



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Α' ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π.Μ.Σ. ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ

ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΜΕΘ

Δ/ΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΠΑΚΑΚΟΣ ΠΕΤΡΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: «Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ »

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΒΡΑΝΑ ΠΗΝΕΛΟΠΗ

ΑΘΗΝΑ 2023

3ΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

A) ΚΟΥΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

B) ΔΑΒΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Γ) ΓΙΑΛΑΦΟΣ ΗΛΙΑΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	6
Summary	7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	8

A ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
2 . ΟΡΙΣΜΟΣ , ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ	
2 .1 Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας	10
2.2 Ορολογίες	
2.2.1 Καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης	11
2.2.2 Δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας	12
2.2.3 Άλλη ορολογία που χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια	12
2.2.4 Η βαρύτητα των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας.....	13
2.3 Επιδημιολογία και η φυσική ιστορία της καρδιακής ανεπάρκειας	
2.3.1 Επίπτωση και επιπολασμός	13
2.3.2 Η αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας	14
2.3.3 Φυσική της ιστορία και η πρόγνωση	14
3 . Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	
3.1 Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας	15
3.2 Έρευνες με τον προσδιορισμό της υποκείμενης αιτιολογίας για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	17
4. Η επίδραση της άσκησης στην καρδιακή ανεπάρκεια	
4.1 Η καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης	17

4.2 Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης	18
4.3 Οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια	19
4.4 Συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας	20
4.5 Μεταμόσχευση καρδιάς	20
5. Τρόποι σωματικής άσκησης για τη διαχείριση της καρδιάς ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης	21
6. Καρδιακή αποκατάσταση με βάση την άσκηση σε ασθενείς με μειωμένη αριστερή κοιλία κλάσμα εξώθησης	22
7. Επιπτώσεις της καρδιακής αποκατάστασης με βάση την άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σχετικά με τη θνησιμότητα και τη νοσηλεία	23
8. Οι επιπτώσεις της προπόνησης με αντίσταση στη μυϊκή δύναμη και στην αερόβια ικανότητα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	24
9 . Η άσκηση αποκατάστασης στην καρδιακή ανεπάρκεια	25

B ΜΕΡΟΣ

Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

1 . Η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης	30
2. Η καρδιακή αποκατάσταση βελτιώνει την ποιότητα ζωής με την αερόβια άσκηση και την επανεισαγωγή των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	30
3. Οι επιπτώσεις παρέμβασης φαρμάκων και η ποιότητα ζωής των ασθενών στην άσκηση σχετικά με τη λειτουργική ικανότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε διατηρημένη κλάσμα εξώθησης	31
4. Οι επιπτώσεις της άσκησης στο VO ₂ peak, στην ποιότητα ζωής και στη νοσηλεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια	35

ΕΠΙΛΟΓΟΣ 36

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

38

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος της συγκεκριμένης εργασίας είναι να αναλυθεί η ποιότητα ζωής ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και η αποκατάστασή τους. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα χρόνιο σύνδρομο για το οποίο δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία. Οπότε η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μέσω της διαχείρισης των συμπτωμάτων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του προσδόκιμου ζωής. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αντιμετωπίζουν μια σειρά συμπτωμάτων όπως η δύσπνοια και η κόπωση περιορίζοντας έτσι τις καθημερινές δραστηριότητες συμπεριλαμβανομένης και της άσκησης

Πέρα από τη συνήθη ιατρική φροντίδα που περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή και κατάλληλη διαίτα, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες για την πιθανή θετική επίδραση της αερόβιας άσκησης σε προγράμματα αποκατάστασης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Άρα μέσα από μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και της αρθρογραφίας εξάγεται το συμπέρασμα ότι η αερόβια άσκηση φαίνεται να επιδρά θετικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Βελτιώνει την ανοχή τους για άσκηση και γενικότερα τη φυσική τους κατάσταση και συμβάλλει στην βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Υπάρχουν όμως και ενδείξεις που σχετίζουν την αερόβια άσκηση με μειωμένη θνησιμότητα και νοσηρότητα. Για αυτό το λόγο θα πρέπει να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες προκειμένου να αποσαφηνισθούν οι μηχανισμοί οι οποίοι επιδρούν μέσω της αερόβιας άσκησης στην άσκηση και στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας των ασθενών. Επομένως, πλέον η αερόβια άσκηση θεωρείται μια ασφαλής και ευεργετική προσθήκη στα προγράμματα αποκατάστασης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Λέξεις κλειδιά:

Καρδιακή ανεπάρκεια, ποιότητα ζωής, αποκατάσταση, συστηματική ανασκόπηση

SUMMARY

The aim of this work is to analyze the quality of life of patients with heart failure and their rehabilitation. Heart failure is a chronic syndrome for which there is no effective treatment. So improving patients' quality of life through symptom management results in increased life expectancy. Patients with heart failure experience a range of symptoms such as shortness of breath and fatigue thus limiting daily activities including exercise.

In addition to the usual medical care that includes medication and an appropriate diet, many studies have been conducted on the possible positive effect of aerobic exercise in rehabilitation programs for patients with heart failure. So through a systematic review of the literature and articles, the conclusion is drawn that aerobic exercise seems to have a positive effect on the quality of life of patients with heart failure. So through a systematic review of the literature and articles, the conclusion is drawn that aerobic exercise seems to have a positive effect on the quality of life of patients with heart failure. It improves their tolerance for exercise and in general their physical condition and contributes to the improvement of the functionality of the left ventricle. However, there are also indications that aerobic exercise is associated with reduced mortality and morbidity. For this reason, more studies should be carried out in order to clarify the mechanisms through which aerobic exercise affects the exercise and remodeling of the patients' left ventricle. Therefore, aerobic exercise is now considered a safe and beneficial addition to the rehabilitation programs of heart failure patients.

Keywords:

Heart failure, quality of life, cardiac rehabilitation, systematic review

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

RT: εκπαίδευση με αντίσταση

HF: καρδιακή ανεπάρκεια

EF: κλάσμα εξώθησης

CHF: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

AHF : οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

SpO2: δια δερμικός κορεσμός οξυγόνου

CV: καρδιαγγειακά

HFpEF: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

HFmrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

VO2: κατανάλωση οξυγόνου

LVEF: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

HFmrEF: Καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης

NP: Νατριουρητικό πεπτιδίδιο

RV: Δεξιά κοιλία

ARVC: Αρρυθμογενής μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας

NYHA: Καρδιολογική Ένωση Νέας Υόρκης

COPD: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

CHS: κοόρτες

HFA: Σύλλογος Καρδιακής Ανεπάρκειας

ADHF: Οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια

HbA1c : γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

eGFR : ρυθμός σπειραματικής διήθησης

LVADs : βοηθητική συσκευή αριστερής κοιλίας

A ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία νόσος κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να εκπληρώσει τον ρόλο της επαρκώς και να διατηρήσει την ικανοποιητική παροχή αίματος προς τα διάφορα όργανα του σώματος, ούτως ώστε να εξασφαλίζεται η απαραίτητη οξυγόνωση και ο μεταβολισμός αυτών. Συνήθως επηρεάζετε το 1%-2% των ενηλίκων στο δυτικό κόσμο και η επιβίωση αυτών έχει βελτιωθεί εφ' όσον γίνει πρώιμα και έγκαιρα. Μέσα από μία σειρά ερευνών έχει αποδειχτεί ότι μεταξύ άλλων, η φυσική δραστηριότητα έχει βελτίωση την ποιότητα ζωής και μείωσε τις εισαγωγές στα νοσοκομεία. ⁽¹⁾

2 . ΟΡΙΣΜΟΣ , ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια δεν είναι νόσος, αλλά ένα κλινικό σύνδρομο κατά το οποίο η καρδιά αδυνατεί να εξωθήσει την απαραίτητη ποσότητα αίματος στο σώμα για να εκτελέσει τις φυσιολογικές του λειτουργίες, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται συμπτώματα όπως δύσπνοια, κόπωση και κατακράτηση υγρών αρχικά σε κόπωση και προοδευτικά σε ηρεμία.⁽¹⁾ Ο επιπολασμός της Καρδιακής Ανεπάρκειας είναι περίπου 1-2% του ενήλικου πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες, με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται πάνω από 10% στα άτομα ηλικίας άνω 70 ετών. ⁽¹⁾

Η αιτιολογία και η έγκαιρη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι σημαντική, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αποτελεσματική θεραπεία με βελτίωση της συμπτωματολογίας. Η καρδιακή ανεπάρκεια κατηγοριοποιείται με βάση της κοιλίας που εμφανίζεται (δεξιά ή αριστερά), βάση της συσπαστικότητας (συστολική ή διαστολική) και του χρόνου εμφάνισης (οξεία ή χρόνια). Οφείλεται σε λειτουργική διαταραχή, η οποία μπορεί να προκληθεί

από διάφορα αίτια, καρδιαγγειακά και μη και οδηγεί σε συστολική ή/και διαστολική δυσλειτουργία. Αίτια καρδιακής ανεπάρκειας ανάμεσα στα πολλά είναι η στεφανιαία νόσος, η υπερτασική καρδιοπάθεια, οι βαλβιδοπάθειες καθώς επίσης και οι μυοκαρδιοπάθειες.⁽¹⁾

Τα συμπτώματα της Καρδιακής Ανεπάρκειας είναι συνήθως μη ειδικά και για αυτό το λόγο ενδέχεται να δυσχεραίνουν τη διάγνωση μεταξύ Καρδιακής Ανεπάρκειας και άλλων παθήσεων. Η αξιολόγηση των συμπτωμάτων αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παρακολούθηση των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια, καθώς ενδέχεται να σχετίζεται με την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Συμπτώματα τα οποία επιμένουν παρά τη χρήση αγωγής, συνήθως υποδηλώνουν την ανάγκη για προσθήκη επιπλέον θεραπείας. Η διάγνωση των HFrEF, HFmrEF και HFpEF καλύπτεται σε περισσότερες λεπτομέρειες στις αντίστοιχες ενότητες τους. Γι' αυτό οι ορισμοί αυτοί συνάδουν με μια πρόσφατη έκθεση για τον καθολικό ορισμό της καρδιακής ανεπάρκειας.⁽⁵⁾

Οι ασθενείς αυτοί που δεν έχουν καρδιαγγειακά προβλήματα με μη καρδιαγγειακή νόσο, π.χ. με αναιμία, πνευμονική, νεφρική, θυρεοειδή ή ηπατική νόσος μπορεί να έχουν συμπτώματα και σημεία παρόμοια με αυτά της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά με έλλειψη καρδιακής δυσλειτουργίας, όπου δεν το κάνουν με αποτέλεσμα να μην να πληρούν τα κριτήρια για τη καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, αυτές οι παθολογίες μπορούν να συνυπάρχουν με τη καρδιακή ανεπάρκεια και να επιδεινώνουν το σύνδρομο αυτό.⁽¹⁾

2.2 Ορολογίες

2.2.1 Καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα το κλάσμα εξώθησης

Ένα είδος κατηγοριοποίησης της καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται στην μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (EF). Έτσι με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, διακρίνονται οι εξής τύποι της καρδιακής ανεπάρκειας:⁽¹⁾

- Μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο από 40%, δηλαδή με σημαντική μείωση της συστολικής λειτουργίας LV. Αυτό χαρακτηρίζεται ως HFrEF
- Ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας με 41% - 49% δηλαδή ήπια μείωση συστολικής λειτουργίας LV και ονομάζεται HFmrEF.
- Διατηρημένο κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο από 50%. Η ομάδα αυτή χαρακτηρίζεται ως ομάδα διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, δηλαδή δεν πάσχει η συστολική απόδοση αλλά η περίοδος χαλάρωσης του μυοκαρδίου και περιγράφεται ως HFpEF. ⁽²⁾ ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ Αυτή η ομάδα χαρακτηρίζεται από ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο από 50%, έχουν συμπτώματα και σημάδια καρδιακής ανεπάρκειας, δομικές και/ή με λειτουργικές καρδιακές ανωμαλίες και/ή υψηλά νατριουρητικά πεπτιδία (NPs). ⁽⁴⁾

2.2.2 Δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας

Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από την ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας (RV). Αν και η κύρια αιτιολογία της χρόνιας ανεπάρκεια RV είναι η πνευμονική υπέρταση (είτε από νοσήματα του πνεύμονα είτε από σοβαρού βαθμού δυσλειτουργία της LV), υπάρχει μια σειρά από άλλες αιτίες που μπορούν να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία της RV (π.χ. μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ARVC), συστηματικό νόσημα ή βαλβιδοπάθεια). ⁽⁷⁾ Η διάγνωση και η διαχείριση της δυσλειτουργίας της RV καλύπτεται εκτενώς σε μία πρόσφατη δημοσίευση της Heart Failure Association (HFA). ⁽⁸⁾

2.2.3 Άλλη κοινή ορολογία που χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να χαρακτηριστεί ανάλογα το χρόνο εμφάνισης της νόσου σε χρόνια (CHF) και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (AHF). Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη των συμπτωμάτων που συνήθως χρήζουν νοσηλείας ενώ η χρόνια καρδιακή

ανεπάρκεια αναφέρεται σε εμμένουσα παραμονή συμπτωμάτων σε ήδη γνωστή νόσο ή τη μεγαλύτερη σταδιακή έναρξη των συμπτωμάτων. Εάν η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια επιδεινωθεί, ξαφνικά ή αργά, τότε περιγράφεται ως «μη αντιρροπούμενη» καρδιακή ανεπάρκεια η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νοσοκομειακή θεραπεία με ενδοφλέβια διουρητική θεραπεία. ⁽¹⁾

2.2.4 Ορολογία που σχετίζεται με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας

Κλινικά, η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας περιγράφεται από τη λειτουργική ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA). Βασίζεται αποκλειστικά στα συμπτώματα και η αποτελεσματικότητά της έχει πιστοποιηθεί από πολλές και μεγάλες μελέτες. Επιπλέον, εργαστηριακές και κλινικές εξετάσεις μας παρέχουν πολλούς προγνωστικούς δείκτες που αναδεικνύουν την κατάσταση και την επικινδυνότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια για νοσηρότητα και θνητότητα. ⁽⁹⁾ Η σημαντικότητα των δεικτών αυτών έγκειται στο γεγονός ότι υπάρχουν ασθενείς, με ήπια συμπτωματολογία μπορεί να εξακολουθούν να έχουν υψηλό κίνδυνο θνητότητας και νοσηρότητας. ⁽¹⁰⁾ Επίσης, οι δείκτες αυτοί μας παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια για επιλογή καρδιακής μεταμόσχευσης ή άλλων θεραπειών. ⁽¹⁾

2.3 Επιδημιολογία και φυσική ιστορία της καρδιακής ανεπάρκειας

2.3.1 Επίπτωση και επιπολασμός

Στις ανεπτυγμένες χώρες, η προσαρμοσμένη στην ηλικία επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να μειώνεται, προφανώς λόγω της καλύτερης διαχείρισης της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά λόγω της αυξημένης γήρανσης, η συνολική επίπτωση αυξάνεται. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Επί του παρόντος, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στην Ευρώπη είναι περίπου 3/1000 σε ανθρώπους

ανά έτος (σε όλες τις ηλικιακές ομάδες) ή περίπου 5/1000 σε ανθρώπους ανά έτος στους ενήλικες. ^(15,16) Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται να είναι το 1 με 2% των ενηλίκων. ^(11,17-21) Ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία, περίπου 1% για άτομα ηλικίας κάτω των 55 ετών και έως 10% σε άτομα ηλικίας 70 ετών και άνω.⁽²³⁻²⁶⁾ Πιστεύεται γενικά ότι, από τα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, περίπου το 50% έχουν HFrEF και το 50% έχει HFpEF/HFmrEF, κυρίως με βάση μελέτες σε νοσηλευόμενους ασθενείς. ^(22, 25, 27, 28) Το μακροπρόθεσμο μητρώο ESC, στο σύνολο των εξωτερικών ασθενών, αναφέρει ότι το 60% έχει HFrEF, το 24% έχει HFmrEF και το 16% έχει HFpEF. ⁽²⁹⁾ Πάνω από το 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι γυναίκες. ^(11, 30, 31)

2.3.2 Η αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας

Η αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική θέση. Σε δυτικές και σε ανεπτυγμένες χώρες, η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) και η υπέρταση είναι οι κυρίαρχοι παράγοντες. ⁽¹⁷⁾

Όσον αφορά την ισχαιμική αιτιολογία, η HFmrEF μοιάζει με την HFrEF, με υψηλότερη συχνότητα CAD σε σύγκριση με την HFpEF. ⁽²⁸⁾

2.3.3 Φυσική ιστορία και πρόγνωση

Η πρόγνωση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει βελτιωθεί σημαντικά σε σχέση μ' αυτήν πριν από μερικές δεκαετίες. Παρ' όλα αυτά, η πρόγνωση παραμένει σε χαμηλό επίπεδο και η ποιότητα ζωής των ασθενών είναι αξιοσημείωτα μειωμένη σε κάποιες από τις μορφές της καρδιακής ανεπάρκειας. ⁽¹⁾ Τα ποσοστά θνησιμότητας είναι υψηλά. ⁽⁴¹⁾ Επίσης, οι γυναίκες φαίνεται να έχουν καλύτερη επιβίωση από τους άνδρες. ⁽⁴⁴⁾

Από τις μελέτες φαίνεται ότι η HFrEF έχει χειρότερη πρόγνωση από τις άλλες μορφές επιβεβαιώνοντας τη συσχέτιση του κλάσματος εξωθήσεως με τη θνητότητα. ⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾ Σε μία άλλη ανάλυση MAGGIC κατέληξε στο συμπέρασμα

ότι ο προσαρμοσμένος κίνδυνος θνησιμότητας για ασθενείς με HFpEF ήταν σημαντικά χαμηλότερος από ό,τι σε ασθενείς με HFrEF. ⁽⁵⁰⁾

Μετά την αρχική διάγνωση, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια νοσηλεύονται μία φορά κάθε έτος κατά μέσο όρο.⁽⁵²⁾ Μελέτες έχουν δείξει ότι τα ποσοστά νοσηλείας με καρδιακή ανεπάρκεια κορυφώθηκαν τη δεκαετία του 1990, και στη συνέχεια μειώθηκαν. ^(52- 53, 55-57) . Πρόσφατη όμως μελέτη έδειξε ότι τα ποσοστά της πρώτης νοσηλείας σε αυτούς τους ασθενείς ανάλογα με την ηλικία αυξήθηκαν κατά 28% ⁽⁵⁸⁾ . Αυτές οι αυξήσεις ήταν υψηλότερες σε γυναίκες, γεγονός που ίσως σχετίζεται με τα υψηλότερα ποσοστά συννοσηρότητας. Ο κίνδυνος νοσηλείας με καρδιακή ανεπάρκεια είναι 1,5 φορές υψηλότερος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, με αρκετά υψηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και με υψηλή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη . Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), καθώς και ο χαμηλός εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) είναι ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες νοσηλείας στην καρδιακή ανεπάρκεια . ⁽¹⁹⁾

Λόγω της αύξησης του πληθυσμού, της γήρανσης και του αυξανόμενου επιπολασμού των συννοσηροτήτων, ο απόλυτος αριθμός εισαγωγών στο νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στο μέλλον, ίσως και έως 50% στα επόμενα 25 χρόνια. ⁽¹⁾

3 . ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

3.1 Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας

Η διάγνωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας απαιτεί την παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας για μεγάλο χρονικό διάστημα και την ύπαρξη διάγνωσης καρδιακής ανεπάρκειας. Τα τυπικά συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια, κόπωση και οίδημα σφυρών. Τα συμπτώματα και τα σημεία δεν έχουν επαρκή ακρίβεια για να τεθεί η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. ⁽⁵⁹⁻⁶²⁾

Η αιτιολογία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας είναι μεγάλη και περιλαμβάνει την αρτηριακή υπέρταση , σακχαρώδη διαβήτη, κατάχρηση

οινοπνεύματος, χρόνια νεφρική νόσο, τη χρόνια φλεγμονή, αυτοάνοσα, χημειοθεραπείες ενώ δύσκολα εμφανίζεται και σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό CMP ή αιφνίδιου θανάτου. ⁽¹⁾

Οι ακόλουθες διαγνωστικές εξετάσεις συνιστώνται για την αξιολόγηση των ασθενών με υποψία για χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια:

- Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Το ΗΚΓ μπορεί να αποκαλύψει ανωμαλίες ενδεικτικές στεφανιαίας νόσου ή υπερτασικής καρδιοπάθειας ή ακόμα και δυσκολία στον συγχρονισμό των κοιλιών όπου αυξάνουν την πιθανότητα διάγνωσης καρδιακής ανεπάρκειας. ⁽¹⁾
- Μέτρηση βιοδεικτών, όπως η τροπονίνη και η οικογένεια των νατριουρητικών πεπτιδίων. Μία συγκέντρωση στο πλάσμα νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β (BNP) μικρότερη του 35 pg/mL, N-τερματικό προ-B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (NT-proBNP) μικρότερο του 125 pg/mL ή μεσαίας περιοχής προ-κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο μικρότερο του 40 pmol/L καθιστούν απίθανη τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. ⁽⁶³⁻⁶⁴⁾
- Βιοχημικές εξετάσεις όπως οι ηλεκτρολύτες, η ουρία, η κρεατινίνη, η γ-GT, οι δείκτες φλεγμονής και η αλβουμίνη. Επίσης, συνίσταται εξετάσεις αίματος, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας για τη διαφοροποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας από άλλες καταστάσεις, για την παροχή προγνωστικών πληροφοριών και για την εύρεση μίας πιθανής θεραπείας. ⁽¹⁾
- Η ηχοκαρδιογράφημα συνιστάται ως ο ακρογωνιαίος λίθος για την παρακολούθηση ασθενούς με καρδιακή. Όχι μόνο για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένου και του LVEF αλλά γιατί παρέχει πλήθος πληροφοριών για την ανατομική και λειτουργική κατάσταση της καρδιάς με αξιοπιστία και αναπαραγωγιμότητα. ⁽⁶⁵⁾
- Μια ακτινογραφία θώρακος συνιστάται για τη διερεύνηση άλλων πιθανών αιτιών δύσπνοιας (π.χ. πνευμονική νόσος). Μπορεί επίσης να παρέχει υποστηρικτικές ενδείξεις για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. πνευμονική συμφόρηση ή καρδιομεγαλία) ⁽¹⁾

3.2 Έρευνες για τον προσδιορισμό της υποκείμενης αιτιολογίας για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Ο προσδιορισμός της υποκείμενης αιτιολογίας βασίζεται στην ολιστική προσέγγιση του ασθενούς και συμπεριλαμβάνει το ιστορικό, την κλινική εικόνα, και τις παρακλινικές εξετάσεις.

4 . Η επίδραση της άσκησης στην καρδιακή ανεπάρκεια

Οι διάφορες μορφές άσκησης έχουν ευεργετικά αποτελέσματα σε διάφορα συστήματα μεταξύ των οποίων και στην καρδιά. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, σε γενικές γραμμές βελτιώνουν την κυτταρική λειτουργία μέσα από τη μείωση των ελεύθερων ριζών και τοξικών κυτταρικών μεταβολητών. Η επίδραση της άσκησης στις διάφορες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρείται ως εξής:

4.1 Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

Σε πολλές μελέτες, η άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό EF έχει δείξει θετικά αποτελέσματα .Σε μία μελέτη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια , συμπεριέλαβαν τα αποτελέσματα εννέα προοπτικών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που συνέκριναν την άσκηση και τη συνήθη φροντίδα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αποδείχτηκε ότι υπάρχει σημαντική μείωση της θνησιμότητας και των νοσηλειών στο γκρουπ των ασθενών που ασκήθηκαν . Μεταγενέστερες συστηματικές ανασκοπήσεις έδειξαν επίσης μείωση των νοσηλειών, αλλά απέτυχαν να δείξουν τη σημαντική μείωση της θνησιμότητας .⁽⁸⁰⁾

Μια ανασκόπηση στη βάση δεδομένων Cochrane το 2017, η οποία εξέτασε 33 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, με 4.740 συμμετέχοντες, με κριτήρια την ύπαρξη HFrEF και NYHA Κατηγορίας II και III, παρατηρήθηκε μείωση σε όλα τα αίτια εισαγωγών σε νοσοκομεία και εισαγωγές για καρδιακή ανεπάρκεια έως και 12 μήνες παρακολούθησης. Επιπλέον, μια ομάδα μέσω

του προγράμματος άσκησης έδειξε βελτιωμένη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία. Η HF-ACTION έδειξε ότι βελτιώθηκε η ποιότητα ζωής των ασθενών που πάσχουν από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και είχαν τυχαιοποιηθεί ως αναφορά την άσκηση σε ομάδες θεραπείας. Χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας, ανεξαρτήτως αιτιολογίας και νοσηλείας, στην ομάδα πασχόντων με χρόνια HFrEF, καταγράφηκε όμως μείωση του κινδύνου στο πρωταρχικό καταληκτικό σημείο θανάτου ή νοσηλείας οποιασδήποτε αιτίας όταν ήταν προσαρμοσμένο σε υψηλούς προγνωστικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας του τεστ καρδιοπνευμονικής άσκησης, LVEF και ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής ή πτερυγισμού. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι ο **όγκος της άσκησης** ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της πρωτογενούς έκβασης της θνησιμότητας από κάθε αιτία ή νοσηλεία και αποδείχθηκε ότι ήταν σημαντικό όφελος σε μία μέτρια άσκηση. ⁽⁸⁰⁾

4.2 Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει το όφελος της άσκησης σε άτομα με HFrEF σε σχέση με τη συμπτωματολογία, την αύξηση της αντοχής και την βελτίωση ποιότητας ζωής. Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως οδηγεί περίπου το 50% των ασθενών στο νοσοκομείο για επιδείνωση της συμπτωματολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας. Η πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας οδηγεί πολύ συχνά σε μη ικανοποιητική φαρμακευτική ρύθμιση, επομένως η διερεύνηση άλλων πιθανών μη-φαρμακευτικών παρεμβάσεων για τα άτομα με HFrEF είναι απαραίτητη. Στα πλαίσια αυτά έγιναν μελέτες για να αναδειχθεί τα οφέλη της άσκησης σε ασθενείς με HFrEF. Έτσι, σε μελέτη με πληθυσμό 276 ασθενείς με καλά αντισταθμισμένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι ήταν κλινικά σταθεροί, η χρήση άσκησης ως θεραπευτικό μέσο, βελτίωσε δείκτες της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας με αύξηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου και της ποιότητας ζωής, που όμως δεν υπήρχε καμία σημαντική αλλαγή στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας ⁽⁸⁰⁾

Η μελέτη της άσκησης σε ασθενείς με διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν η πρώτη δοκιμή στην οποία αξιολογήθηκαν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της άσκησης σε ασθενείς με HFpEF , η μέγιστη ικανότητα άσκησης και η διαστολική λειτουργία. Σε αυτή την τυχαίοποιημένη μελέτη συμμετείχαν 64 ασθενείς και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν έκαναν άσκηση ή όχι. Η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που έκαναν άσκηση, βελτίωσαν την ικανότητα τους σε άσκηση και στην ποιότητα ζωής, με αποτέλεσμα να έχουν μακροχρόνιες θετικές επιπτώσεις στην υγεία τους. Από την άλλη, δεν υπάρχουν μελέτες αξιολόγησης της επίδρασης της άσκησης σε νοσηλεία ή σε θνησιμότητα για τον πληθυσμό HFpEF. Επομένως τα άτομα αυτά εξαιρέθηκαν από την κάλυψη CMS για CR στη πιο πρόσφατη απόφαση το 2014.⁽⁸⁰⁾

4.3 Οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια

Η κορυφαία αιτία νοσηλείας που σχετίζεται άμεσα με σημαντική νοσηρότητα, θνησιμότητα και υψηλό κόστος υγειονομικής περίθαλψης, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι η απορυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια για την οποία όμως υπάρχουν εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα ως αναφορά την ασφάλεια και τα κλινικά αποτελέσματα της άσκησης. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς έχουν αποκλειστεί από προηγούμενες δοκιμές άσκησης και από την κάλυψη CMS για CR από το 2014.⁽⁸⁰⁾

Η χρηματοδοτούμενη από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας της Αμερικής μελέτη αποκατάστασης ηλικιωμένων ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είχε ως σκοπό την αξιολόγηση της αποκατάστασης για τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας και έδειξε μείωση σε εισαγωγές για ασθενείς κάτω των 60 ετών. Η συγκεκριμένη μελέτη περιελάμβανε 27 ασθενείς με ADHF που επιλέχθηκαν τυχαία από μια ομάδα παρέμβασης αποκατάστασης, λαμβάνοντας υπόψη τη βελτιούμενη ισορροπία, τη δύναμη, την κινητικότητα και την αντοχή. Δεδομένου ότι πρόκειται για μια πιλοτική μελέτη με μικρό δείγμα σε μέγεθος και σε σχέση με τυχαία ελεγχόμενη δοκιμή που αυτή τη στιγμή εγγράφει συμμετέχοντες, και επομένως οι συγγραφείς συνιστούν

προσοχή στην έναρξη άμεσης αποκατάστασης σε ηλικιωμένους ασθενείς με ADHF. ⁽⁸⁰⁾

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη στην Αυστραλία ανέφερε την ασφάλεια της καρδιακής αποκατάστασης μετά από πρόσφατη νοσηλεία σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς να υπάρχει διαφορά στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία. Τα αποτελέσματα της δοκιμής REHAB-HF θα παρέχουν πρόσθετη εικόνα για το όφελος της πρώιμης αποκατάστασης για τους ασθενείς με ADHF. ⁽⁸⁰⁾

4.4 Συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας

Οι ασθενείς με συσκευή υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας αναφέρεται ότι έχουν βελτιωμένη επιβίωση, λειτουργική ικανότητα και καλή κατάσταση υγείας, αν και πολλοί συνεχίζουν να αναφέρουν δυσανεξία στην άσκηση και στα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας. Η δοκιμή Rehab-VAD είναι η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη δοκιμή ασθενών με συσκευές υποβοήθησης που δείχνει τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης. Η μελέτη περιλάμβανε 26 ασθενείς όπου τυχαιοποιήθηκαν σε CR ή στη συνήθη φροντίδα μετά την εμφύτευση συσκευής υποβοήθησης. Αποδείχτηκε ότι η άσκηση ήταν ασφαλής στην ομάδα με CR και βελτίωσε το συνολικό χρόνο διαδρόμου, τη μυϊκή δύναμη και τη συνολική κατάσταση υγείας σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα. Σε μια πρόσφατη μελέτη με 1.164 ασθενείς με LVAD, 30% αυτών συμμετείχαν σε CR και συγκρίθηκαν τα καταληκτικά τους αποτελέσματα μ' αυτά των υπολοίπων και αναδείχθηκε μειωμένος κίνδυνος νοσηλείας και θνησιμότητας από 47% σε 38% , αντίστοιχα, σε σχέση με όσους δεν συμμετείχαν στο CR. Αυτό δεν ήταν το πρωταρχικό αποτέλεσμα αυτής της μελέτης και υπήρχαν πιθανές πρόσθετες μεταβλητές, αν και υποδηλώνει δυναμικά κλινικά οφέλη και εντοπίζει την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της αξίας της άσκησης σε άτομα με συσκευές υποβοήθησης ⁽⁸⁰⁾

4.5 Μεταμόσχευση Καρδιάς

Αν και υπήρξαν διαγνωστικές και θεραπευτικές εξελίξεις στις μεταμοσχεύσεις καρδιάς τα τελευταία 40 χρόνια, η μακροπρόθεσμη επιβίωση παραμένει περιορισμένη. Η ικανότητα άσκησης και η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία σε λήπτες μοσχευμάτων έχει σημειωθεί ότι είναι κατώτερη σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους που ταιριάζουν με την ηλικία αυτή. Στο παρελθόν, υπήρχε σχετική αντένδειξη στη διενέργεια άσκησης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς λόγω μη ικανοποιητικής επανανεύρωσης, αν και νεότερες μελέτες δείχνουν στοιχεία ήπιας συμπαθητικής επανανεύρωσης με αποτέλεσμα βελτιωμένη ικανότητα άσκησης. Σε μια μελέτη ανασκόπησης του Cochrane το 2017, όπου έχουν γίνει δέκα τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες εργασίες με συνολικό αριθμό 300 ασθενών με μεταμόσχευση καρδιάς, η οποία απέδειξε την ασφάλεια της θεραπευτικής άσκησης στους ασθενείς με μία μόνο αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι εννέα μελέτες διενεργήθηκαν με ζητούμενο την επίδραση της άσκησης και μια μελέτη συνέκρινε την υψηλή ένταση με προπόνηση μέτριας έντασης. Συσχέτισαν τη συμμετοχή CR με τη βελτίωση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου και της ικανότητας άσκησης, αν και δεν υπήρξε σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής σε διάστημα 12 εβδομάδων. Πρόσθετες μελέτες έχουν αναδείξει την ωφέλεια της αποκατάστασης με βελτίωση του μέγιστου καρδιακού ρυθμού, αναπτυγμένη αναπνευστική ικανότητα, αυτόνομη λειτουργία και ποιότητα ζωής με άσκηση. Σε μια αξιολόγηση των ποσοστών CR για 595 ασθενείς το 2013, καταγράφηκε μείωση κατά 29% κίνδυνο επαναισαγωγής στο 1 έτος. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες που να διερευνούν τις επιπτώσεις στη θνησιμότητα των ασθενών με καρδιακή μεταμόσχευση που συμμετείχαν σε προπόνηση άσκησης ή CR. Στα δεδομένα των σημαντικών πλεονεκτημάτων του CR και η της κάλυψη CMS της CR σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς εγκρίθηκε το 2006, και θα έπρεπε να καταβληθεί σημαντική προσπάθεια βελτίωσης στη πρόσληψη CR σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών ⁽⁸⁰⁾

5. Τρόποι σωματικής άσκησης για τη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Υπάρχουν διαφορετικοί τρόποι σωματικής άσκησης, όπου έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF). Σε μία συστηματική ανασκόπηση για να αξιολογηθεί η σχέση μορφή άσκησης και HFpEF, στο PubMed και στο Embase ελέγχονταν μέχρι τον Ιούλιο του 2021. Στις συγκεκριμένες μελέτες περιλάμβαναν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όπου ταυτοποιήθηκαν οι επιπτώσεις της σωματικής άσκησης σε ασθενείς με HFpEF. Δεκαέξι μελέτες συμπεριλήφθηκαν για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της σωματικής άσκησης σε HFpEF. Μια συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε ότι η προπόνηση βελτίωσε σημαντικά τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, το αναερόβιο κατώφλι αερισμού και την απόσταση που διανύθηκε στη δοκιμή βάρδισης 6 λεπτών. Ωστόσο, δεν καταγράφηκαν ουσιαστικές μεταβολές στις ηχώκαρδιογραφικές παραμέτρους. Η υψηλής έντασης όσο και η προπόνηση μέτριας έντασης βελτίωσε σημαντικά την ικανότητα άσκησης, με τη μέτριας έντασης άσκηση να έχει το ανώτερο αποτέλεσμα. Επιπλέον, η επαγόμενη από την άσκηση βελτίωση στη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου συσχετίστηκε εν μέρει με τη διάρκεια της άσκησης. Η φυσική άσκηση θα μπορούσε να βελτιώσει ουσιαστικά την ικανότητα άσκησης, την ποιότητα ζωής και τους δείκτες της διαστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με HFpEF. Ένα άλλο πρωτόκολλο προπόνησης μέτριας έντασης που έχει διάρκεια μεγαλύτερη μπορεί να είναι πιο ωφέλιμο σε σύγκριση με προπόνηση υψηλής έντασης για ασθενείς με HFpEF. ⁽⁷¹⁾

6. Καρδιακή αποκατάσταση με βάση την άσκηση σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (HFrEF), τα αποτελέσματα της καρδιακής αποκατάστασης με βάση την άσκηση στη θνησιμότητα, τη νοσηλεία, την ικανότητα άσκησης και την ποιότητα ζωής δεν είναι καλά τεκμηριωμένα ⁽⁷⁸⁾

Έγινε αξιολόγηση τυχαιοποιημένων δοκιμών καρδιακής αποκατάστασης με βάση την άσκηση σε ασθενείς με HFrEF οποιασδήποτε αιτιολογίας με παρακολούθηση 6 μηνών που δημοσιεύτηκε το 1999 ή αργότερα ⁽⁷⁸⁾. Από τις 12.229 περιλήψεις, 25 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές συμπεριλαμβανομένων 4481 ασθενών με HFrEF συμπεριλήφθηκαν στην τελική αξιολόγηση. Η ετερογένεια στον πληθυσμό μελέτης, ο σχεδιασμός μελέτης και η καρδιακή αποκατάσταση με βάση την άσκηση ήταν εμφανής. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επίδραση της καρδιακής αποκατάστασης με βάση την άσκηση στη θνησιμότητα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς «νοσοκομείο για οποιονδήποτε λόγο», ή «νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας». Όλες οι μελέτες όμως δείχνουν βελτίωση της ικανότητας άσκησης. Αντιφατικά αποτελέσματα προέκυψαν σε σχέση με την ποιότητα της ζωής. Έτσι, ενώ η συμμετοχή στην καρδιακή αποκατάσταση με βάση την άσκηση δείχνει βελτίωση στην ποιότητα ζωής όπως αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο Καρδιομυοπάθειας του Κάνσας Σίτι, δεν προέκυψαν σημαντικά αποτελέσματα για την ποιότητα ζωής που μετρήθηκε από το ερωτηματολόγιο Minnesota Living with Heart Failure ⁽⁷⁸⁾

Συμπερασματικά ενώ δε διαφαίνεται συσχέτιση μεταξύ καρδιακής αποκατάστασης και θνησιμότητας ή νοσηλεία σε ασθενείς με HFrEF, η καρδιακή αποκατάσταση με βάση την άσκηση είναι πιθανό να βελτιώσει την ικανότητα άσκησης και την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. ⁽⁷⁸⁾

7. Επιπτώσεις της καρδιακής αποκατάστασης με βάση την άσκηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σχετικά με τη θνησιμότητα και τη νοσηλεία

Σε μια ανάλυση δεδομένων μεμονωμένων ασθενών (IPD) για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας μετά από άσκηση αποκατάστασης (ExCR) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με καταληκτικά σημεία τη θνησιμότητα και τη νοσηλεία, και δευτερεύοντα σημεία τις διαφορετικές

επιδράσεις της ExCR σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς: ηλικία, φύλο, εθνικότητα, λειτουργική τάξη New York Heart Association, ισχαιμική αιτιολογία, κλάσμα εξώθησης και ικανότητα άσκησης. Πραγματοποιήθηκαν τυχαιοποιημένες δοκιμές προπόνησης άσκησης για τουλάχιστον 3 εβδομάδες σε σύγκριση με το μη έλεγχο άσκησης με παρακολούθηση 6 μηνών ή περισσότερο, παρέχοντας χρόνο IPD για συμβάν θνησιμότητας ή νοσηλείας . Στο IPD συνδύασαν ένα ενιαίο σύνολο δεδομένων. Στο IPD λήφθηκαν 18 δοκιμές όπου συμπεριλάμβαναν 3912 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Για τον έλεγχο ως σύγκριση, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις του χρόνου μέχρι τα γεγονότα. Δεν βρέθηκαν ισχυρές ενδείξεις διαφορικών επιδράσεων παρέμβασης μεταξύ τους στα χαρακτηριστικά των ασθενών.⁽⁷²⁾

Η καρδιακή αποκατάσταση με βάση την άσκηση δεν είχε σημαντική επίδραση στον κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηλείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Ωστόσο, η αβεβαιότητα γύρω από τις εκτιμήσεις των επιπτώσεων αφήνει ανοιχτό το θέμα.⁽⁷²⁾

8. Οι επιπτώσεις της προπόνησης με αντίσταση στη μυϊκή δύναμη και στην αερόβια ικανότητα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η προπόνηση με αντοχή έχει χρησιμοποιηθεί για τη μυϊκή δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια (CHF). Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση του ως αυτόνομη θεραπεία. Έγινε μία ανάλυση που εξέτασε τις επιδράσεις της RT στη μυϊκή δύναμη , στην αερόβια ικανότητα και στην ποιότητα ζωής (QoL) σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αναζητήθηκαν μελέτες Medline, EMBASE, Cochrane και CINAHL όπου δημοσιεύτηκαν έως τον Ιούλιο του 2016, συνδυάζοντας όρους που σχετίζονται με τον πληθυσμό (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, CHF), με όρους για την παρέμβαση (π.χ. αντίσταση, δύναμη προπόνηση) και τα αποτελέσματα (π.χ. QoL, κορυφή VO₂, δύναμη, αερόβια ικανότητα).⁽⁷³⁾

Η εκπαίδευση με αντίσταση ως μεμονωμένη παρέμβαση μπορεί να αυξήσει τη μυϊκή δύναμη, την αερόβια ικανότητα και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μπορεί να προσφέρει μια εναλλακτική προσέγγιση, ιδιαίτερα για όσους δεν μπορούν να συμμετάσχουν σε αερόβια προπόνηση. Η επίδραση της άσκησης με αντίσταση στη μυϊκή δύναμη είναι κυρίως κατά τη διάρκεια αργών ελεγχόμενων κινήσεων και όχι κατά τη διάρκεια γρήγορων κινήσεων. Οι ηλικιωμένοι ενήλικες και οι ασθενείς με προχωρημένη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που συμμετέχουν σε δοκιμές άσκησης με αντίσταση είναι ο στόχος για αυτή τη μορφή άσκησης και θα πρέπει να αναζητηθούν νέες μελλοντικές μελέτες για τη βελτιστοποίηση της ένταξής τους. ⁽⁷³⁾

9 . Η άσκηση αποκατάστασης στην καρδιακή ανεπάρκεια

Σε αντίθεση με τη δραματική μείωση της συχνότητας και της θνησιμότητας από αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο τον τελευταίο μισό αιώνα, η καρδιακή ανεπάρκεια συνεχίζει να αυξάνεται στον αμερικανικό πληθυσμό, με χειρότερη πρόγνωση από πολλούς καρκίνους. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 6,5 εκατομμύρια και προβλέπεται να ξεπεράσει τα 8 εκατομμύρια έως το 2030. Η συνεχής άνοδος της καρδιακής ανεπάρκειας τροφοδοτείται από την αύξηση του προσδόκιμου ζωής του γενικού πληθυσμού σε συνδυασμό με τη βελτιωμένη θεραπευτική και διαγνωστική προσέγγιση των συννοσηροτήτων. Έτσι, η καρδιακή ανεπάρκεια αντιπροσωπεύει την πιο κοινή αιτία νοσηλείας σε νοσοκομεία , αντιστοιχώντας σε περίπου 1 εκατομμύριο εισαγωγές ετησίως με κόστος 11 δισεκατομμύρια δολάρια. ⁽⁷⁶⁾

Πριν από τη δεκαετία του 1990, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν ενθαρρύνονταν για άσκηση. Στην πραγματικότητα, η παραμονή στο κρεβάτι υποστηριζόταν ως θεραπευτική στρατηγική από ορισμένους κλινικούς γιατρούς στα πλαίσια της μείωσης των μεταβολικών αναγκών του οργανισμού. Τις τελευταίες 3 δεκαετίες, ωστόσο, πολυάριθμες μελέτες έχουν

αναδείξει τη σκοπιμότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων αερόβιας άσκησης από 3 έως 12 μήνες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με παρόμοια προγράμματα που χρησιμοποιούνται στη συμβατική καρδιακή αποκατάσταση σε ασθενείς μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή από στεφανιαία νόσο . Μία μελέτη με ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εξέτασε τα αποτελέσματα 36 συνεδριών με αερόβια άσκηση και συγκρίθηκαν με τη συνηθισμένη φροντίδα από σταθερούς εξωτερικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF). Με μέση παρακολούθηση 30 μηνών, το τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου ή της καρδιακής ανεπάρκειας, η νοσηλεία μειώθηκε κατά 15% , με τιμή p μικρότερη του 0,05 . Αντίθετα, η αύξηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου κατά 4% στο 10% έως 20% αύξησης που συνήθως παρατηρούνται μικρότερες αλλαγές. Με βάση τα αποτελέσματα της ACTION, τα Κέντρα για Υπηρεσίες Medicare και Medicaid (CMS) παρουσίασαν κάλυψη 36 εποπτευόμενων συνεδριών άσκησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και LVEF μικρότερο του 35% τον Φεβρουάριο του 2014. ⁽⁷⁶⁾

Οι Taylor et al. στη συστηματική επιθεώρηση Cochrane 2014 τροποποίησαν την ανάλυση του ExCR, προσθέτοντας επιπλέον 11 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και 1.092 συμμετέχοντες, ανεβάζοντας το σύνολο σε 44 δοκιμές και 5.783 άτομα. Αυτή η ενημερωμένη αναθεώρηση περιλαμβάνει επίσης συγκρίσεις από προγράμματα άσκησης που βασίζονται στο κέντρο έναντι προγραμμάτων άσκησης στο σπίτι και χρησιμοποιήθηκαν δοκιμαστικές διαδοχικές αναλύσεις για τον έλεγχο του τύπου I και τα στατιστικά σφάλματα τύπου II. Σε όλες τις 44 δοκιμές, με μια διάμεση παρακολούθηση 6 μηνών, το ExCR δε βελτίωσε αλλά ούτε χειροτέρευσε τη βραχυπρόθεσμη ολική θνητότητα αλλά μειώθηκαν σημαντικά οι εισαγωγές στα νοσοκομεία από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και βελτιώθηκε η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία όπως ορίζεται από την MLWHF . Είναι σημαντικό ότι δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ προγραμμάτων που βασίζονται στο κέντρο και σε προγράμματα που βασίζονταν στο σπίτι. Οι περιορισμοί της τρέχουσας ανάλυσης περιλαμβάνουν:

A) την έλλειψη ξεχωριστών αναλύσεων των επιπτώσεων της ExCR σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης στην καρδιακή ανεπάρκεια (HFpEF), B) την έλλειψη δεδομένων για προπόνηση έντονης άσκησης σε όλες τις μελέτες και Γ) την εξάρτηση σε επίπεδο δοκιμής από δεδομένα και όχι με μεμονωμένα δεδομένα ασθενούς .

Γενικά , τα ευρήματα σύμφωνα με άλλες πρόσφατες αναλύσεις του ExCR με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τη βελτιωμένη ικανότητα άσκησης καθόρισε την **ποιότητα ζωής**, χωρίς να έχει ευεργετικές επιδράσεις στη θνησιμότητα. Ωστόσο, μία πρόσφατη ανάλυση των ExtraMatch II δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις του ExCR σε νοσηλεία στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα μεμονωμένων ασθενών, αν και παρατηρήθηκαν τάσεις για όλες τις αιτίες και τις σχετιζόμενες με την καρδιακή ανεπάρκεια θάνατοι και νοσηλείες. Δεδομένου ότι στα περισσότερα προγράμματα ExCR χρησιμοποιήθηκε προπόνηση μέτριας έντασης από 60% έως 70% του καρδιακού ρυθμού, οι μεγάλες διακυμάνσεις άσκησης μεταξύ των προγραμμάτων στην ανάλυση είναι απίθανη. Ωστόσο, σε κάποιες πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιήθηκε η διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης όπου παρουσιάστηκε η μεγαλύτερη βελτίωση στην ικανότητα άσκησης και στις καρδιομεταβολικές μεταβλητές από εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν οι συνεχείς μέτριες εντάσεις προπόνησης.⁽⁷⁶⁾

Η συμμετοχή των ασθενών σε διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης φαίνεται να είναι πολύ σημαντική , παρά την σημαντική αύξηση της ικανότητας για άσκηση και της ποιότητας ζωής των ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που προκλήθηκε από την ExCR. Σε μια μελέτη 66.710 βετεράνων και 243.208 δικαιούχων του Medicare που πήραν εξιτήριο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μεταξύ 2007 και 2011, μόνο 2,3% και 2,6%, αντίστοιχα, παρακολούθησαν 1 ή περισσότερες συνεδρίες CR εξωτερικών ασθενών. Αυτά τα χαμηλά ποσοστά χρησιμοποιήθηκαν για τον πληθυσμό της διοίκησης βετεράνων, όπου ο CR ήταν καλυμμένα επιδόματα από τους δικαιούχους Medicare, στους οποίους η κάλυψη δεν ξεκίνησε παρά μόνο μετά την περίοδο παρατήρησης όπου και έληξε. Υποδηλώνει ότι η έλλειψη ασφαλιστικής κάλυψης δεν ήταν ο πρωταρχικός λόγος για τη μη συμμετοχή στο ExCR. Μια ανάλυση 105.619 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια στο Get

With The Guidelines-Heart όπου νοσηλεύτηκαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μεταξύ 2005 και 2014 βρήκαν ότι μόνο το 12% των HFpEF και το 9% των ασθενών με HFpEF έλαβαν παραπομπή σε CR κατά την έξοδο τους. Αυτά τα ποσοστά παραπομπής αυξήθηκαν ελάχιστα με την πάροδο του χρόνου. Τα δεδομένα αυτά δημοσιεύτηκαν από το 2014 και μετά , μετά από εκεί το ExCR εγκρίθηκε για κάλυψη με CMS σε ασθενείς με HFpEF, όπου δεν είναι ακόμα διαθέσιμα, αλλά αυτές οι τιμές είναι πιθανόν να παραμείνουν χαμηλά.⁽⁷⁶⁾

Στο εξής, ποιες είναι οι κύριες προκλήσεις και ερωτήσεις σχετικά με το ExCR σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια:

Σαφώς η **μεγαλύτερη πρόκληση** είναι πώς θα αυξηθούν τα χαμηλά ποσοστά παραπομπής και συμμετοχής σε αυτόν τον μεγάλο και αυξανόμενο πληθυσμό καθώς και οι ασθενείς με συμβατικές ενδείξεις για CR, έχουν κατά μέσο όρο μόνο 20% σε ποσοστά συμμετοχής .Η συμμετοχή σε πρόγραμμα CR είναι ιδιαίτερα χαμηλή σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, σε μειονότητες, σε άτομα χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και σε αγροτικές τοποθεσίες. Η πιο πιθανή λύση για τη βελτίωση είναι η συμμετοχή οικιακών προγραμμάτων CR, μειώνοντας έτσι την ταλαιπωρία και το κόστος που σχετίζεται με το κλασσικό πρόγραμμα στο εξειδικευμένο κέντρο.

Η τρέχουσα ανάλυση υποστηρίζει αυτή τη στρατηγική, δείχνοντας ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ CR που βασίζεται στο κέντρο ή/και στο σπίτι για την βελτίωση ή τη μείωση της ποιότητας ζωής και τη νοσηλεία ειδικά για την καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μία πρόσφατη δημοσίευση από το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας ενισχύεται αυτό το μήνυμα για την κατ' οίκον CR, χωρίς να δίνει έμφαση στις διαφορές της βελτίωσης της ικανότητας άσκησης ή τους κινδύνους από τη CR που βασίζεται σε προγράμματα ασθενών με χαμηλό έως μέτριο κίνδυνο στο κέντρο ή στο σπίτι. Η βελτίωση της τεχνολογίας, περιλαμβάνει επιτηρητές στις δραστηριότητες, smartphone και εργαλεία επικοινωνίας που βασίζονται σε υπολογιστή παρέχοντας μια σειρά μεθόδων , ώστε να παρακινήσει τους ασθενείς να ασκηθούν, να παρακολουθήσουν την πρόοδος τους και να ενισχύσουν την τήρηση άλλου τρόπου ζωής χωρίς παρεμβάσεις και φάρμακα. Μια άλλη ελκυστική μέθοδος

του ExCR που βασίζεται στο σπίτι περιλαμβάνει περιοδικές «ενισχυτικές» συνεδρίες στην κεντρική μονάδα CR για την βελτίωση της ικανότητας άσκησης και στην αντιμετώπιση που σχετίζονται με παράγοντες κινδύνου, φάρμακα και τρόπο ζωής.⁽⁷⁶⁾

Μια δεύτερη σημαντική πρόκληση είναι η **ανάγκη απόκτησης περισσότερων δεδομένων** για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ExCR σε ασθενείς με HFpEF, με δεδομένο ότι οι συν νοσηρότητες (πχ αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, ΧΑΠ κλπ) θα καταλαμβάνουν αυξανόμενο ποσοστό του πληθυσμού με καρδιακή ανεπάρκεια στο μέλλον. Υπάρχουν αρκετές μελέτες την τελευταία δεκαετία που έχουν παρατηρήσει βελτιώσεις στην άσκηση αερόβιας ικανότητας και στην ποιότητα ζωής από το ExCR, παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται στο HFpEF, σε μεγάλες μελέτες. Απαιτούνται καλύτερα και πιο ακριβή καταληκτικά σημεία για την καλύτερη αξιολόγηση των ευρημάτων και για να πειστούν οι ασφαλιστικές εταιρείες για να παρέχουν κάλυψη για αυτά τα προγράμματα σε ασθενείς με HFpEF. Επιπλέον, πρόσθετες προκλήσεις περιλαμβάνουν την ικανότητα διατήρησης της άσκησης και άλλων ωφέλιμων παραγόντων για τον τρόπο ζωής μετά το πέρας της άσκησης. Και εδώ ενσωματώνονται τα υβριδικά μοντέλα σε περιστασιακές «συνεδρίες ανανέωσης» σε νοσοκομείο- ή η διευκόλυνση CR που βασίζεται στην κοινότητα μπορεί να είναι χρήσιμη. Ένα παράλληλο ζήτημα είναι η διάρκεια των πλεονεκτημάτων του ExCR όπου συμμετέχουν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανότατα να επηρεάζεται ο βαθμός μακροχρόνιας τήρησης σε σχήματα άσκησης και τα συνολικά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας.

Συνοπτικά, το ExCR είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την βελτίωση της ικανότητας άσκησης και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και πιθανώς για τη μείωση των νοσηλειών τόσο για όλες τις αιτίες όσο και για τις σχετιζόμενες με καρδιακή ανεπάρκεια. Η πρωταρχική πρόκληση για την ιατρική κοινότητα είναι να βρει τρόπους να αυξήσει δραματικά τη συμμετοχή των ασθενών σε αυτά τα προγράμματα.⁽⁷⁶⁾

Β' ΜΕΡΟΣ

Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

1 . Η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

Σε οκτώ μελέτες χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγια που σχετίζονται με την υγεία ως ένα εργαλείο στην ποιότητας ζωής: ένα γενικού χαρακτήρα που σχετίζεται με την υγεία ως όργανο ζωής και τρία εξειδικευμένα για τη νόσο (το ερωτηματολόγιο Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), το MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life ερωτηματολόγιο (MacNew) και το Ερωτηματολόγιο Καρδιομυοπάθειας του Κάνσας Σίτι (KCCQ). Στα μεμονωμένα ευρήματα όλων των μελετών, δεν υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις διαφοράς στη συνολική σχετιζόμενη με την υγεία αποτελέσματα ποιότητας ζωής ή βαθμολογίες στην παρακολούθηση μεταξύ HIIT και MICT. Πέντε μελέτες αξιολόγησαν την ποιότητα ζωής από το ερωτηματολόγιο Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ). Ο συνολικός αριθμός ασθενών

στην ομάδα HIIT ήταν 40, ενώ 39 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα MICT. Οι μελέτες HIIT έδειξαν μέσο όρο ηλικίας 30,7 ετών και μέσο όρο μετά την παρέμβαση 24,8. Οι μελέτες MICT έδειξαν βασικό μέσο όρο 31,8 και μέσο όρο μετά την παρέμβαση 24. Οι μετα-αναλύσεις έδειξαν μια μη σημαντική διαφορά στο MLHFQ 1,2 για συμμετέχοντες στην ομάδα HIIT σε σύγκριση με την ομάδα MICT. ⁽⁷⁴⁾

2. Η καρδιακή αποκατάσταση βελτιώνει την ποιότητα ζωής με την αερόβια άσκηση και την επανεισαγωγή των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η ανοχή στην άσκηση και η καρδιακή παροχή έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρδιακή νόσο. Η καρδιακή αποκατάσταση στο σπίτι μπορεί να βελτιώσει σημαντικά όχι μόνο την ανοχή στην άσκηση αλλά και τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO₂peak), και την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Ο στόχος αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν να αξιολογήσει τα ευεργετικά αποτελέσματα της κατ' οίκον καρδιακής αποκατάστασης στην ποιότητα της ιατρικής περίθαλψης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. ⁽⁷⁵⁾

Αυτή η μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη προοπτική δοκιμή. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) μικρότερο από 50% συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Κατατάξαμε τυχαία τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και στην παρεμβατική ομάδα. Στα πλαίσια αυτής της παρεμβατικής ομάδας, κανονίσαμε εξατομικευμένα προγράμματα αποκατάστασης όπου συμπεριλάμβανε την κατ' οίκον καρδιακή αποκατάσταση, τη διατροφική εκπαίδευση και τη διαχείριση της καθημερινής δραστηριότητας σε περίοδο 3 μηνών. Πληροφορίες όπως γενικά δεδομένα, εργαστηριακά δεδομένα, αποτελέσματα τεστ Καρδιοπνευμονικής Άσκησης, αποτελέσματα τεστ εξάλεπτης δοκιμασίας (6MWT) και βαθμολογίες για το Minnesota Living με ερωτηματολόγιο καρδιακής ανεπάρκειας (MLHFQ) πριν και μετά την παρέμβαση, συλλέχτηκε από όλους τους ασθενείς σε αυτή τη

μελέτη. Οι ασθενείς που εγγράφηκαν στα κατ' οίκον προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης εμφάνισαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στο VO₂peak, μέγιστη απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (6MWD), αναερόβιο κατώφλι και ποιότητα ζωής. Συνοπτικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν καρδιαγγειακά με βάση την αποκατάσταση παρουσίασαν αύξηση 14,2% στο μέγιστο VO₂, αύξηση 37% στη βαθμολογία ποιότητας ζωής και βελτίωση 41 εκατ. στη 6MWD δοκιμή. Το ποσοστό επανεισαγωγής 90 ημερών μειώθηκε για τους ασθενείς από 5% σε 14 % μετά τη λήξη καρδιακής αποκατάστασης⁽⁷⁵⁾

3. Οι επιπτώσεις παρέμβασης φαρμάκων και η ποιότητα ζωής των ασθενών στην άσκηση σχετικά με τη λειτουργική ικανότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε διατηρημένη κλάσμα εξώθησης

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) είναι συχνά ηλικιωμένοι. Το κύριο χρόνιο σύμπτωμα καρδιακής ανεπάρκειας είναι η σοβαρή αδυναμία στην άσκηση που οδηγεί σε μειωμένη ποιότητα ζωής. Έτσι, η βελτίωση της ικανότητας άσκησης και της ποιότητας ζωής είναι το ζητούμενο κλινικό αποτέλεσμα που αναζητείται σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Αν και οι επιδράσεις των παρεμβάσεων όπως τα καρδιαγγειακά φάρμακα, η ικανότητα άσκησης και η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης έχουν εξεταστεί σε μια σειρά κλινικών δοκιμών, τα αποτελέσματα είναι ασαφή λόγω εν μέρει της περιορισμένης ισχύος με μικρά μεγέθη δειγμάτων. Στόχος ήταν να πραγματοποιηθεί μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCT) σχετικά με την επίδραση του φαρμάκου ή της ικανότητας για άσκηση στην ποιότητα ζωής σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.⁽⁷⁹⁾

Η αναζήτηση ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων εντόπισε πέντε RCT για άσκηση (245 ασθενείς) και οκτώ RCTs στα καρδιαγγειακά φάρμακα (1080 ασθενείς). Η συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε ότι η προπόνηση με άσκηση

βελτίωσε την πρόσληψη οξυγόνου στην αιχμή (VO₂) , την απόσταση εξάλεπτης δοκιμασίας (6MWD) και ερωτηματολόγιο Minnesota Living with Heart Failure (MLHFQ) συνολική βαθμολογία σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα. Αντίθετα, η φαρμακευτική παρέμβαση δεν έδειξε βελτίωση στο μέγιστο VO₂, 6MWD ή στη συνολική βαθμολογία MLHFQ σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ή χωρίς θεραπεία. ⁽⁷⁹⁾

Η παρούσα μετα-ανάλυση έδειξε ότι η προπόνηση άσκησης αντοχής βελτίωσε την λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία βελτίωση σε φαρμακευτική παρέμβαση. Ας σημειώσουμε ότι οι συμμετέχοντες σε δοκιμές παρέμβασης στην άσκηση λάμβαναν φάρμακα για καρδιακή ανεπάρκεια. ⁽⁷⁹⁾

Οι παρατηρούμενες βελτιώσεις στην λειτουργική ικανότητα και στην ποιότητα ζωής με την άσκηση στη μετα-ανάλυσή μας ήταν σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση των Taylor et al. όπου περιλάμβαναν πέντε δοκιμές (228 ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης) και έδειξε την αύξηση στο μέγιστο VO₂ και τη βελτίωση της MLHFQ στη συνολική βαθμολογία μετά την προπόνηση άσκησης. Η μετα-ανάλυση των Taylor et al., ωστόσο, είναι περιορισμένη λόγω της συμμετοχής μιας μη τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής και μιας χωρίς έλεγχο. Επιπλέον, αρκετές RCTs με άσκηση σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης δημοσιεύθηκαν από τότε που έγινε η μετα-ανάλυση. Η μετα-ανάλυσή μας είναι σημαντική στο να περιλαμβάνει μόνο RCT και να επιβεβαιώνει την αναφερόμενη ευνοϊκή επίδραση στην προπόνηση άσκησης σχετικά με την ικανότητα άσκησης καθώς και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. ⁽⁷⁹⁾

Η μετα-ανάλυσή από τους Holland et al. περιλαμβάνει έξι δοκιμαστικούς ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και έδειξε ότι τα καρδιαγγειακά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου του αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, του β-αναστολέα, αναστολέων αλδοστερόνης και ανταγωνιστές ασβεστίου, βελτίωσαν την ικανότητα άσκησης σε μετρούμενο χρόνο διάρκειας της άσκησης. Παρά τη συμπερίληψη δοκιμών που χρησιμοποίησαν παρόμοιες κατηγορίες φαρμάκων, καμία τέτοια βελτίωση δεν παρατηρήθηκε στη μετα-

ανάλυσή . Ωστόσο, τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης του Holland et al. μπορεί να έχουν επηρεασθεί από τη συμμετοχή διασταυρωμένων μελετών και άλλων μελετών που είχαν σχεδιαστεί και διεξάχθηκαν πριν από τη διευκρίνηση αντικειμενικά κριτήρια για διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Επιπλέον, πολλά από τα RCT της φαρμακευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης έχουν δημοσιευτεί από τότε που σχηματίστηκε η μετα-ανάλυση. Η δύναμη της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι η συμπερίληψη μόνο της RCT μετά την ανάπτυξη διαγνωστικών κριτηρίων με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. ⁽⁷⁹⁾

Η προπόνηση άσκησης στη μετα-ανάλυσή μας φαίνεται να είναι κλινικά σημαντική με βάση τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών όπως δείχνουν οι παρατηρούμενες βελτιώσεις στη συγκεκριμένη εργασία στο μέγιστο VO₂, στο 6MWD και στο MLHFQ . Συγκεκριμένα, η μέση μεταβολή στην 6MWD έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με ήπια έως μέτρια βελτίωση της κατάστασης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο EF μικρότερο του 40%. Επιπλέον, μια βελτίωση 4,84 βαθμών στη συνολική βαθμολογία MLHFQ έχει αναφερθεί ότι είναι η ελάχιστη αλλαγή κλινικά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τέλος, μια μετα-ανάλυση 22 RCT με 3826 ασθενείς με μειωμένο EF εμφάνισαν βελτίωση στο μέγιστο VO₂, στο 6MWD και στη συνολική βαθμολογία MLHFQ σε προπόνηση άσκησης ⁽⁷⁹⁾

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη μελέτη . Πρώτον, οι επιπτώσεις του τρόπου, της συχνότητας και της διάρκειας στην ικανότητα άσκησης και την ποιότητα ζωής δεν καθορίστηκαν. Επιπλέον, η μέγιστη παρακολούθηση στις συμπεριλαμβανόμενες δοκιμές ασκήσεις ήταν μόνο 24 εβδομάδες και επομένως η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα δεν διαπιστώθηκε. Τέλος, σε σύγκριση με τις δοκιμές παρέμβασης σε φάρμακα όπου περιλάμβαναν στην μετα-ανάλυσή μας και στις μελέτες με βάση τον πληθυσμό για HFpEF, συμμετέχοντες στις συμπεριλαμβανόμενες δοκιμές παρέμβασης άσκησης ήταν σχετικά νεαρής ηλικίας, με τη μέση ηλικία των συμμετεχόντων να κυμαίνεται σε δοκιμές από 64–70 ετών .Η μελλοντική άσκηση και οι δοκιμές παρέμβασης θα πρέπει να περιλαμβάνουν περισσότερους ηλικιωμένους ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. ⁽⁷⁹⁾

Επομένως, στη παρούσα μετα-ανάλυση φαίνεται ότι η άσκηση αντοχής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τα φάρμακα μπορούν να προσφέρουν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ικανότητα άσκησης και την ποιότητα ζωής τους. Δεδομένης της σοβαρής μειωμένης ανοχής στην άσκηση και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, η μετα-ανάλυσή υποδηλώνει τη δυνατότητα της άσκησης ως σημαντική θεραπευτική επιλογή για τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητα ζωής σε αυτούς τους ασθενείς. Περαιτέρω μελέτες δικαιολογούν ότι καθορίζουν τις συστάσεις σχετικά με τους περισσότερους αποτελεσματικούς τύπους προπόνησης, ένταση, συχνότητα και διάρκεια σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. ⁽⁷⁹⁾

4 . Οι επιπτώσεις της άσκησης στο VO₂peak, στην ποιότητα ζωής και στη νοσηλεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η άσκηση έχει γίνει ένα από τα πιο θεμελιώδη συστατικά της καρδιακής αποκατάστασης. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση με αυτές τις μετα-αναλύσεις έχουν ως στόχο να προσδιορίσουν την αποτελεσματικότητα της άσκησης σε επιλεγμένα αποτελέσματα καρδιακής αποκατάστασης, δηλαδή στη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO₂peak), στη νοσηλεία και στη ποιότητα ζωής (QOL) ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Στο PubMed, στη EMBASE, και στη Βιβλιοθήκη Cochrane ερευνήθηκαν έως τον Μάιο του 2019 για τον εντοπισμό τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που συνέκριναν την προπόνηση άσκησης με τη συνήθης φροντίδα. Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν 131 δοκιμές με συνολικά 9.761 ασθενείς, όπου η πλειοψηφία ήταν άνδρες (74%), κυρίως με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και κατηγορία NYHA που κυμαίνεται από II έως III. Υπήρξε σημαντική βελτίωση στο VO₂ στην ομάδα άσκησης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου χωρίς άσκηση. Η άσκηση ήταν επίσης ευεργετική για την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η μετα-ανάλυση για την ποιότητα ζωής περιλάμβανε 5.786 ασθενείς και έδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής μετά από την άσκηση. Η αποκατάσταση με βάση την άσκηση βελτιώνει το μέγιστο VO₂

και την ποιότητα ζωής και μειώνει τη συχνότητα νοσηλείας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.⁽⁸¹⁾

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια ολοένα και πιο διαδεδομένη νόσος με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα παρά τις βέλτιστες θεραπείες φαρμάκων και συσκευών. Η άσκηση, η εκπαίδευση και η καρδιακή αποκατάσταση έχουν αποδείξει πολλά οφέλη για άτομα με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης ικανότητας άσκησης και της ποιότητας ζωής, εκτός από βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα. Η άσκηση έχει επίσης καθιερωθεί ως ασφαλές και εφικτό με την καρδιακή ανεπάρκεια και, σε ορισμένες μελέτες, η θεραπεία άσκησης έχει αποδείξει βελτιωμένη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας στη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η πλειοψηφία των τρεχουσών μελετών και των επόμενων κατευθυντήριων γραμμών έχουν θεσπιστεί με βάση τα οφέλη της άσκησης σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση σε κλινικά αποτελέσματα με άσκηση σε διαφορετικούς πληθυσμούς καρδιακής ανεπάρκειας για την επέκταση των κατευθυντήριων γραμμών για να συμπεριλάβουν ασθενείς με HFpEF, VAD και ΟΗΤ. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να εξετάσουν σθεναρά την παραπομπή των ασθενών τους με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

σε CR και ενθαρρύνοντας τους στη συμμετοχή και στην τήρηση σε προπονητικά προγράμματα άσκησης. Η άσκηση βελτιώνει την ικανότητα άσκησης και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς ήπιας έως μέτριας καρδιακής ανεπάρκειας βραχυπρόθεσμα. Μια μελέτη βρήκε ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στην καρδιακή θνησιμότητα και τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο για 3 χρόνια παρακολούθησης, οι υπόλοιπες συμπεριλαμβανόμενες μελέτες δεν στόχευαν στη μέτρηση των κλινικών αποτελεσμάτων και ήταν μικρής διάρκειας. Τα ευρήματα της ανασκόπησης βασίζονται σε δοκιμές μικρής κλίμακας σε ασθενείς που δεν είναι αντιπροσωπευτικοί του συνολικού πληθυσμού των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Άλλες ομάδες (πιο σοβαροί ασθενείς, ηλικιωμένοι, γυναίκες) μπορεί επίσης να ωφεληθούν. Για την αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων απαιτούνται ρεαλιστικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας προπόνησης άσκησης μεγαλύτερης διάρκειας, στρατολογώντας ένα ευρύτερο φάσμα ασθενών

Στην καρδιακή αποκατάσταση (CR), η ερευνητική εστίαση ήταν σε μεγάλο βαθμό να εξετάσει την επίδραση της αερόβιας προπόνησης σχετικά με τα φυσιολογικά και ψυχοκοινωνικά αποτελέσματα. Ωστόσο, ελάχιστες μελέτες έχουν συμπεριλάβει μια προσέγγιση συνδυασμένης εκπαίδευσης (CT), π.χ. AT και RT, ακόμη και σε πληθυσμούς όπως οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι, όπου η προσθήκη RT μπορεί να έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2021
2. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018 , 20:1230-1239
3. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019 , 381:1609 -1620.

4. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2020 , 41:2353-2355.
5. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021 , 23:352-380
6. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagedorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G, EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017 , 18:1301-1310
7. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, Flammer AJ, Ruschitzka F. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Card Fail Rev* 2019 , 5:140-146
8. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Guazzi M, Harjola VP, Heymans S, Hill L, Lainscak M, Lam CSP, Lund LH, Lyon AR, Mebazaa A, Mueller C, Paulus WJ, Pieske B, Piepoli MF, Ruschitzka F, Rutten FH, Seferovic PM, Solomon SD, Shah SJ, Triposkiadis F, Wachter R, Tschope C, de Boer RA. Right heart

dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018 , 20:16-37.

9. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, Felker GM, Pina IL, O'Connor CM, Lindenfeld J, Januzzi JL, Cohen LS, Ahmad T. Clinical implications of the New York Heart Association classification. *J Am Heart Assoc* 2019

10. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, Rouleau J, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JJV. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail* 2016 , 4:816-822.

11. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018- 391:572-580

12. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* 2014 , 11:404-415

13. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015 , 372:1333-1341.

14. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017 , 3:7-11.

15. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* 2015, 104:342-350.

16. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection

fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013, 34:1424-1431.

17. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018 , 392:1789-1858.

18. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013 , 113:646-659.

19. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007, 93:1137-1146.

20. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, Janssens S, Aertgeerts B, Henrard S. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open* 2019

21. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020, 141:139-596.

22. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, 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

23. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, 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, 18:242-252.

24. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018 , 137:67-492

25. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A, EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002, 4:531-539.

26. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, Lewis CE, Williams OD, Hulley SB. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 2009 , 360:1179-1190

27. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004 , 25:1614-1619.

28. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013 , 113:646-659.

29. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007, 93:1137-1146.

30. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, Janssens S, Aertgeerts B, Henrard S. Burden of heart failure in

Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open* 2019

31. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV,

Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020, 141:139-596.

32. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, 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.

33. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, 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, 18:242-252.

34. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—

2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018 , 137:67-492.

35. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A, EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002 , 4:531-539.

36. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, Lewis CE, Williams OD, Hulley SB. Racial differences in incident heart failure

among young adults. *N Engl J Med* 2009, 360:1179-1190

37. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004, 25:1614-1619.

38. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam CSP, Lund LH. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017 ,19:1624-163

39. Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017 , 19:1574-1585

40. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)* 2009 , 5:517-527.

41. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002 ,162:1682-1688

42. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure

epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015, 175:996-1004

43. . Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018 , 6:678-685.

44. . Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, Kavoliuniene A, Celutkiene J, Parenica J, Lassus J, Kajimoto K, Sato N, Miro O, Peacock WF, Matsue Y, Voors AA, Lam CSP, Ezekowitz JA, Ahmed A, Fonarow GC, Gayat E, Regitz-Zagrosek V, Mebazaa A. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J* 2020 , 41:1357-1364

45. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012 , 5:720-726.

46. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, Baron AE, Peterson PN, Brand DW, Magid DJ, Masoudi FA. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013 , 6:680-686.

47. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H, CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017 , 19:1258-1269.

48. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017 , 19:1597-1605.

49. Ayerbe J, Domingo M, Nunez J, Zamora E, Moliner P, Diaz-Ruata P, Santesmases J, Bayes-Genis A. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018 ,72:591-601.

50. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013 ,34:1404-1413.
51. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004 , 292:344-350
52. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014 , 35:25-32
53. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009, 119:515-523.
54. Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Jones NR, Marshall T, Hobbs FDR. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ* 2019 , 364:l223
55. Lorenzoni G, Azzolina D, Lanera C, Brianti G, Gregori D, Vanuzzo D, Baldi I. Time trends in first hospitalization for heart failure in a community-based population. *Int J Cardiol* 2018 , 271:195-199
56. Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 2002 , 87:75-76.
57. . Chen J, Hsieh AF, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998-2010. *Circulation* 2013, 128:2577-2
58. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP, Mamas MA, Khunti K, Kadam UT. 20-year trends in cause-specific heart failure

outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health* 2019 , 4: 406- 420.

59. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009 , 13:1-207

60. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997 , 90:335-33

61. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011 , 13:518-527

62. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011 , 124:2865-2873.

63. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008, 101:25-28.

64. . Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008,10:824-839.

65. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, Cardim N, Magne J, Laginha S, Hagendorff A, Haland TF, Aaberge L, Martinez C, Rapacciuolo A, Santoro C, Ilardi F, Postolache A, Dulgheru R, Mateescu AD, Beladan CC, Deleanu D, Marchetta S, Auffret V, Schwammenthal E, Habib G,

Popescu BA. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multi-centre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*

2017, 18:961-968

66. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement–Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009 , 30:278-289

67. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, Edvardsen T, Garbi M, Ha JW, Kane GC, Kreeger J, Mertens L, Pibarot P, Picano E, Ryan T, Tsutsui JM, Varga A. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016, 17:1191-1229

68. 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

69. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017 , 19:75

70. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, Gospodinova M, Obici L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail* 2019, 7:709

71. Physical Exercise Modalities for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis, Yuan Guo, MD, PhD, Changhu Xiao, MD, Kaixuan Zhao, MD, Ziyu He, MD, Sha Liu, MD, Xuemei Wu, MD, Shuting Shi, MD, Zhu Chen, PhD, and Ruizheng Shi, MD, PhD, *J Cardiovasc Pharmacol* , Volume 79, Number 5, May 2022

72. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials , Rod S. Taylor^{1*}, Sarah Walker¹, Neil A. Smart², Massimo F. Piepoli³, Fiona C. Warren¹, Oriana Ciani^{1,4}, Christopher O'Connor⁵, David Whellan⁶, Steven J. Keteyian⁷, Andrew Coats⁸, Constantinos H. Davos⁹, Hasnain M. Dalal¹, Kathleen Dracup¹⁰, Lorraine Evangelista¹¹, Kate Jolly¹², Jonathan Myers¹³, Robert S. McKelvie¹⁴, Birgitta B. Nilsson¹⁵, Claudio Passino¹⁶, Miles D. Witham¹⁷, Gloria Y. Yeh¹⁸, and Ann-Dorthe O. Zwisler¹⁹, on behalf of the ExTraMATCH II Collaboration , *European Journal of Heart Failure* (2018)

73. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure — A meta-analysis , Catherine Giuliano , Amalia Karahalios , Christopher Neil , Jason Allen , Itamar Levinger , *international journal of Cardiology* 2016

74. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis , Mansueto Gomes Neto , André Rodrigues Durães , Lino Sergio Rocha Conceição , Micheli Bernardone Saquetto , Oyvind Ellingsen , Vitor Oliveira Carvalho, *International Journal of Cardiology* 261, 2018 134-141

75. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure, Yan-Wen Chen, MS, Chi-Yen Wang, MD^b, Yuan-Hui Lai, MS^{b,c}, Ying-Chieh Liao, MD^{b,d}, Yan-Kai Wen, MS , Shin-Tsu Chang, MD, MS, PhD^a , Jin-Long Huang, MD, PhD^b, Tsu-Juey Wu, MD, PhD^b, *Clinical Trial/Experimental Study*, Chen et al. *Medicine* (2018) 97:4

76. Exercise Rehabilitation for Heart Failure ,The Neglected Stepchild , Jerome L. Fleg, MD , JACC: heart failure published by Elsevier on behalf of the American college of cardiology foundation , VOL. 7, NO. 8, 2019

77. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure, Individual Participant Meta-Analysis , Rod S. Taylor, PHD, Sarah Walker, PHD, Neil A. Smart, PHD, Massimo F. Piepoli, MD, PHD, Fiona C. Warren, PHD, Oriana Ciani, PHD, David Whellan, MD, MHS, Christopher O'Connor, MD, Steven J. Keteyian, PHD, Andrew Coats, DM, Constantinos H. Davos, MD, Hasnain M. Dalal, MD,, Kathleen Dracup, PHD, Lorraine S. Evangelista, PHD, Kate Jolly, PHD, Jonathan Myers, PHD, Birgitta B. Nilsson, PT, PHD, Claudio Passino, MD, Miles D. Witham, PHD, Gloria Y. Yeh, MD, on behalf of the ExTraMATCH II Collaboration , JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 73, NO. 12, 2019 PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION

78. Birna Bjarnason-Wehrens , R Nebel , K Jensen , M Hackbusch , M Grilli , S Gielen , B Schwaab and B Rauch : for the German Society of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (DGPR) , Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: The Cardiac Rehabilitation Outcome Study in Heart Failure (CROS-HF): A systematic review and meta-analysis , European Journal of Preventive Cardiology 2020, Vol. 27(9) 929–952 , The European Society of Cardiology 2019

79. Hidekatsu Fukuta, Toshihiko Goto, Kazuaki Wakami and Nobuyuki Ohte , Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials , European Journal of Preventive Cardiology 2016, Vol. 23(1) 78–85

80. Jacqueline H Morris and Leway Chen , Exercise Training and Heart Failure: A Review of the Literature, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, Radcliffe Cardiology 2019

81. Konstantinos Dallas, Petros C. Divas, Kostas Chryssanthopoulos , George Dallas, Maria Maridaki, Michael Koutsilieris ,Anastassios Philippou , The effects of exercise on VO₂peak, quality of life and hospitalization in heart failure patients: A systematic review with meta-analyses, *European Journal of Sport Science*, 2021 Vol. 21, No. 9, 1337–1350.