετά τη θεραπεία του καρκίνου, η υπόθεση ότι η άσκηση βελτιώνει τους καρδιαγγειακούς δείκτες υγείας στους επιζώντες καρκίνου είναι λογική [64].

Τα είδη της άσκησης που χρησιμοποιούνται κατά την διάρκεια και μετά την θεραπεία του καρκίνου για την πρόληψη καρδιαγγειακών επιπτώσεων είναι η αερόβια προπόνηση [65], η προπόνηση αντίστασης και η ενδυνάμωση των εισπνευστικών μυών [22,23]. Η προπόνηση αντοχής και η προπόνηση αντίστασης διεγείρουν το καρδιαγγειακό σύστημα [66]. Η προπόνηση αντοχής βελτιώνει την καρδιαγγειακή απόδοση και έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, αλλά μπορεί να είναι δύσκολο να διατηρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα από ασθενείς με καρκίνο, λόγω της αδυναμίας ή της ασθενικότητας τους. Το περπάτημα είναι μια προπόνηση μέτριας έντασης για υγιή άτομα, ωστόσο για καρκινοπαθείς ασθενείς με καχεξία και άλλα σχετικά με την θεραπεία συμπτώματα, ακόμη και το συνεχόμενα ίδιο φορτίο μπορεί να θεωρηθεί έντονο [67]. Η ΗΠΤ είναι μια εναλλακτική λύση αντί της συνεχούς αερόβιας άσκησης, η οποία ακόμα και σε διαφορετικές εντάσεις, βρέθηκε να προκαλεί θετικές μεταβολές και να είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς [68]. Όμως σε ασθενείς με καρκίνο, αν και η διαλειμματική προπόνηση βελτιώνει τη μυϊκή δύναμη, μένει ακόμα να φανεί αν βελτιώνει και την CRF [69,70].

Τέλος η IMT (Inspiratory Muscle Training), είναι μια μορφή άσκησης της αναπνοής, η οποία ενδυναμώνοντας τους εισπνευστικούς μύες, μειώνει την δύσπνοια και είναι εφαρμόσιμη σε ασθενείς με καρκίνο [71]. Μπορεί επίσης να βελτιώσει τα επίπεδα δραστηριότητας και την QoL. Σε μελέτες όπου η IMT χορηγήθηκε σε μέτρια ένταση 1-3 φορές την εβδομάδα για 1-4 εβδομάδες, υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις στη VO₂peak, στη μέγιστη εισπνευστική και εκπνευστική πίεση, στις κλινικές επιδράσεις της δυσφορίας, στη δύσπνοια, στην ικανότητα αντιμετώπισης της δύσπνοιας, στην ικανοποίηση της διαχείρισης της δύσπνοιας, στη κόπωση, στη κατάθλιψη και στη συναισθηματική λειτουργία. Επομένως, η IMT μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και πρακτική τόσο σε ασθενείς με καρκίνο του θώρακα όσο και σε ασθενείς με CHF [72,73]. Γενικά τα προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με καρκίνο

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

είναι υλοποιήσιμα, ασφαλή και φαίνεται να προκαλούν μεγάλη βελτίωση στην λειτουργική ικανότητα των ασθενών [74].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Μεθοδολογία Έρευνας

2.1 Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν να διερευνηθεί η επίδραση και η ασφάλεια ενός προγράμματος άσκησης και αποκατάστασης σε ασθενείς με CHF και CA.

2.2 Υπόθεση

Η CA χαρακτηρίζεται από εξωκυτταρική εναπόθεση πρωτεϊνούχου ουσίας η οποία προκαλεί σκλήρυνση του τοιχώματος του μυοκαρδίου. Κλινικά τα άτομα με CA, εμφανίζουν μείωση της ικανότητας για άσκηση και χαμηλή QoL. Η CA μπορεί να οδηγήσει σε CHF, ή και το αντίστροφο και σχετίζεται με συγκεκριμένους καρκίνους του αίματος όπως το πολλαπλό μυέλωμα. Τόσο οι ασθενείς με CHF όσο και οι καρδιογολογικοί ασθενείς εμφανίζουν δύο σημαντικά και σχετιζόμενα με την άσκηση οφέλη, την αύξηση της ικανότητας για άσκηση και την αύξηση της QoL. Ωστόσο παρατηρείται κενό στην βιβλιογραφία σε σχέση με το αν και οι ασθενείς με CHF και CA παρουσιάζουν θετικές επιδράσεις από την άσκηση. Η υπόθεση ήταν λοιπόν ότι η άσκηση έχει θετική επίδραση σε ασθενείς με CHF και CA.

2.3 Πληθυσμός Μελέτης

Η παρούσα μελέτη είναι μια μελέτη ανάλυσης περιπτώσεων (Case Report), η οποία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Κλινικής Εργοσπιρομετρίας και Αποκατάστασης του Νοσοκομείου Ευαγγελισμού και εμπεριέχει δύο γυναίκες ασθενείς Α και Β, 61 και 66 ετών αντιστοίχως, οι οποίες πάσχουν από CHF και CA. Τα κριτήρια εισαγωγής στην παρούσα μελέτη ήταν οι ασθενείς να είναι σταθεροποιημένοι, με NYHA σταδίου I μέχρι III, να έχουν σταθεροποιημένο αριστερό κλάσμα εξώθησης (LVEF) <50%, να είναι σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και τέλος να μπορούν να εκτελέσουν μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης [11,17,19].

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν κάποιο σοβαρό καρδιαγγειακό επεισόδιο ή εγχείρηση εντός 3 μηνών πριν από την έναρξη της έρευνας, σοβαρή βαλβιδοπάθεια, μέτρια ή σοβαρή περιοριστική πνευμονική νόσος, περιφερική αγγειακή νόσος και αδυναμία εκτέλεσης προγραμμαμάτων άσκησης λόγω ορθοπεδικών προβλημάτων [12,18].

2.4 Μέθοδοι

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Όλοι οι ασθενείς πραγματοποίησαν symptom-limited CPET πρωτοκόλου ramp με προοδευτικά αυξανόμενο έργο, σε ηλεκτρομαγνητικό κυκλοεργόμετρο Ergoline 800 (SensorMedics, Anaheim, CA) πριν και μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος. Προκειμένου να επιτευχθεί η δοκιμασία διάρκειας των 8-12 λεπτών, οι επιμέρους αυξήσεις του έργου υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας την εξίσωση του Hansen [75]. Η ανταλλαγή αερίων μετρήθηκε με τον ασθενή να αναπνέει μέσω βαλβίδας χαμηλής αντίστασης, με τη μύτη σφραγισμένη, χρησιμοποιώντας ένα εξάρτημα μοντέλου Vmax 229D (SensorMedics) βαθμονομημένο με γνωστό μείγμα αερίων πριν από κάθε δοκιμή. Η πρόσληψη οξυγόνου αναπνοή προς αναπνοή (VO₂), το διοξείδιο του άνθρακα (VCO₂) και ο αερισμός (VE) μετρήθηκαν μέσω υπολογιστή. Όλες οι μετρήσεις καταγράφηκαν για 2 λεπτά σε ηρεμία, κατά τη διάρκεια της ποδηλασίας με μηδενικό φορτίο για 3 λεπτά πριν από την άσκηση, καθ' όλη τη διάρκεια της άσκησης και κατά τα πρώτα 5 λεπτά της ανάκαμψης. Ο περιφερικός κορεσμός του οξυγόνου παρακολουθούνταν συνεχώς με παλμική οξυμετρία. Η καρδιακή συχνότητα και ο ρυθμός παρακολουθούνταν με

ηλεκτροκαρδιογραφικό σύστημα 12 απαγωγών και η αρτηριακή πίεση μετριόταν κάθε 2 λεπτά με σφυγμομανόμετρο υδραργύρου. Όλοι οι ασθενείς ενθαρρύνονταν προφορικά να ασκηθούν μέχρι να φτάσουν τα φυσικά τους όρια, δηλαδή έως ότου η κόπωση των κάτω άκρων ή η δύσπνοια να μην είναι πλέον ανεκτές

Παράμετροι αξιολόγησης

Οι παρακάτω παράμετροι μετρήθηκαν με τη χρήση της CPET για τον προσδιορισμό της ικανότητας για αερόβια άσκηση. Η VO_{2peak} υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος των μετρήσεων που έγιναν τα 20 δευτερόλεπτα αμέσως πριν από το τέλος άσκησης. Ο αναερόβιος ουδός (VO_{2AT}) προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας την τεχνική V-slope και το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε από τα διαγράμματα των αναπνευστικών ισοδυνάμων (VE/VO_2 και VE/VCO_2) και των τελοεκπνευστικών πιέσεων (PET_{O_2} και PET_{CO_2}) ως προς τον χρόνο. Επιπλέον μετρήθηκαν ο VE , η κλίση VE/VCO_2 , το μέγιστο έργο (W), το πηλίκο ανταλλαγής αερίων (RER), η μέγιστη καρδιακή συχνότητα (HR_{max}), η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας στο πρώτο λεπτό (HRR) και η κλίση μείωσης της πρόσληψης O_2 κατά το 1ο λεπτό της ανάκαμψης (VO_2/t -slope). Επίσης χρησιμοποιήθηκε ως δοκιμασία αξιολόγησης της μυϊκής δύναμης το τεστ 1 RM. Ως 1 RM ορίζεται η μέγιστη αντίσταση που πρέπει να υπερνικηθεί για μια σωστά εκτελεσμένη επανάληψη. Έτσι, με το 1 RM μετρήθηκε η δύναμη του θώρακα και του τετρακεφάλου. Ακόμα αξιολογήθηκαν οι επαναλήψεις των ίδιων μυϊκών ομάδων σε στατικά μηχανήματα και η QoL με το ερωτηματολόγιο Minnesota-QoL. Το ερωτηματολόγιο αυτό έχει ως σκοπό την αξιολόγηση των επιδράσεων της καρδιακής ανεπάρκειας στην QoL του ασθενούς. Περιλαμβάνει 21 ερωτήσεις οι οποίες βαθμολογούνται με την κλίμακα Likert. Η κλίμακα αυτή έχει έξι επιλογές που αντιπροσωπεύουν τους διαφορετικούς βαθμούς επίδρασης της CHF στην QoL, από 0 (καθόλου) έως 5 (πολύ). Παρέχει μια συνολική βαθμολογία (εύρος 0-105, από την καλύτερη έως τη χειρότερη QoL), καθώς και βαθμολογίες για δύο διαστάσεις, τη σωματική (8 ερωτήσεις, εύρος 0-40) και τη συναισθηματική (5 ερωτήσεις, εύρος 0-25). Οι υπόλοιπες οκτώ ερωτήσεις (από το σύνολο των 21) λαμβάνονται υπόψη μόνο για τον υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας. Οι ερωτήσεις στο σύνολο τους, αφορούν θέματα όπως είναι η παραμονή στο νοσοκομείο, το οίδημα των κάτω άκρων, το κόστος και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής, η σεξουαλική δραστηριότητα και οι περιορισμοί στην εργασία και την ψυχαγωγία.

Τέλος με την χρήση της μεθόδου NIRS (InSpectra, Hutchinson Technology, Hutchinson, Minnesota), μετρήθηκαν πριν και μετά από την αρχική CPET, ο ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου (Occlusion Slope) και ο ρυθμός επαναιμάτωσης (Recovery Slope). Η μέθοδος NIRS είναι μια μη επεμβατική τεχνική για την αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας, η οποία χρησιμοποιεί τις αρχές της μετάδοσης του φωτός και της απορρόφησης του χρωμοφόρου, για την μέτρηση των συγκεντρώσεων της οξυγονωμένης και αποοξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης. Η NIRS χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την τεχνική του αγγειακού αποκλεισμού (VOT) για την αξιολόγηση της απόκρισης σε ένα ισχαιμικό ερέθισμα και της παροχής πληροφοριών σχετικά με τις δυναμικές αλλαγές στην οξυγόνωση των ιστών στο σκελετικό μυ, δηλαδή παρέχει πληροφορίες για την περιφερική μικροκυκλοφορία. Αρχικά προκαλείται ισχαιμία των άνω άκρων με ταχεία αυτόματη διόγκωση πνευματικής περιχειρίδας γύρω από τον άνω βραχίονα σε πίεση 50 mm Hg πάνω από την συστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών για 3 λεπτά. Με έναν οπτόδιο α τοποθετημένο στην επιφάνεια του δέρματος των μυών του θέναρως, η NIRS χρησιμοποιεί τις αρχές της φασματοσκοπίας του φωτός για τη μέτρηση του κορεσμού του οξυγόνου (StO₂) και του ποσοστού του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε αρτηρίδια, τριχοειδή αγγεία και φλεβίδια. Το φως που μεταδίδεται από τον ανιχνευτή έχει βάθος διείσδυσης περίπου 12,5 cm, κάτι που επιτρέπει τη μέτρηση του StO₂ στους μύες του θέναρως. Οι καμπύλες του StO₂ αναλύθηκαν με το πρόγραμμα ανάλυσης InSpectra, έκδοση 2.0 (Hutchinson Technology)[12,17,48].

Συνταγογράφηση άσκησης

Οι ασθενείς εκτέλεσαν πρόγραμμα συνδυασμένης, αερόβιας με μυϊκή ενδυνάμωση, άσκησης με συχνότητα 3 συνεδρίες ανά εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Το πρόγραμμα που ακολούθησαν αποτελούνταν από αερόβια άσκηση σε κυκλοεργόμετρο (Cateye Ergociser, EC1600; Tokyo, Japan) στο 100% της VO₂peak για 30s, με 30 s παθητικό διάλειμμα και διάρκεια συνεδρίας στα 20-30 λεπτά (αυξανόμενη προοδευτικά με τις εβδομάδες) και από 3 ασκήσεις ενδυνάμωσης οι οποίες ήταν η έκταση τετρακεφάλου, η κάμψη κνήμης (leg curls) και οι θωρακικές πιέσεις (chest press). Αυτές πραγματοποιήθηκαν στο 60-75% του 1 RM σε 2-3 σετ των 10-12 επαναλήψεων. Οι ασθενείς πριν από την έναρξη του κύριου μέρους του προγράμματος έκαναν 7 λεπτά προθέρμανσης στο 45% της VO₂peak και στο τέλος του προγράμματος διατάσεις για αποθεραπεία.

2.5 Ηθική και Δεοντολογία

Η παρούσα έρευνα εγκρίθηκε από την επιτροπή Βιοηθικής του Νοσοκομείου Ευαγγελισμού. Στους ασθενείς δόθηκαν γραπτές πληροφορίες σχετικές με τον σκοπό της μελέτης και πάρθηκε γραπτή συγκατάθεση. Υπήρξε διευκρίνηση ότι τα προσωπικά στοιχεία θα χρησιμοποιηθούν με ανωνυμία και ότι όποτε το επιθυμήσουν, οι ασθενείς μπορούσαν να αποχωρήσουν από την μελέτη.

2.6 Αποτελέσματα

Περιγραφή Περιπτώσεων-Δημογραφικά στοιχεία (Πίνακας 1)

Ασθενής Α

Η ασθενής Α ήταν μια γυναίκα 61 ετών με ιστορικό CHF και CA. Τα συμπτώματα της αντιστοιχούν στην τάξη 2 κατά NYHA και είχε κλάσμα εξώθησης 45%.

Ασθενής Β

Η ασθενής Β ήταν μια γυναίκα 60 ετών με ιστορικό CHF και CA. Τα συμπτώματα της αντιστοιχούν στην τάξη 2 κατά NYHA και είχε κλάσμα εξώθησης 35%.

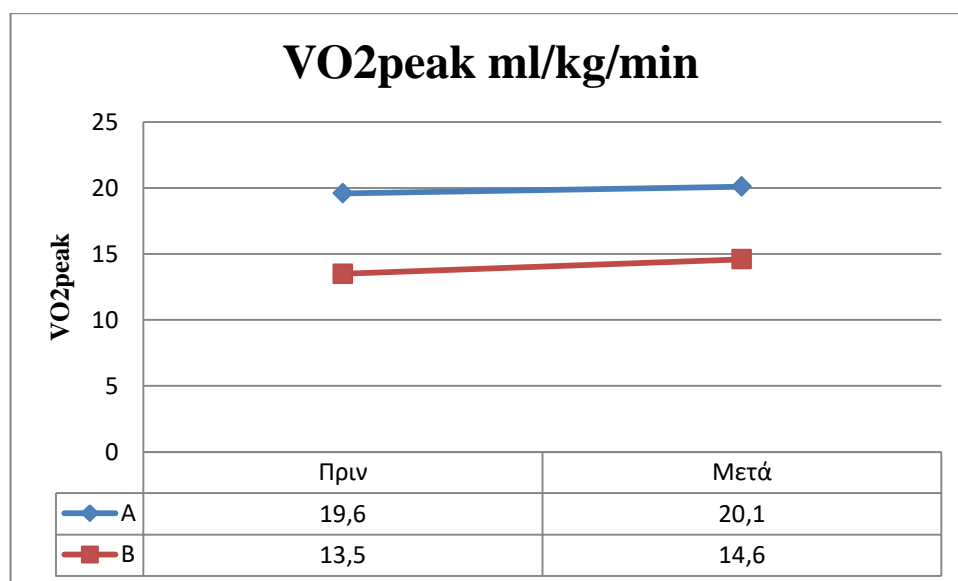
Και οι δύο ασθενείς (Α και Β) ήταν σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και κλινικά σταθερές καθ'όλη την διάρκεια της έρευνας. Και οι δύο ακολούθησαν πρόγραμμα συνδυασμένης άσκησης κατά την οποία δεν παρατηρήθηκαν συμβάματα.

	A	B
Φύλο	Θήλυ	Θήλυ
Ηλικία	61	60
Ύψος cm	165	150
Κιλά kg	76	55
Στάδιο NYHA	2	2
Κλάσμα Εξώθησης	45%	35%
Πρωτόκολλο	Συνδυασμένη Άσκηση	Συνδυασμένη Άσκηση
Διουρητικά	Ναι	Ναι
b-Blockers	Ναι	Ναι
Ανταγωνιστές Αλδοστερόνης	Ναι	Ναι

Πίνακας 1. Δημογραφικά-Σωματομετρικά στοιχεία/Τύπος Πάθησης/Φαρμακευτική Αγωγή

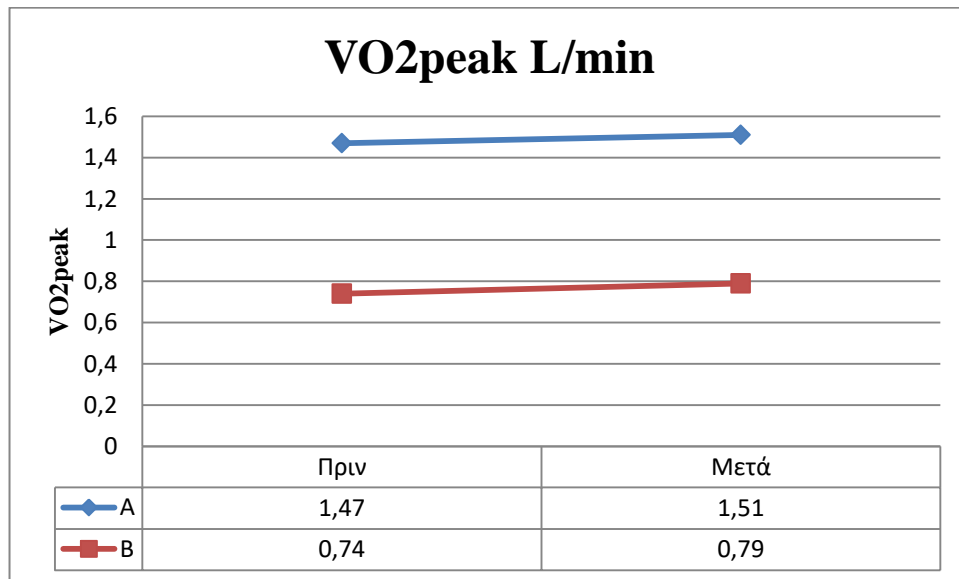
2.6.1 Καρδιοαναπνευστικοί Παράμετροι

Στην ασθενή A υπήρξε αύξηση κατά 0,5 ml/kg/min της VO₂peak μετά από την παρέμβαση, ενώ στην ασθενή B η αύξηση αυτή ήταν 1,1 ml/kg/min (Γράφημα 1).



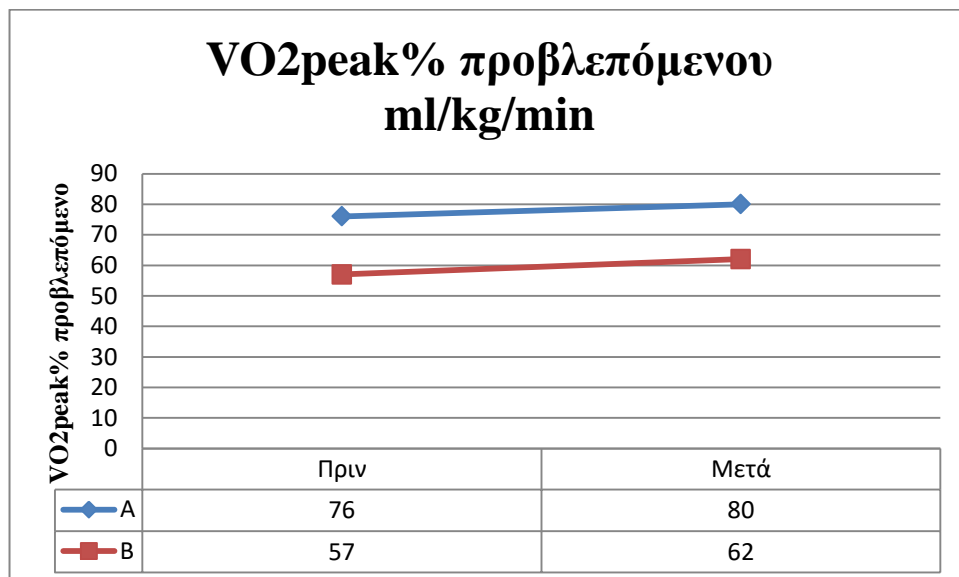
Γράφημα 1: VO₂peak σε ml/kg/min πριν/μετά την παρέμβαση

Η VO₂peak αυξήθηκε κατά 0,4 L/min στον ασθενή A, ενώ στην ασθενή B κατά 0,5 L/min (Γράφημα 2).



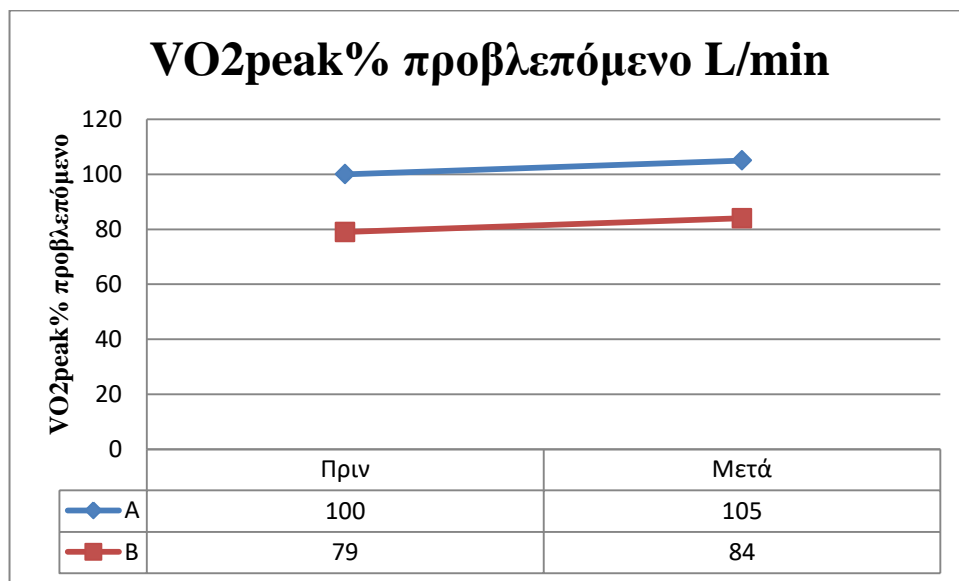
Γράφημα 2. VO₂peak σε L/min πριν/μετά την παρέμβαση

Η προβλεπόμενη VO₂peak% σε ml/kg/min αυξήθηκε κατά 4% στην ασθενή A ενώ στην ασθενή B κατά 5% (Γράφημα 3).



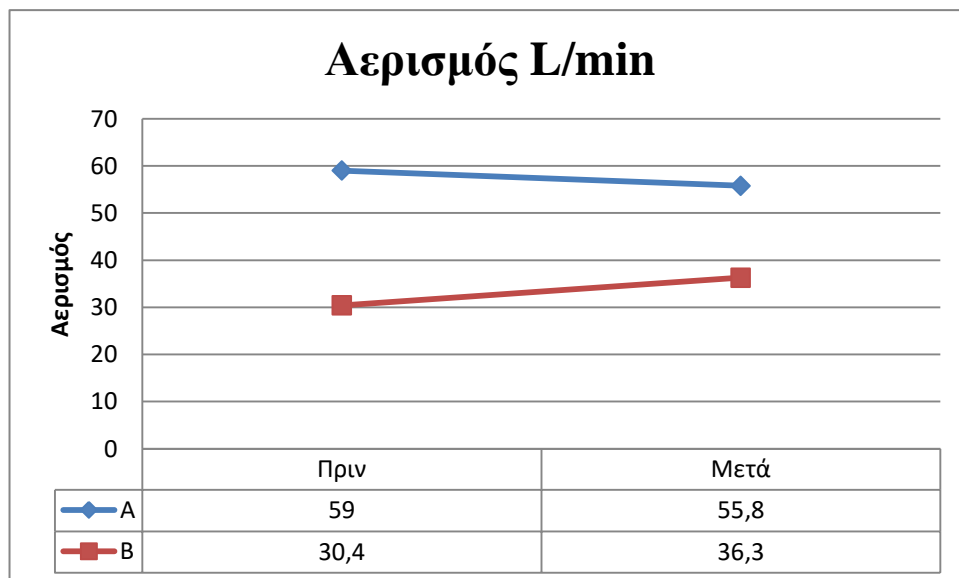
Γράφημα 3. VO₂peak% του προβλεπόμενου σε ml/kg/min πριν/μετά την παρέμβαση

Η προβλεπόμενη VO₂peak% σε L/min και των δύο ασθενών αυξήθηκε κατά 5% (Γράφημα 4).



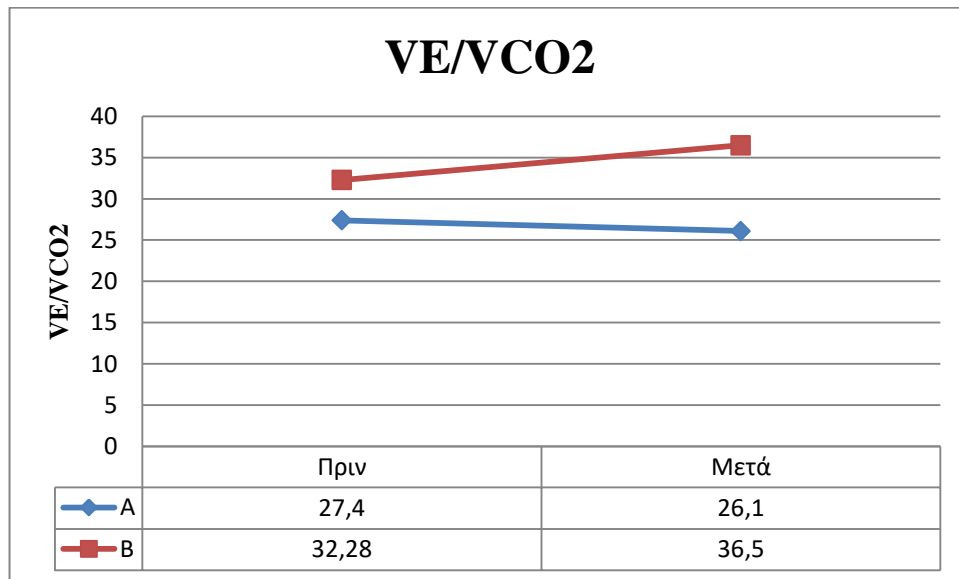
Γράφημα 4. VO₂peak% του προβλεπόμενου σε L/min πριν/μετά την παρέμβαση

Ο αερισμός της ασθενούς A μειώθηκε κατά 3,2 L/min ενώ της ασθενούς B αυξήθηκε κατά 5,9 L/min (Γράφημα 5).



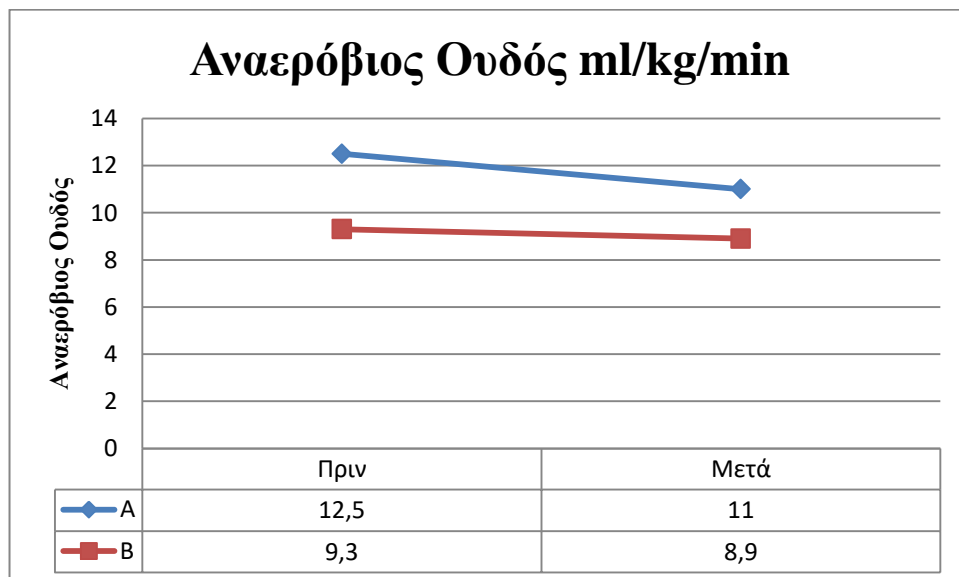
Γράφημα 5. Πνευμονικός αερισμός πριν/μετά την παρέμβαση

Η κλίση VE/VCO2 μειώθηκε κατά 1,3 στην ασθενή A ενώ στην ασθενή B αυξήθηκε κατά 4,22 (Γράφημα 6).



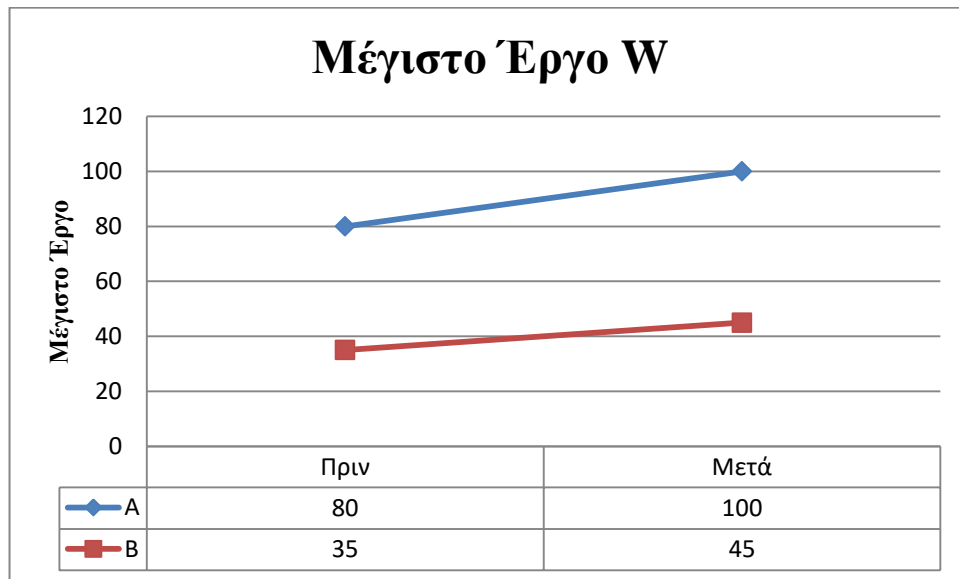
Γράφημα 6. Κλίση VE/VCO2 πριν/μετά την παρέμβαση

Ο αναερόβιος ουδός της ασθενούς A μειώθηκε κατά 1,5 ml/kg/min και της ασθενούς B κατά 0,4 ml/kg/min (Γράφημα 7).



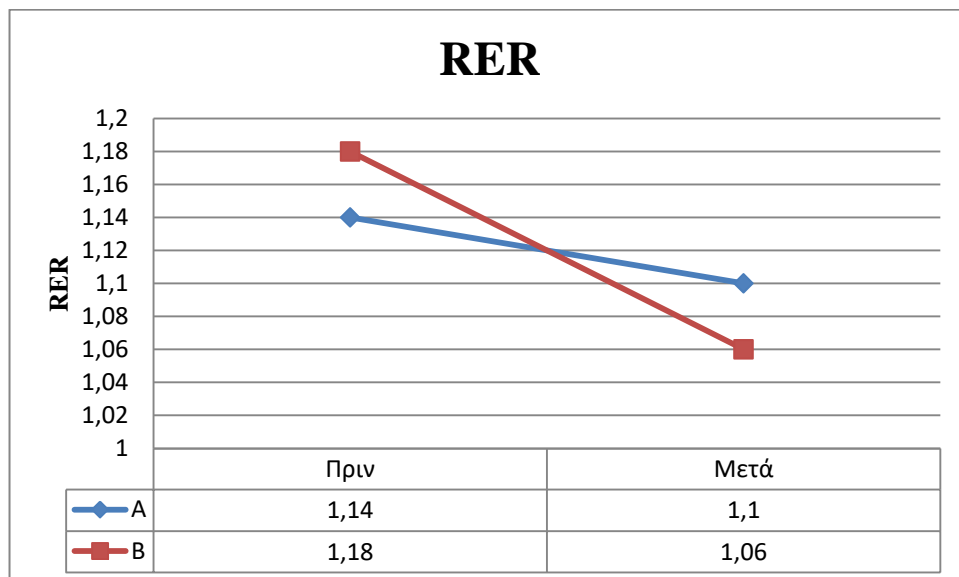
Γράφημα 7. Αναερόβιος ουδός πριν/μετά την παρέμβαση

Το μέγιστο έργο που παρήγαγε η ασθενής Α αυξήθηκε κατά 25% ενώ αυτό που παρήγαγε η ασθενής Β αυξήθηκε κατά 28,5% (Γράφημα 8).



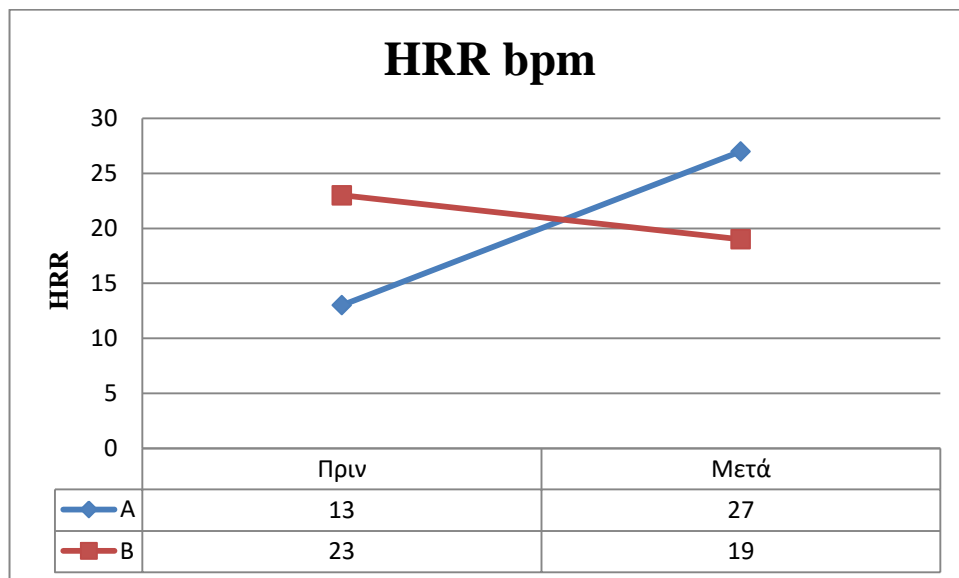
Γράφημα 8. Μέγιστο έργο πριν/μετά την παρέμβαση

Το πηλίκo ανταλλαγής αερίων στο μέγιστο της δοκιμασίας κόπωσης της ασθενούς Α μειώθηκε κατά 0,04 και της Β κατά 0,12 (Γράφημα 9).



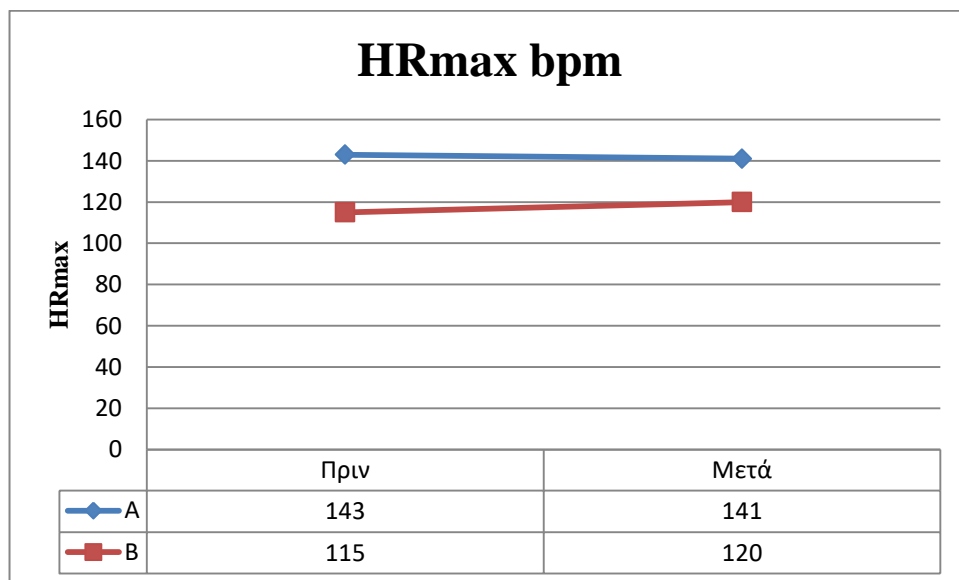
Γράφημα 9. Πηλίκo ανταλλαγής αερίων πριν/μετά την παρέμβαση

Η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας στο πρώτο λεπτό μετά την παρέμβαση είχε αύξηση 14 παλμούς για την ασθενή Α και μείωση 4 παλμούς για την ασθενή Β (Γράφημα 10).



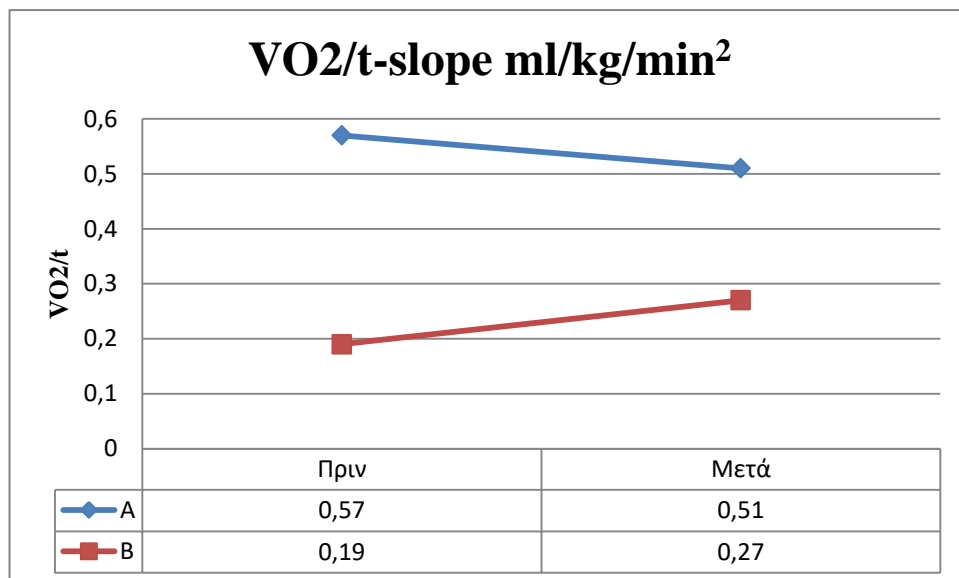
Γράφημα 10. Ανάκαμψη καρδιακής συχνότητας στο πρώτο λεπτό πριν/μετά την παρέμβαση

Η ασθενής Α είχε μείωση της μέγιστης καρδιακής συχνότητας κατά 2 παλμούς και η Β είχε αύξηση στην ίδια τιμή κατά 5 παλμούς (Γράφημα 11).



Γράφημα 11. Μέγιστη καρδιακή συχνότητα πριν/μετά την παρέμβαση

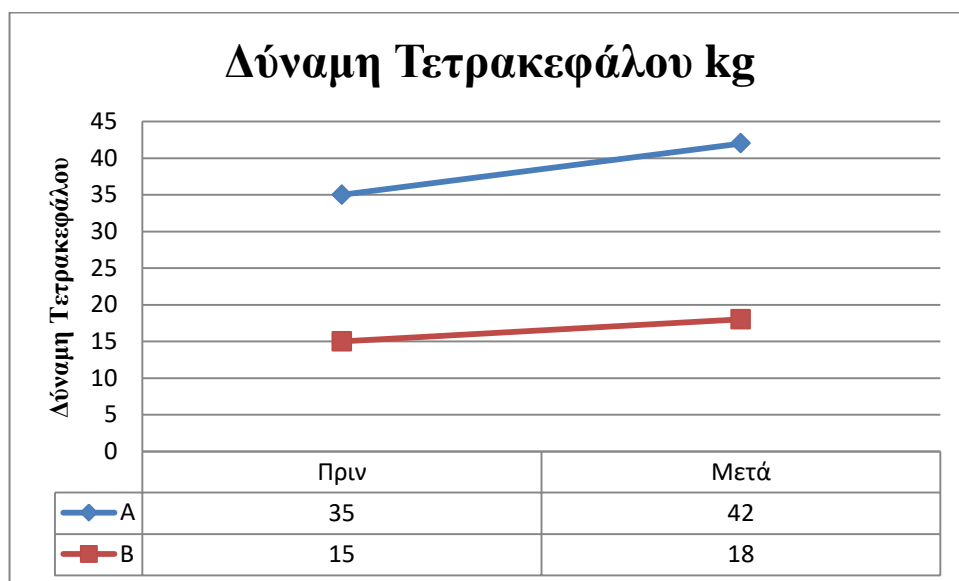
Η κλίση μείωσης της πρόσληψης O₂ κατά το 1ο λεπτό της ανάκαμψης (VO₂/t-slope) είχε μείωση 0,06 ml/kg/min² στην ασθενή A και αύξηση 0,08 ml/kg/min² στην ασθενή B (λαμβάνονται οι τιμές της VO₂ στην ανάκαμψη ως ο μέσος όρος ανά 10 δευτερόλεπτα) (Γράφημα 12).



Γράφημα 12. Κλίση VO₂/t-slope πριν/μετά την παρέμβαση

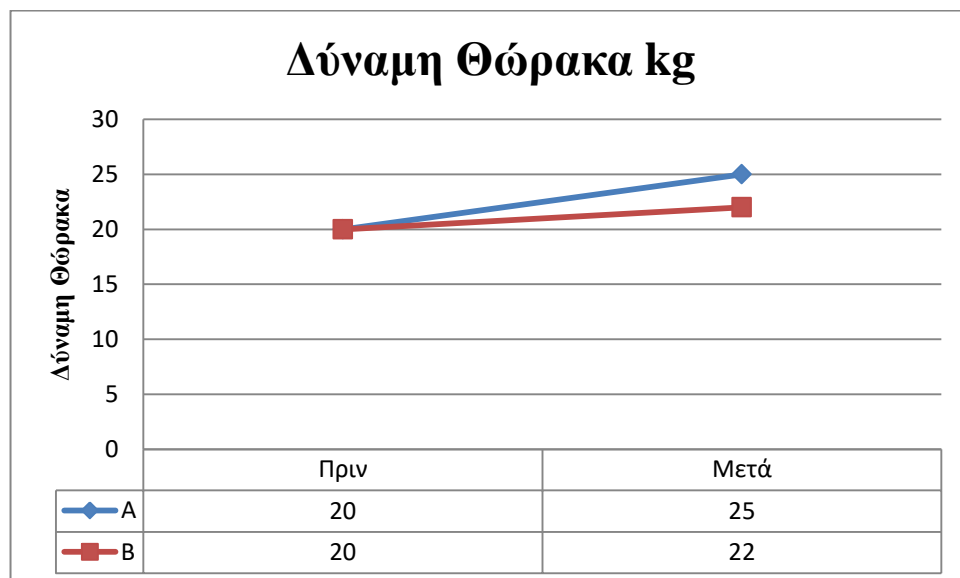
2.6.2 Αξιολόγηση Δύναμης

Η δύναμη του τετρακεφάλου και των δύο ασθενών αυξήθηκε κατά 20% (Γράφημα 13).



Γράφημα 13. Δύναμη τετρακεφάλου πριν/μετά την παρέμβαση

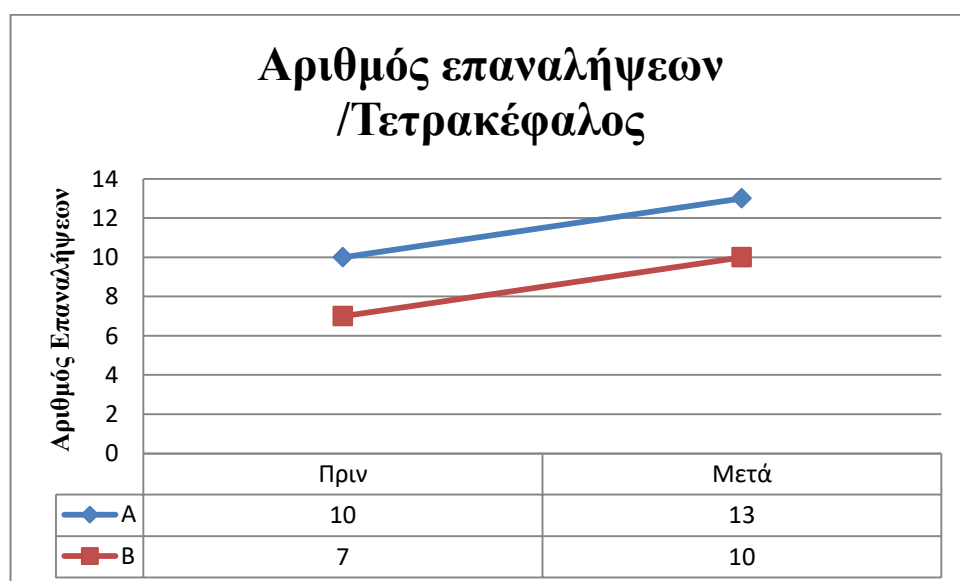
Η δύναμη του θώρακα της ασθενούς Α αυξήθηκε κατά 25% και της ασθενούς Β κατά 10% (Γράφημα 14).



Γράφημα 14. Δύναμη θώρακα πριν/μετά την παρέμβαση

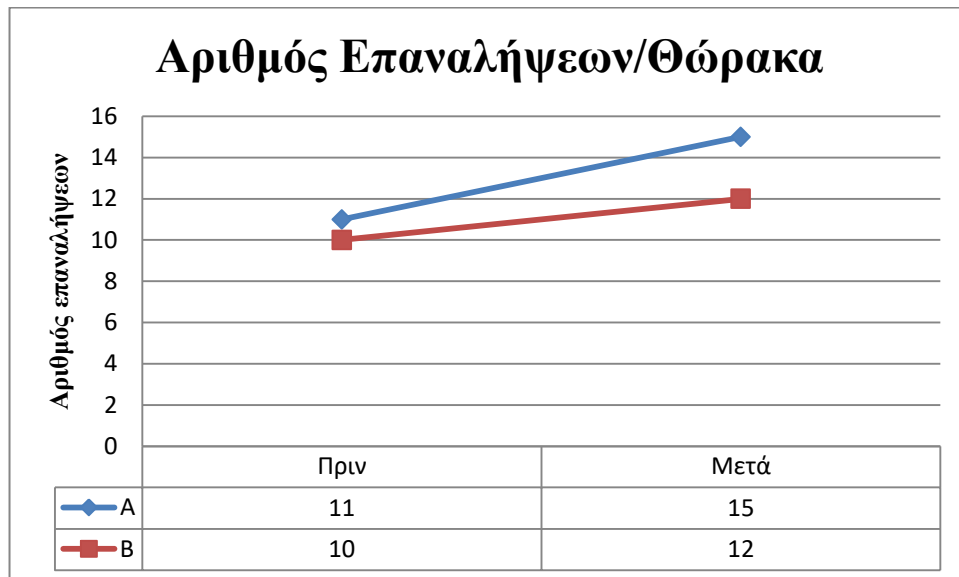
2.6.3 Τεστ υπομέγιστης δύναμης (εκφρασμένο σε επαναλήψεις)

Οι επαναλήψεις σε στατικό μηχάνημα εκγύμνασης του τετρακεφάλου των ασθενών Α και Β αυξήθηκαν κατά 3 (Γράφημα 15).



Γράφημα 15. Επαναλήψεις σε στατικό μηχάνημα εκγύμνασης τετρακεφάλου πριν/μετά την παρέμβαση

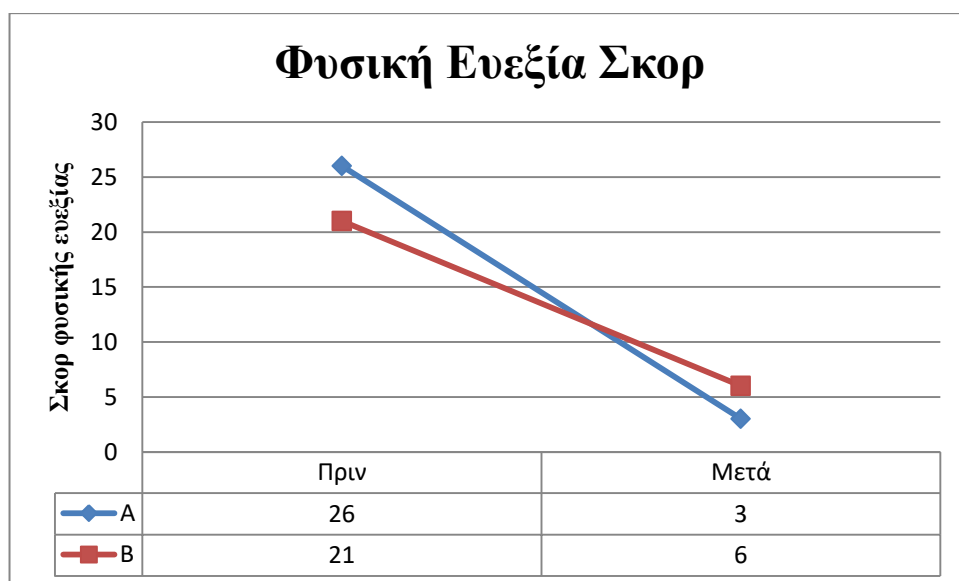
Οι επαναλήψεις σε στατικό μηχάνημα εκγύμνασης του θώρακα αυξήθηκαν κατά 4 στην ασθενή Α και κατά 2 στην ασθενή Β (Γράφημα 16).



Γράφημα 16. Επαναλήψεις σε στατικό μηχάνημα εκγύμνασης θώρακα πριν/μετά την παρέμβαση

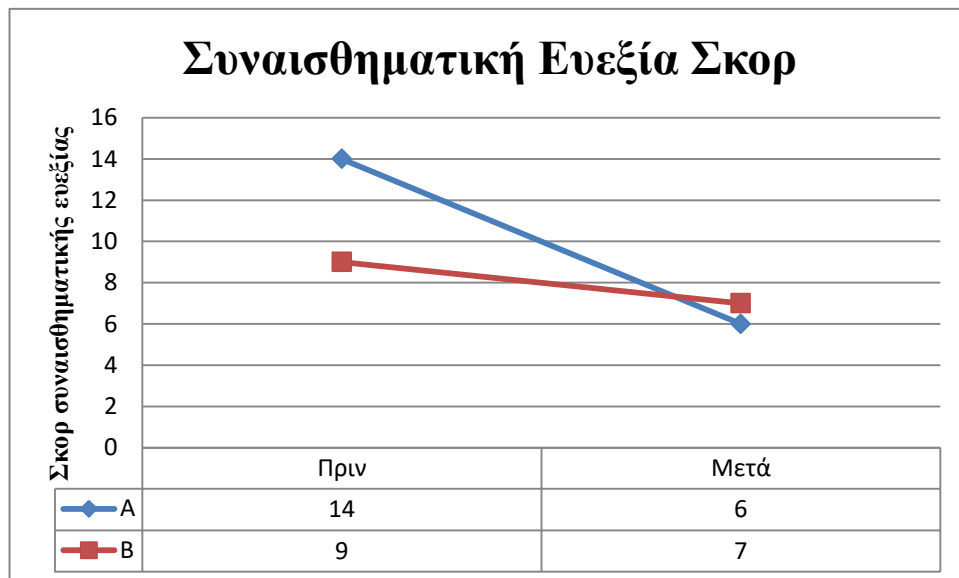
2.6.4 Ποιότητα ζωής

Το σκορ της φυσικής ευεξίας μειώθηκε κατά 23 στην ασθενή Α και κατά 15 στην ασθενή Β (Γράφημα 17).



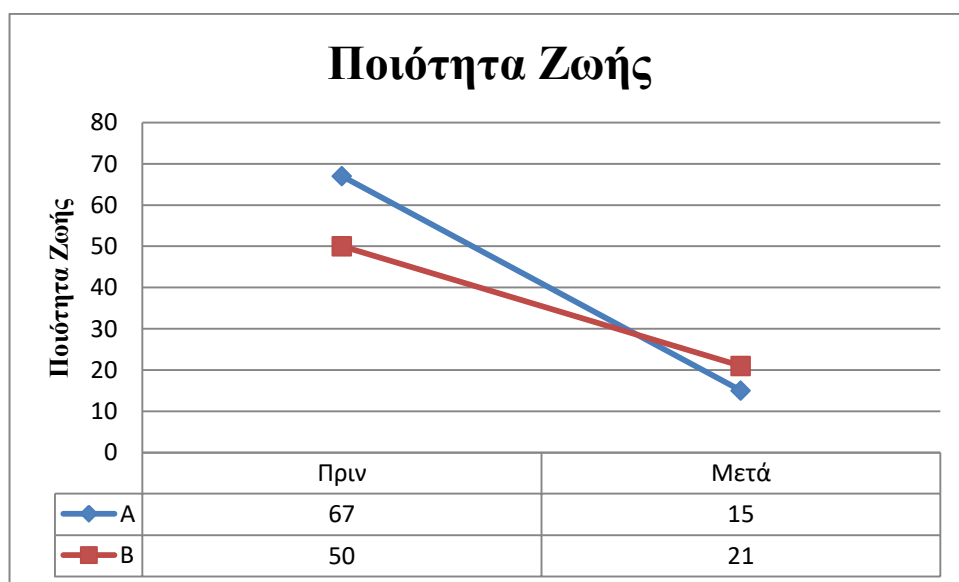
Γράφημα 17. Φυσική ευεξία πριν/μετά την παρέμβαση

Το σκορ της συναισθηματικής ευεξίας μειώθηκε κατά 8 στην ασθενή Α και κατά 2 στην ασθενή Β (Γράφημα 18).



Γράφημα 18. Συναισθηματική ευεξία πριν/μετά την παρέμβαση

Το συνολικό σκορ του ερωτηματολογίου για την ποιότητα ζωής, μειώθηκε κατά 52 για την ασθενή Α και κατά 29 για την ασθενή Β (Γράφημα 19).

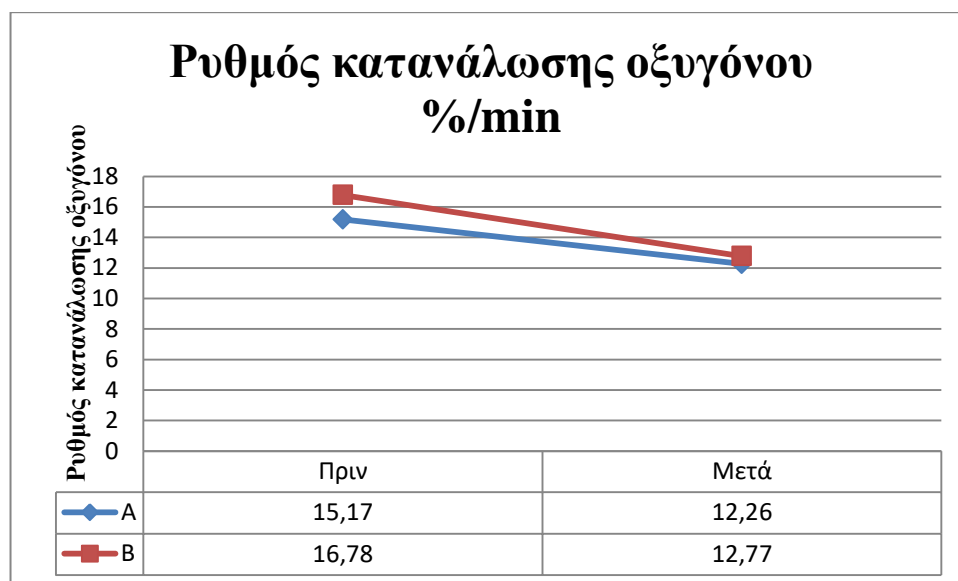


Γράφημα 19. Συνολικό σκορ ποιότητας ζωής πριν/μετά την παρέμβαση

2.6.5 Μικροκυκλοφορία

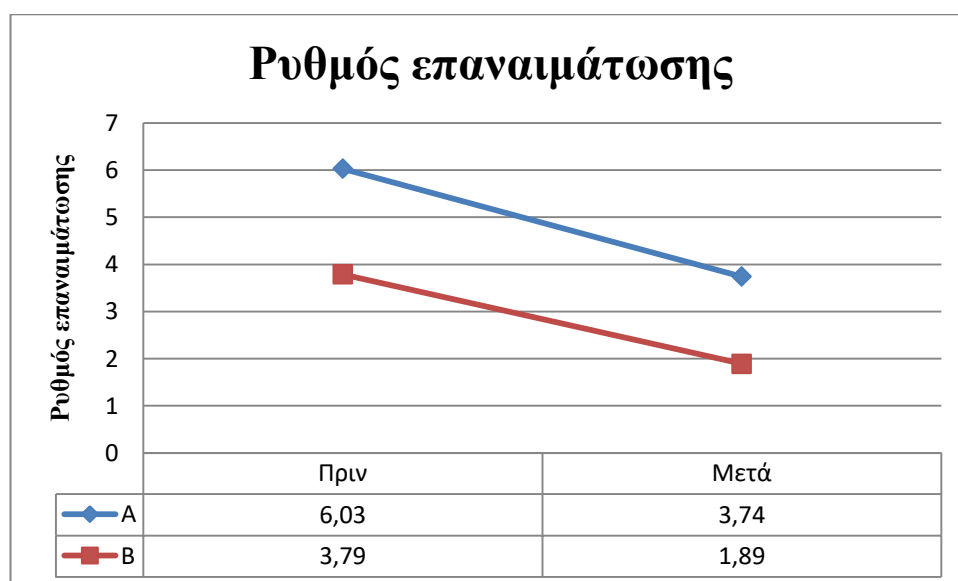
Οι παραπάνω μετρήσεις ελήφθησαν πριν και μετά το πέρας της συνολικής παρέμβασης. Για τις μετρήσεις μικροκυκλοφορίας με την μέθοδο NIRS επιλέχθηκε διαφορετικός σχεδιασμός, καθώς πραγματοποιήθηκαν πριν και μετά την αρχική CPET .

Ο ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου της ασθενούς A αυξήθηκε μετά από μια συνεδρία κατά 2,91%/min ενώ της ασθενούς B κατά 4,01%/min (σε απόλυτες τιμές) (Γράφημα 20).



Γράφημα 20. Ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου πριν/μετά την αρχική CPET σε απόλυτες τιμές

Ο ρυθμός επαναιμάτωσης της ασθενούς A είχε 38% μείωση ενώ της ασθενούς B 52,8% (Γράφημα 21).



Γράφημα 21. Ρυθμός επαναιμάτωσης πριν/μετά την αρχική CPET

2.7 Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη ανάλυσης περιπτώσεων φαίνεται ότι οι δύο ασθενείς με CHF και CA ακολούθησαν ένα πρόγραμμα άσκησης με ασφάλεια, μέσω του οποίου βελτιώθηκε η λειτουργική κατάσταση και η ποιότητα ζωής τους. Συγκεκριμένα αυξήθηκαν τόσο η $VO_2\text{peak}$ και η προβλεπόμενη $VO_2\text{peak}\%$ όσο και το μέγιστο τους έργο, μετρήσεις οι οποίες προέκυψαν μέσω CPET. Επιπλέον υπήρξε αύξηση της δύναμης των μυών του θώρακα και του τετρακεφάλου. Επιπροσθέτως φάνηκε να υπάρχει διαφορά σε σχέση με την ποιότητα ζωής των ασθενών, η οποία βελτιώθηκε σωματικά και συναισθηματικά σε μεγάλο βαθμό. Ακόμα υπήρξε βελτίωση του ρυθμού επαναιμάτωσης, κάτι το οποίο διαπιστώθηκε με την χρήση της μεθόδου NIRS, πριν και μετά από την αρχική CPET και υποδεικνύει άμεση βελτίωση της συστηματικής και τοπικής μικροκυκλοφορίας των σκελετικών μυών [19].

Τα παραπάνω ευρήματα φαίνονται αναμενόμενα αν τα συγκρίνουμε με ήδη υπάρχουσες μελέτες οι οποίες αναδεικνύουν τα οφέλη που αποκομίζουν από την άσκηση τόσο οι ασθενείς με CHF όσο και οι ογκολογικοί ασθενείς. Οι ασθενείς με CHF παθοφυσιολογικά παρουσιάζουν κινητοποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών, η οποία προκαλεί κατακράτηση υγρών και νατρίου, περιφερική αγγειοσύσπαση, ίνωση του μυοκαρδίου και συνολικά τοξικότητα στα μυοκαρδιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της δομής και της απόδοσης της καρδιάς. Τόσο η αγγειοδιασταλτική ικανότητα των αγγείων και συνολικά η μυϊκή αιμάτωση όσο και τα ενεργειακά αποθέματα σε ATP και η φωσφοκρεατίνη είναι μειωμένα. Η άσκηση θεωρείται σήμερα χρήσιμο διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο αλλά και θεραπευτική παρέμβαση στην CHF. Φαίνεται να έχει πρωταγωνιστικό ρόλο στην πρωτογενή και στην δευτερογενή πρόληψη. Έχει βρεθεί επίσης ότι αυξάνει την περιφερική αιμάτωση, τον μεταβολισμό των σκελετικών μυών, την πρόσληψη οξυγόνου, την καρδιακή παροχή και τον όγκο παλμού σε ασθενείς με CHF. Ακόμα προκαλεί μυϊκή υπερτροφία και μειώνει το χρόνο νοσηλείας και τα ποσοστά θνησιμότητας [11,12]. Η άσκηση επίσης, σε πολλές περιπτώσεις ογκολογικών ασθενών, αύξησε την ικανότητα για άσκηση και την συνολική λειτουργικότητα, ενώ μείωσε τα συμπτώματα δύσπνοιας, κόπωσης και κατάθλιψης. Επίσης αύξησε την πρόσληψη οξυγόνου και βελτίωσε την αγγειακή λειτουργία [74]. Αντίστοιχοι μηχανισμοί παρατηρούνται και στην CA καθώς υπάρχει μια διαταραγμένη αιμοδυναμική απόκριση η οποία συνοδεύεται από μειωμένη ινότροπη εφεδρεία και μειωμένη πνευμονική αρτηριακή συμμόρφωση. Οι ασθενείς με CA δεν έχουν την δυνατότητα να αυξήσουν τον όγκο παλμού κατά τη διάρκεια της άσκησης [5], κάτι το οποίο ενδεχομένως και

όπως φαίνεται και από τα ενθαρρυντικά ευρήματα της παρούσας μελέτης, χρειάζεται δομημένο και μακροχρόνιο πρόγραμμα άσκησης για να βελτιωθεί. Τέτοιες βελτιώσεις έχουμε δει και σε σχετικές μελέτες με πρωτόκολλα άσκησης αερόβιου έργου [5,24,74], συνδυαστικού προγράμματος αερόβιου έργου είτε με ασκήσεις ενδυνάμωσης [7,11,12,18,47] είτε με ομαδικά παιχνίδια [8], HNME [16] και IMT [14].

Σχετικά με την μικροκυκλοφορία, η NIRS αξιολογεί την οξυγόνωση των ιστών και παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης εντός ενός ιστού, που περιέχει αρτηριακά, τριχοειδικά και φλεβικά αιμοφόρα αγγεία. Επίσης χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της απόκρισης σε ισχαιμικό ερέθισμα και παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις δυναμικές μεταβολές της ιστικής οξυγόνωσης στους σκελετικούς μύες. Ασθενείς με CHF βελτίωσαν την μικροκυκλοφορία τους μετά από ένα πρόγραμμα αποκατάστασης [48], ενώ ασθενείς με μυϊκή αδυναμία της μονάδας εντατικής θεραπείας είχαν επίσης βελτίωση μετά από μόλις μια εφαρμογή HNME κάτι το οποίο και σε αυτή την περίπτωση υποδεικνύει την άμεση βελτίωση της συστημικής και τοπικής μικροκυκλοφορίας [46]. Παρόμοιες βελτιώσεις στην μικροκυκλοφορία είχαν, μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης, ασθενείς με στεφανιαία νόσο [76].

Βασικός περιορισμός ήταν η φύση/ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης. Το δείγμα ήταν μικρό και δεν υπήρξε τυχαιοποίηση. Παρ' όλα αυτά και δεδομένου του ότι αυτή την στιγμή δεν υπάρχουν άλλες μελέτες στο συγκεκριμένο πεδίο, η συγκεκριμένη έρευνα έχει αυξημένη κλινική σημασία καθώς φέρει ενδείξεις ότι οι ασθενείς με CHF και CA μπορούν να ασκηθούν με ασφάλεια, να ωφεληθούν ή γενικά να επηρεαστούν από την άσκηση. Σημαντικό όμως είναι ότι η παρούσα έρευνα θα μπορούσε να δώσει το έναυσμα και να είναι η βάση για την δημιουργία μιας μελλοντικής τυχαιοποιημένης μελέτης καθώς φαίνεται ότι συνολικά η άσκηση έχει τη δυνατότητα να αναδειχθεί ως ένα σημαντικό μέσο αποκατάστασης και σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

2.8 Συμπεράσματα

Ασθενείς με CA και CHF μπορούν να παρακολουθήσουν προγράμματα άσκησης με ασφάλεια, και να ωφεληθούν στην λειτουργική τους κατάσταση και την ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα αυτά απαιτούν διερεύνηση με τυχαιοποιημένες μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bartolini S, Baldasseroni S, Fattiroli F, et al. Poor right ventricular function is associated with impaired exercise capacity and ventilatory efficiency in transthyretin cardiac amyloid patients. *Internal and Emergency Medicine*. 2020. First. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02474-1>.
2. Yunis A, Doros G, Luptak I, et al. Use of Ventilatory Efficiency Slope as a Marker for Increased Mortality in Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *The American journal of cardiology*. 2019;124(1):122–130.
3. Hein S, Siepen FAD, Bauer R, et al. Peak V[˙]O₂ is an independent predictor of survival in patients with cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2018;25(3):167-173.
4. Ong KC, Askew WJ, Dispenzieri A, et al. Abnormal stress echocardiography findings in cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(2):124–131.
5. Clemmensen TS, Mølgaard H, Sørensen J, et al. Inotropic myocardial reserve deficiency is the predominant feature of exercise haemodynamics in cardiac amyloidosis. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1457–1465.
6. Clemmensen TS, Soerensen J, Hansson NH, et al. Myocardial Oxygen Consumption and Efficiency in Patients With Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):e009974. doi: 10.1161/JAHA.118.009974.
7. Besnier F, Labrunée M, Richard L, et al. Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure. A randomised controlled trial. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2019;62(5):321–328.
8. Höllriegel R, Winzer EB, Linke A, et al. Long-Term Exercise Training in Patients With Advanced Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2016;36(2):117-124.
9. Jason LR, Savage PD, Barrett T, et al. Cardiac Rehabilitation Participation Rates and Outcomes for Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2017;38(1):38-42.
10. Casillas JM, Besson D, Hannequin A, et al. Effects of an eccentric training personalized by a low rate of perceived exertion on the maximal capacities in the chronic heart failure: a randomized control trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2016;52(2):159-168.

11. Agapitou V, Tzanis G, Dimopoulos S, et al. Effect of combined endurance and resistance training on exercise capacity and serum anabolic steroid concentration in patients with chronic heart failure. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2018;59(3):179-181.
12. Tzanis G, Philippou A, Karatzanos E, et al. Effects of high intensity interval exercise training on skeletal myopathy of chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(1):36-46.
13. Drozd T, Bilo G, Debicka-Dabrowska D, et al. Blood pressure changes in patients with chronic heart failure undergoing slow breathing training. *Blood Pressure*. 2016;25(1):4-10.
14. Chen PC, Liaw MY, Wang LY, et al. Inspiratory muscle training in stroke patients with congestive heart failure. *Medicine*. 2016;95(37):e4856.doi: 10.1097/MD.0000000000004856.
15. Sandri M, Viehmann M, Adams V, et al. Chronic heart failure and aging – effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(4):349–358.
16. Kadoglou N, Mandila C, Karavidas A, et al. Effect of functional electrical stimulation on cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(8):833–839.
17. Tzanis G, Manetos C, Dimopoulos S, et al. Attenuated Microcirculatory Response to Maximal Exercise in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2016;36(1):33-37.
18. Panagopoulou N, Karatzanos E, Dimopoulos S, et al. Exercise training improves characteristics of exercise oscillatory ventilation in chronic heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(8):825-832.
19. Kourek C, Karatzanos E, Psarra K, et al. Endothelial progenitor cells mobilization after maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020;S1109-9666(20)30074-9. First. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.007.
20. Piotrowicz E, Piotrowski W, Piotrowicz R. Positive Effects of the Reversion of Depression on the Sympathovagal Balance after Telerehabilitation in Heart Failure Patients. *Annals of noninvasive Electrocardiology*. 2016;21(4):358–368.
21. Wittekind SG, Gilchrist SC. Exercise testing and cardiac rehabilitation in patients treated for cancer. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020. First. doi: 10.1007/s11239-020-02265-7.

22. D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, et al. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019. <https://doi.org/10.1177/2047487319874900>.
23. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors. *Circulation*. 2019. 21;139(21):e997-e1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.
24. Monfort A, Banydeen R, Demoniere F, et al. Restrictive cardiac phenotype as primary cause of impaired aerobic capacity in Afro-Caribbean patients with val122ile variant transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid*, 2020;27(3):145-152
25. Clemmensen TS, Eiskjær H, Mikkelsen F, et al. Left Ventricular Pressure-Strain-Derived Myocardial Work at Rest and during Exercise in Patients with Cardiac Amyloidosis. *American Society of Echocardiography*. 2020;33(5):573-582.
26. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Advances*. 2018;2(10):1046-1053.
27. Porcari A, Merlo M, Rapezzi C, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: An uncharted territory awaiting discovery. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;82:7-15.
28. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Failure*. 2019;6(6):1128-1139.
29. Omerovic S, Jain A. Echocardiogram. 2020 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32644366.
30. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. 2021 May 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29083812.
31. King DL, El-Khoury Coffin L, Maurer MS. Myocardial contraction fraction: a volumetric index of myocardial shortening by freehand three-dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(2):325-9.
32. Luis SA, Chan J, Pellikka PA. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Systolic Function: An Overview of Contemporary Techniques, Including Speckle-Tracking Echocardiography. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(1):125-138.
33. Roger-Rollé A, Cariou E, Rguez K, et al. Can myocardial work indices contribute to the exploration of patients with cardiac amyloidosis? *Open Heart* 2020;7:e001346. doi:10.1136/openhrt-2020-001346.

34. Nicol M, Denev A, Lairez O, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in cardiac amyloidosis. *European Journal of Heart Failure*. 2020. doi: 10.1002/ejhf.2016.
35. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26.
36. McCausland KL, Quock TP, Rizio AA, Bayliss MS, White MK, Guthrie SD, Sanchorawala V. Cardiac biomarkers and health-related quality of life in patients with light chain (AL) amyloidosis. *British Journal of Haematology*. 2019;185(5):998-1001.
37. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *American Journal of Hematology*. 2018;93(9):1169-1180.
38. Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurology and Therapy*. 2020;9(2):317-333.
39. Figueroa MS, Peters JJ. Congestive heart failure: Diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Respiratory Care*. 2006;51(4):403-12.
40. Shchekochikhin D, Al Ammary F, Lindenfeld JA, Schrier R. Role of diuretics and ultrafiltration in congestive heart failure. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(7):851-66.
41. 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. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(7):585-91.
42. Kotze A, Howell SJ. Heart failure: pathophysiology, risk assessment, community management and anaesthesia. *Critical Care & Pain*. 2008. doi:10.1093/bjaceaccp/mkn028.
43. Martin PY, Schrier RW. Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis and treatment. *Kidney International Supplement*. 1997;59:S57-61.
44. Falk K, Granger BB, Swedberg K, et al. Breaking the vicious circle of fatigue in patients with chronic heart failure. *Qualitative Health Research*. 2007;17(8):1020-1027.
45. Soska V, Dobsak P, Pohanka M, et al. Exercise training combined with electromyostimulation in the rehabilitation of patients with chronic heart failure: A randomized trial. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech Republic*. 2014;158(1):98-106.
46. Angelopoulos E, Karatzanos E, Dimopoulos S, et al. Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients - a pilot study. *Annals of Intensive Care*. 2013;3(1):39.

47. Rengo JL, Savage PD, Barrett T, et al. Cardiac Rehabilitation Participation Rates and Outcomes for Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2018;38(1):38-42.
48. Gerovasili V, Drakos S, Kravari M, et al. Physical exercise improves the peripheral microcirculation of patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2009;29(6):385-391.
49. Barac A, Murtagh G, Carver JR, et al. Cardiovascular Health of Patients With Cancer and Cancer Survivors: A Roadmap to the Next Level. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(25):2739-46.
50. Shapiro CL. Cancer Survivorship. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2438-2450.
51. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(9):833-42.
52. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(10):1122-30.
53. Sase K, Kida K, Furukawa Y. Cardio-Oncology rehabilitation- challenges and opportunities to improve cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors. *Journal of Cardiology*. 2020;76(6):559-567.
54. Lee Chuy K, Nahhas O, Dominic P, et al. Cardiovascular Complications Associated with Mediastinal Radiation. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2019;21(7):31.
55. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1457-1467.
56. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768-2801.
57. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiology*. 2017;2(1):88-93.

58. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(8):893-911.
59. Matsumoto H, Shiraishi K, Azuma H, et al. Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 edition by the Japanese Urological Association: Revision working position paper. *International Journal of Urology*. 2020(5):362-368.
60. Palomo A, Ray RM, Johnson L, et al. Associations between exercise prior to and around the time of cancer diagnosis and subsequent cardiovascular events in women with breast cancer: a Women's Health Initiative (WHI) Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69:11.
61. MacVicar MG, Winningham ML, Nickel JL. Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nursing Research*. 1989;38(6):348-51.
62. Pinto BM, Papandonatos GD, Goldstein MG, et al. Home-based physical activity intervention for colorectal cancer survivors. *Psychooncology*. 2013;22(1):54-64.
63. Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, et al. Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. *Cancer*. 2017;123(20):4057-4065.
64. Jones LW, Douglas PS, Khouri MG, et al. Safety and efficacy of aerobic training in patients with cancer who have heart failure: an analysis of the HF-ACTION randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(23):2496–2502.
65. Tong CKW, Lau B, Davis MK. Exercise Training for Cancer Survivors. *Current Treatment Options in Oncology*. 2020;21(7):53.
66. Wang HL, Cousin L, Fradley MG, et al. Exercise Interventions in Cardio-oncology Populations: A Scoping Review of the Literature. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2020. doi: 10.1097/JCN.0000000000000664.
67. Powell KE, King AC, Buchner DM, et al. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. *Journal of Physical Activity & Health*. 2018;17:1-11.
68. Schlüter K, Schneider J, Sprave T, et al. Feasibility of Two High-Intensity Interval Training Protocols in Cancer Survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2019;51(12):2443-2450.
69. Dolan LB, Campbell K, Gelmon K, et al. Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors--a pilot RCT. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(1):119-127.

70. Toohey K, Pumpa KL, Arnold L, et al. A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and continuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. *PeerJ*. 2016;4:e2613.
71. Molassiotis A, Charalambous A, Taylor P, et al. The effect of resistance inspiratory muscle training in the management of breathlessness in patients with thoracic malignancies: a feasibility randomised trial. *Supportive Care in Cancer*. 2015;23(6):1637-45.
72. Rosero ID, Ramírez-Vélez R, Lucia A, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):944.
73. Rothe D, Cox-Kennett N, Buijs DM, et al. Cardiac Rehabilitation in Patients With Lymphoma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cardio-oncology Pilot Project. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(10 Suppl 2):S263-S269. doi: 10.1016/j.cjca.2018.07.001.
74. Clemmensen TS, Eiskjær H, Mølgaard H, et al. Abnormal Coronary Flow Velocity Reserve and Decreased Myocardial Contractile Reserve Are Main Factors in Relation to Physical Exercise Capacity in Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(1):71-78.
75. Chiaranda G, Myers J, Arena R, et al. Prognostic comparison of the FRIEND and Wasserman/Hansen peak VO₂ equations applied to a submaximal walking test in outpatients with cardiovascular disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019. doi: 10.1177/2047487319871728.
76. Soares RN, Murias JM, Saccone F, et al. Effects of a rehabilitation program on microvascular function of CHD patients assessed by near-infrared spectroscopy. *Physiological Reports*. 2019 Jun;7(11):e14145. doi: 10.14814/phy2.14145.

Υπεύθυνη δήλωση συγγραφέα:

«Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1999/1986, η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Κλινική Εργοσπιρομετρία, Άσκηση, Προηγμένη Τεχνολογία και Αποκατάσταση» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας και προσωπικά δεδομένα τρίτων με βάση την κείμενη νομοθεσία. Δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, αναπαραγωγής και αναδημοσίευσης. Τέλος, οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές πληρώντας όλους τους κανόνες της επιστημονικής συγγραφής, ηθικής και δεοντολογίας».