

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών:

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ, ΑΣΚΗΣΗ, ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

ΤΙΤΛΟΣ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ:

**Η αποκατάσταση βελτιώνει την φυσική κατάσταση, τα συμπτώματα
και την ψυχική υγεία των ασθενών μετά από νοσηλεία για σοβαρή
πνευμονία COVID-19.**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ

Ανδρέα Στυλιανού Ασημάκου

Αριθμός Μητρώου: 20190549

Επιβλέπων Καθηγητής:

Σεραφείμ Νανάς, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2023

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών:

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ, ΑΣΚΗΣΗ, ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

ΤΙΤΛΟΣ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ:

**Η αποκατάσταση βελτιώνει την φυσική κατάσταση, τα συμπτώματα
και την ψυχική υγεία των ασθενών μετά από νοσηλεία για σοβαρή
πνευμονία COVID-19.**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ

Ανδρέα Στυλιανού Ασημάκου

Αριθμός Μητρώου: 20190549

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής :

Χριστίνα Ρούτση, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ελευθέριος Καρατζάνος, Κλινικός Εργοφυσιολόγος

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2023

Η αποκατάσταση επιταχύνει την ανάρρωση των ασθενών μετά από σοβαρή COVID-19 πνευμονία`

Στην Κατερίνα, τον Θοδωρή και τη Μαρία.

Στην μνήμη του πατέρα μου.

Περίληψη

Τα πιθανά πρόσθετα οφέλη της αποκατάστασης πέρα από την φυσική ανάρρωση μετά τον COVID-19 παραμένουν επί του παρόντος άγνωστα.

Σε αυτήν την προοπτική, παρεμβατική, μη τυχαιοποιημένη με παράλληλη ανάθεση μελέτη δύο σκελών, διερευνήσαμε τα αποτελέσματα ενός προγράμματος αποκατάστασης 8 εβδομάδων (Rehab: ομάδα αποκατάστασης, αριθμός ατόμων (n)=25) που προστέθηκε στη συνήθη φροντίδα (Usual Care-UC) έναντι της συνήθους φροντίδας (n=27). Η μελέτη αφορούσε στα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα, την κόπωση, την λειτουργική ικανότητα, την ψυχική υγεία και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) σε ασθενείς με πνευμονία COVID-19, 6-8 εβδομάδες μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Το πρόγραμμα αποκατάστασης περιλάμβανε άσκηση, εκπαίδευση, διατροφολογική και ψυχολογική υποστήριξη. Οι ασθενείς με ΧΑΠ, αναπνευστική και καρδιακή ανεπάρκεια αποκλείστηκαν από την μελέτη.

Οι ομάδες κατά την έναρξη δεν διέφεραν ως προς τη μέση ηλικία (56 έτη), το φύλο (53% γυναίκες), την εισαγωγή στη ΜΕΘ (61%), την διασωλήνωση (39%), τις ημέρες νοσηλείας (25), τον αριθμό των συμπτωμάτων (9) και τον αριθμό των συννοσηροτήτων (1.4). Η βασική αξιολόγηση διεξήχθη στη διάμεση τιμή (Διατεταρτημοριακό εύρος Interquartile Range-IQR) των 76 (27) ημερών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι ομάδες δεν ήταν διαφορετικές όσον αφορά τα αποτελέσματα της βασικής αξιολόγησης. Στις 8 εβδομάδων η Rehab έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στο τεστ Αξιολόγησης ΧΑΠ (CAT-COPD Assessment Test) κατά μέσο όρο \pm τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (95% διάστημα εμπιστοσύνης) $\text{mean} \pm \text{SEM}$ (95%CI) $7,07 \pm 1,36$ (4,29-9,84), $p < 0,001$; και τα τρία ερωτηματολόγια κόπωσης: Chalder-βαθμολόγηση likert: $5,65 \pm 1,27$ (3,04-8,25), $p < 0,001$, διτροπική βαθμολόγηση: $3,04 \pm 0,86$ (1,28-4,79), $p = 0,001$, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT): $6,37 \pm 2,09$ (2,08-10,65), $p = 0,005$ και Fatigue Severity Scale (FSS): $1,36 \pm 0,433$ (0,47-2,25), $p = 0,004$. Επιπλέον σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε για την ομάδα Rehab στην βαθμολογία φυσικής κατάστασης Short Physical Performance Battery (SPPB): $1,13 \pm 0,33$ (0,46-1,79), $p = 0,002$, την σχετιζόμενη με τη νοσηλεία κλίμακα άγχους και κατάθλιψης (HADS) σκέλος άγχος: $2,93 \pm 1,01$ (0,67-5,18), $p = 0,013$, την κλίμακα κατάθλιψης Beck: $7,81 \pm 3,07$ (1,52-14,09), $p = 0,017$, την γνωστική αξιολόγηση Μόντρεαλ: $2,83 \pm 0,63$ (1,5-4,14), $p < 0,001$ και το ερωτηματολόγιο HRQoL EQ-5D-5L τόσο στη βαθμολόγηση Utility Index: $0,21 \pm 0,05$ (0,1-0,32),

Η αποκατάσταση επιταχύνει την ανάρρωση των ασθενών μετά από σοβαρή COVID-19 πνευμονία`

$p=0,001$ όσο και στην οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analog Scale): $6,57\pm 3,21$ (0,2-13,16), $p=0,046$. Και οι δύο ομάδες βελτίωσαν σημαντικά την δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών κατά περίπου 60 μέτρα και τις μετρήσεις της πνευμονικής λειτουργίας, ενώ η μέτρηση της διαταραχής μετατραυματικού στρες (IES-R) και η βαθμολογία HADS-σκέλος κατάθλιψη δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων στις 8 εβδομάδες. Ένα ποσοστό 16% αποχώρησης από το πρόγραμμα παρατηρήθηκε στην ομάδα αποκατάστασης που εμφάνισε τριπλάσια αύξηση της έντασης της άσκησης. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης.

Τα ανωτέρω ευρήματα υπογραμμίζουν την προστιθέμενη αξία της αποκατάστασης μετά τον COVID-19 ως προς την ενίσχυση της φυσικής ανάρρωσης τόσο ως προς την ικανότητα για άσκηση και την φυσική κατάσταση όσο και στην ψυχική υγεία και την γνωστική λειτουργία.

Λέξεις κλειδιά: COVID-19, αποκατάσταση, κόπωση, αναπνευστικά συμπτώματα, ψυχική υγεία, λειτουργική ικανότητα, ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία.

Αγγλική περίληψη (abstract)

The potential additive benefits of rehabilitation beyond spontaneous recovery post COVID-19 currently remain unknown.

In this prospective, interventional, non-randomised parallel assignment two-arm study, we investigated the effects of an 8-week rehabilitation programme (Rehab, n=25) added to usual care (UC) versus UC (n=27) on respiratory symptoms, fatigue, functional capacity, mental health, and health-related quality of life in patients with COVID-19 pneumonia, 6-8 weeks post-hospital discharge. The rehabilitation programme included exercise, education, dietary and psychological support. COPD, respiratory and heart failure patients were excluded from the study.

At baseline groups were not different in mean age (56 years), gender (53% female), ICU admission (61%), intubation (39%), days of hospitalisation (25), number of symptoms (9), and number of comorbidities (1.4). Baseline evaluation was conducted at median (Interquartile Range-IQR) 76 (27) days after symptoms onset. Groups were not different regarding baseline evaluation outcomes. At 8-weeks Rehab showed significantly greater improvement in COPD Assessment Test by a mean±SEM (95%CI) 7.07±1.36 (4.29-9.84), p<0.001; all three fatigue questionnaires: Chalder-likert: 5.65±1.27 (3.04-8.25), p<0.001; bimodal: 3.04±0.86 (1.28-4.79), p=0.001; FACIT: 6.37±2.09 (2.08-10.65), p=0.005 and FSS: 1.36±0.433 (0.47-2.25), p=0.004; Short Physical Performance Battery: 1.13±0.33 (0.46-1.79), p=0.002; HADS anxiety: 2.93±1.01 (0.67-5.18), p=0.013; Beck Depression Inventory: 7.81±3.07 (1.52-14.09), p=0.017; Montreal Cognitive Assessment: 2.83±0.63 (1.5-4.14), p<0.001; EQ-5D-5L Utility Index: 0.21±0.05 (0.1-0.32), p=0.001 and Visual Analog Scale: 6.57±3.21 (0.2-13.16), p=0.046. Both groups significantly improved 6-min walking distance by approximately 60 meters and pulmonary function measures, whereas Post Traumatic Stress disorder measurement (IES-R) and HADS-Depression score were not different between groups at 8-weeks. A 16% attrition rate was observed in the rehabilitation group exhibiting a 3-fold increase in training workload. There were no adverse effects reported during exercise training.

These findings highlight the added value of rehabilitation post COVID-19 to amplify the natural course of physical and mental recovery that otherwise would remain incomplete with UC.

Key words: COVID-19, rehabilitation, fatigue, respiratory symptoms, mental health, functional capacity, health-related quality of life.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iv
Αγγλική περίληψη (abstract).....	vi
Περιεχόμενα.....	viii
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων.....	1
Συνομογραφίες & Ακρωνύμια.....	2
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	5
1. Εμμένοντα συμπτώματα μετά από COVID-19 λοίμωξη.....	5
2. Παράγοντες κινδύνου για Long COVID.....	7
3. Ο ρόλος της αποκατάστασης και η φυσική ανάρρωση στο Long COVID.....	7
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1. Υπόθεση.....	9
2. Σκοπός.....	9
3. Μεθοδολογία.....	9
3.1 Σχεδιασμός της μελέτης.....	9
3.2 Ο πληθυσμός της μελέτης.....	10
3.2.1 Τα κριτήρια ένταξης.....	10
3.2.2 Τα κριτήρια αποκλεισμού.....	10
3.3. Ηθική και δεοντολογία.....	11

3.4 Κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα.....	12
3.4.1 Κύρια αποτελέσματα.....	12
3.4.2 Δευτερεύοντα αποτελέσματα.....	13
3.5 Αξιολόγηση επιπλοκών και μέτρα ασφάλειας.....	14
3.6 Το πρόγραμμα αποκατάστασης.....	14
3.6.1 Ασκήσεις βελτίωσης φυσικής κατάστασης σε κυκλοεργόμετρο.....	14
3.6.2 Η συνταγογράφηση της άσκησης.....	15
3.7 Στατιστική ανάλυση.....	15
4. Αποτελέσματα.....	16
4.1 Συμμετέχοντες.....	16
4.2 Δημογραφικά στοιχεία ασθενών.....	18
4.3 Κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα.....	20
4.3.1 Κύρια αποτελέσματα.....	20
4.3.2 Δευτερεύοντα αποτελέσματα.....	21
4.4 Πρόγραμμα άσκησης.....	23
5. Συζήτηση.....	25
5.1 Συζήτηση κύριων και δευτερευόντων αποτελεσμάτων. Πρωτοτυπία, ερμηνεία, κυριότερες μελέτες.....	25
5.2 Περιορισμοί της μελέτης.....	29
5.3 Μελλοντικές εργασίες-προοπτική.....	30

Η αποκατάσταση επιταχύνει την ανάρρωση των ασθενών μετά από σοβαρή COVID-19 πνευμονία`

5.4 Συμπέρασμα.....	31
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	32
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	37

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής ασθενών.

Εικόνα 2: Μέσες τιμές και 95%CI (Διάστημα Εμπιστοσύνης) των κύριων αποτελεσμάτων κατά την αρχική αξιολόγηση και μετά από 8 εβδομάδες

Εικόνα 3: Αποτελέσματα άσκησης σε όλο το πρόγραμμα αποκατάστασης

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ομάδων Rehab & UC και η σύγκρισή μεταξύ τους

Πίνακας 2: Αρχική αξιολόγηση και μετρήσεις στις 8 εβδομάδες της λειτουργικής ικανότητας, της ψυχικής υγείας και της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Συντομογραφίες και Ακρωνύμια

ΕΚΠΑ: Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

UC: Usual Care (ομάδα ελέγχου)

Rehab: Rehabilitation (ομάδα παρέμβασης)

HRQoL: Health Related Quality of Life, ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

NICE: National Institute for Health and Care Excellence, εθνικό ινστιτούτο αριστείας υγείας και φροντίδας.

ERS: European Respiratory Society, ευρωπαϊκή πνευμονολογική κοινότητα.

Long COVID: Μακροχρόνιο COVID (παράταση συμπτωμάτων COVID-19 λοίμωξης)

BTS: British Thoracic Society, βρετανική εταιρεία θώρακος

ATS: American Thoracic Society, αμερικανική εταιρεία θώρακος

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΜΕΜΑ: Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός

1-min STS: 1 minute sit-to-stand test

SPPB: Short Physical Performance Battery

Π.Ο.Υ.: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CAT: COPD Assessment Test

PCFS: Post-COVID-19 Functional Status Scale (Κλίμακα λειτουργικής κατάστασης μετά τον COVID-19)

FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

FSS: Fatigue Severity Scale

CFQ: Chalder Fatigue Scale

CFQ (bim): Διτροπική (bimodal) βαθμολογία

CFQ (lik): Βαθμολογία κατά Likert

6MWT: 6 Minutes Walking Test (δοκιμασία βάρδισης έξι λεπτών)

SPPB: Short Physical Performance Battery

SD: Standard Deviation

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (κλίμακα άγχους και κατάθλιψης σχετιζόμενης με νοσηλεία σε νοσοκομείο)

BDI: Beck Depression Inventory (ερωτηματολόγιο κατάθλιψης Beck)

IES-R: Impact of Event Scale-Revised (αναθεωρημένη κλίμακα επιπτώσεων μετατραυματικού στρες)

PTSD: Post traumatic Stress Disorder (διαταραχή μετατραυματικού στρες)

MoCA: Montreal Cognitive Assessment (Γνωσιακή Αξιολόγηση του Μόντρεαλ)

MCI: Mild Cognitive Impairment (ήπια νοητική εξασθένιση)

EQ5-5D (UI) and (VAS): Utility Index and Visual Analog Scale

PFTs: Pulmonary Function Tests Λειτουργικές αναπνευστικές δοκιμασίες

WRpeak: το μέγιστο παραγόμενο έργο

HR: Ο καρδιακός ρυθμός

%SpO₂: Ο κορεσμός σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος

Mean: Μέσος όρος

Median: Διάμεση τιμή

IQR: Interquartile Range - Διατεταρτημοριακό εύρος

SD: Standard deviation - Τυπική απόκλιση

Η αποκατάσταση επιταχύνει την ανάρρωση των ασθενών μετά από σοβαρή COVID-19 πνευμονία`

SEM: Standard Error of the mean - Τυπικό σφάλμα του μέσου όρου

95%CI: 95 % confidence interval. Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %

Χλμ: Χιλιόμετρα

%pred: %προβλεπόμενου φυσιολογικού

ARDS: Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εμμένοντα συμπτώματα μετά από COVID-19 λοίμωξη

Η πανδημία του COVID-19 έχει προκαλέσει παγκοσμίως περισσότερα από μισό δισεκατομμύριο σωρευτικά κρούσματα και 6 εκατομμύρια θανάτους και οι αριθμοί εξακολουθούν να αυξάνονται καθημερινά <https://covid19.who.int/>. Ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών, που κυμαίνεται από 10% στο γενικό πληθυσμό (1) έως και 76% σε νοσηλευόμενους ασθενείς (2) πάσχουν από μια ποικιλία συμπτωμάτων που επιμένουν για 5 έως 12 μήνες από την έναρξη της νόσου (2),(3),(4). Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση και μυϊκή αδυναμία, προβλήματα ψυχικής υγείας (άγχος, κατάθλιψη, δυσκολίες στον ύπνο),(2) γνωστική εξασθένηση, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας μνήμης και διαταραχών συγκέντρωσης, δύσπνοιας, πόνου στο στήθος και κακής ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία (Health Related Quality of Life-HRQoL)(5),(6). Η κόπωση είναι ένα βασικό σύμπτωμα των ασθενών μετά τον COVID-19. Η πλειοψηφία των ασθενών αναφέρει χειρότερα συμπτώματα μετά τη νοσηλεία (3) που επιμένουν ένα χρόνο μετά.(4) Ακόμη και μετά την έξοδο από ένα πρόγραμμα επιβλεπόμενης αποκατάστασης, οι ασθενείς μετά την COVID-19 λοίμωξη υποφέρουν από σημαντική μείωση της φυσικής τους κατάστασης και της ικανότητας να εκτελούν καθημερινές δραστηριότητες (7) ωστόσο, η κόπωση και τα αναπνευστικά συμπτώματα βελτιώνονται σημαντικά.(8)

Σε μικτό πληθυσμό ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Ιταλία λόγω λοίμωξης από τον ιό κατά μέσο όρο 13,5 ημέρες (με το 73% να έχουν πνευμονία, 15% να λαμβάνουν μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό-MEMA και 5% επεμβατικό μηχανικό αερισμό) στις 60 ημέρες (κατά μέσο όρο) επαναξιολόγησης μόλις το 12,6 % ήταν ελεύθερο σχετιζόμενων με την COVID-19 λοίμωξη συμπτωμάτων. Το 32% είχαν 1-2 συμπτώματα και το 55% 3 ή περισσότερα (συνολικά συμπτωματικοί ήταν το 87,4%). Το 44,1% παρουσίαζε χειρότερη ποιότητα ζωής (βάση του EuroQol visual analog scale). Στα συμπτώματα περιλαμβάνονταν η εξάντληση (53,1%), η δύσπνοια (43,4%), ο πόνος στις αρθρώσεις (27,3%) και το θωρακικό άλγος (21,7%).(6) Ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ειδική μονάδα COVID-19 στη Γαλλία, με αριθμό αυτών να έχουν οδηγηθεί στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), διαπιστώθηκε ότι 110 ημέρες μετά την εισαγωγή τους παρουσίαζαν συμπτώματα και επιβαρυμένη ποιότητα ζωής. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε το EQ-5D ερωτηματολόγιο σε τηλεφωνική έρευνα και διαπιστώθηκε ότι το

55% παρουσίαζε εξάντληση, το 42% δύσπνοια, το 34% απώλεια μνήμης, το 28% διαταραχές συγκέντρωσης και το 30% προβλήματα στον ύπνο. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε απλές κλίνες ή στην ΜΕΘ, με την εξαίρεση του αυξημένου πόνου στους τελευταίους.(5) Σε αντίστοιχη τηλεφωνική μελέτη με το ίδιο ερωτηματολόγιο (EQ-5D) στην Αγγλία όταν η αξιολόγηση έγινε 4 με 8 εβδομάδες μετά το εξιτήριο διαπιστώθηκαν αντίστοιχα αυξημένα εξάντληση, δύσπνοια και ψυχολογική επιβάρυνση. Ωστόσο οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ είχαν αυξημένη επιβάρυνση σε σύγκριση με αυτούς που νοσηλεύτηκαν στο τμήμα.(9) Σε ασθενείς που μεταφέρθηκαν σε κέντρο αποκατάστασης μετά από νοσηλεία λόγω λοίμωξης από COVID-19, παρόλο το μικρό σχετικά ποσοστό αυτών που έλαβαν μηχανικό αερισμό (8,7% Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό-MEMA και 11,7% επεμβατικό), διαπιστώθηκε περιορισμός σε σημαντικό ποσοστό της φυσικής κατάστασης και της ικανότητας εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων ακόμα και κατά το εξιτήριο από το κέντρο. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με το 1-min sit-to-stand test (STS), το Short Physical Performance Battery (SPPB) και το Barthel index που αξιολογεί τις καθημερινές δραστηριότητες.(10) Σε μελέτη από την Κίνα σε 1733 ασθενείς από τους οποίους μόλις οι 122 χρειάστηκαν υψηλά μείγματα οξυγόνου ή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής 6 μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων το 76% παρουσίαζαν τουλάχιστον ένα σύμπτωμα. Πιο συγκεκριμένα το 63% παρουσίαζε εξάντληση και μυϊκή αδυναμία, το 26% δυσκολίες στον ύπνο και το 23% άγχος και κατάθλιψη. Οι ασθενείς που χρειάστηκαν υψηλά μείγματα οξυγόνου ή διασωλήνωση είχαν μεγαλύτερες διαταραχές διαχυτικής ικανότητας, εντονότερη εξάντληση και μυϊκής αδυναμία καθώς και περισσότερο άγχος και κατάθλιψη.(11)

Το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (National Institute for Health and Care Excellence-NICE), το Σκωτσέζικο Διασυλλογικό Δίκτυο Κατευθυντήριων Γραμμών (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) και το Βασιλικό Κολλέγιο Γενικών Ιατρών (Royal College of General Practitioners) στο Ηνωμένο Βασίλειο όρισαν αυτό το σύμπλεγμα συμπτωμάτων που επιμένουν για περισσότερες από 12 εβδομάδες ως «σύνδρομο μετά τον COVID-19».(12) Η NICE και η πιο πρόσφατη δήλωση της ευρωπαϊκής πνευμονολογικής κοινότητας (European Respiratory Society - ERS) ενσωματώνουν αυτούς τους ορισμούς για να περιγράψουν ασθενείς με συνεχές συμπτωματικό ή μετα-COVID σύνδρομο χρησιμοποιώντας τον όρο "μακροχρόνια COVID" ή Long-COVID.(12),(13)

2. Παράγοντες κινδύνου για Long COVID

Μεταξύ των παραγόντων που σχετίζονται με την ατελή ανάρρωση είναι οι συννοσηρότητες και η πιο βαριά νόσος.(3) Οι ασθενείς που νοσηλεύονται, ιδιαίτερα όσοι νοσηλεύονται στην ΜΕΘ, έχουν διασωληνωθεί ή λαμβάνουν υψηλά μείγματα οξυγόνου, έχουν σοβαρά συμπτώματα για αρκετούς μήνες μετά την ανάρρωσή τους.(3),(14) Η προχωρημένη ηλικία και η παρατεταμένη νοσηλεία αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες ατελούς ανάρρωσης σε ασθενείς που εισάγονται στη ΜΕΘ λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας.(15) Η φυσική ανάρρωση από την πνευμονία COVID-19 ποικίλλει μεταξύ των ασθενών.(16) Οι Evans και συνεργάτες (συν.) έχουν δείξει πολύ πιο αργή ανάρρωση για τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε σύγκριση με εκείνους που δεν χρειάζονται νοσηλεία.(3),(4)

3. Ο ρόλος της αποκατάστασης και η φυσική ανάρρωση στο Long COVID.

Στις αρχές της πανδημίας, οι ιατρικές εταιρείες σε όλο τον κόσμο εξέδωσαν οδηγίες που τονίζουν την ανάγκη για προγράμματα αποκατάστασης προσαρμοσμένα στις ανάγκες του αυξανόμενου αριθμού ασθενών μετά τον COVID-19 με επίμονα συμπτώματα και αναπηρίες.(17),(18) Έκτοτε, ένας αυξανόμενος αριθμός προοπτικών, μεμονωμένων μελετών κοόρτης έχει δείξει ότι η αποκατάσταση είναι μια εφικτή, ασφαλής και αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς μετά την COVID-19 νόσο ποικίλης σοβαρότητας και εύρους συμπτωμάτων.(19),(20) Πολλές μελέτες έχουν δείξει κλινικά σημαντικά οφέλη στη βελτίωση των συμπτωμάτων (συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης), της ικανότητας άσκησης, της αναπνευστικής λειτουργίας και των μετρήσεων της HRQoL σε αυτούς τους ασθενείς.(20),(8),(21),(22) Ωστόσο, η συμμετοχή της φυσικής ανάρρωσης δεν προσδιορίστηκε σε αυτές τις μελέτες. Επομένως, τα πρόσθετα οφέλη της αποκατάστασης πέρα από την φυσική ανάρρωση μετά τον COVID-19 παραμένουν επί του παρόντος άγνωστα. Ένας ορισμένος βαθμός φυσικής αποκατάστασης πνευμονικών και εξωπνευμονικών συμπτωμάτων εξαιτίας της νόσου έχει αναφερθεί ότι συμβαίνει μετά τον COVID-19.(23),(24)

Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η προσθετική αξία της αποκατάστασης πέρα από την φυσική ανάρρωση για να εκτιμηθεί ποιες πτυχές των επιπτώσεων μετά τον COVID-19 θα μπορούσαν να θεραπευτούν μέσω ενός προγράμματος αποκατάστασης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Υπόθεση

Με βάση τα στοιχεία που προκύπτουν από τις μελέτες που αναφέρθηκαν στο γενικό μέρος θεωρήθηκε ότι η αποκατάσταση θα είναι πιο αποτελεσματική από τη συνήθη φροντίδα στη βελτίωση της φυσικής κατάστασης, των αναπνευστικών συμπτωμάτων, της ποιότητας ζωής, της νοητικής λειτουργίας, της ψυχικής υγείας και της κόπωσης μετά τον COVID-19. Πιο συγκεκριμένα αναμένεται η αποκατάσταση να επιταχύνει την φυσική ανάρρωση και να έχει πρόσθετα οφέλη στους ασθενείς που πάσχουν από παρατεταμένο (Long) COVID.

2. Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τις επιδράσεις της αποκατάστασης που προστίθεται στη συνήθη φροντίδα (UC) έναντι της UC στην κόπωση και τα αναπνευστικά συμπτώματα, στην λειτουργική ικανότητα, την ψυχική υγεία και την HRQoL σε ασθενείς με πνευμονία COVID-19, όπως προτείνεται από την βρετανική εταιρεία θώρακος (British Thoracic Society-BTS) και την ομοφωνία των ERS και της αμερικανικής εταιρείας θώρακος (American Thoracic Society-ATS).(17),(18)

3. Μεθοδολογία

3.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Επρόκειτο για μια προοπτική, παρεμβατική, μη τυχαιοποιημένη με παράλληλη ανάθεση μελέτη δύο σκελών που διεξήχθη από τον Ιανουάριο έως τον Αύγουστο του 2021. Ασθενείς που ανέρρωσαν από σοβαρή πνευμονία COVID-19 (κατάταξη κατά τον παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας-Π.Ο.Υ. 6-9)(25) και είχαν βαθμολογηθεί με ≥ 10 μονάδες στην δοκιμασία αξιολόγησης Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας-ΧΑΠ (COPD Assessment Test (CAT) (26) ή/και με ≥ 2 μονάδες στην κλίμακα λειτουργικής ικανότητας μετά τον COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS) (27) (και τα δύο ενδεικτικά σημαντικών συμπτωμάτων κατά τις καθημερινές δραστηριότητες (26),(27)) θεωρήθηκαν επιλέξιμοι για ένταξη στη μελέτη. Οι επιλέξιμοι ασθενείς ενθαρρύνθηκαν να συμμετάσχουν σε ένα εποπτευόμενο πρόγραμμα

αποκατάστασης εξωτερικών ασθενών εντός 6-8 εβδομάδων μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, σύμφωνα με την BTS και την ομοφωνία ERS/ATS.(17),(18) Οι ασθενείς που μπορούσαν να συμμετάσχουν στο εποπτευόμενο πρόγραμμα αποκατάστασης αποτέλεσαν την ομάδα παρέμβασης (Rehabilitation-Rehab, n=25), ενώ οι ασθενείς που δεν μπορούσαν να συμμετάσχουν (κυρίως λόγω δυσκολίας μετακίνησης στο κέντρο αποκατάστασης ή ανελαστικών επαγγελματικών και λοιπών υποχρεώσεων) αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (συνήθους θεραπείας Usual Care-UC (n=27). Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης (αρχική αξιολόγηση) και μετά από 8 εβδομάδες από την έναρξη. Η μελέτη εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός (Απόφαση: 21-1-2021 Αριθμός Πρωτοκόλλου 22). Όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη έδωσαν γραπτή συγκατάθεση.

3.2 Ο πληθυσμός της μελέτης

3.2.1 Τα κριτήρια ένταξης:

Οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε πτέρυγα κλινικής ή την ΜΕΘ και χρειάστηκαν υψηλά μείγματα οξυγόνου ($FiO_2 \geq 50\%$), μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (MEMA) ή διασωλήνωση, προσεγγίστηκαν για να ενταχθούν στο ειδικό επιβλεπόμενο πρόγραμμα αποκατάστασης.(3),(15),(17),(18) Όλοι οι ασθενείς είχαν θετικό μοριακό τεστ για λοίμωξη από COVID-19, βαθμολογία CAT ≥ 10 ή/και βαθμολογία PCFS ≥ 2 .

3.2.2 Τα κριτήρια αποκλεισμού:

Στους ασθενείς που αποκλείστηκαν από τη μελέτη (όχι το πρόγραμμα αποκατάστασης μετά την COVID-19 λοίμωξη) περιλαμβάνονταν αυτοί που έπασχαν από ΧΑΠ, καθώς και χρόνια αναπνευστική ή καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτοί οι ασθενείς, παρόλο που ήταν ιδιαίτερα επιρρεπείς σε σοβαρές επιπλοκές από τον COVID-19,(3) προφανώς αναμενόταν να επωφεληθούν από ένα πρόγραμμα αποκατάστασης και όσον αφορά τα συμπτώματα που οφείλονταν στην συνοσηρότητα από την οποία έπασχαν.(17),(18) Ο αποκλεισμός τους χρησίμευσε στην επικέντρωση της μελέτης στα επακόλουθα μετά την COVID-19 πνευμονία όσον αφορά την αρχική συμπτωματολογία και τις βελτιώσεις μετά την αποκατάσταση.

Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για λοίμωξη από COVID-19 όπου ο κύριος λόγος νοσηλείας δεν ήταν η λοίμωξη από τον ιό (π.χ. λόγω στεφανιαίας νόσου, χειρουργικής

επέμβασης κ.λπ.) και ασθενείς με ενεργό νόσο (μέχρι να σταματήσουν να είναι μολυσματικοί) αποκλείστηκαν επίσης από την μελέτη. Μη περιπατητικοί ασθενείς, που έπασχαν από άνοια, χρόνια παράλυση, παραπληγία, πολλαπλούς τραυματισμούς ή άλλα σοβαρά ορθοπεδικά ή νευρολογικά προβλήματα που προκαλούσαν αναπηρία καθώς και αυτοί που έπασχαν από πολύ σοβαρές υποκείμενες ασθένειες όπως ο καρκίνος τελικού σταδίου εξαιρέθηκαν και αυτοί από την μελέτη.(17)

3.3. Ηθική και δεοντολογία

Ο σχεδιασμός της μελέτης υπαγορεύτηκε από το πρωτόκολλο αποκατάστασης μετά τον COVID-19 της κλινικής μας (Α Κλινική Εντατικής Θεραπείας, τμήμα Πνευμονολογίας και Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, εργαστήριο πνευμονικής αποκατάστασης). Στις αρχές της πανδημίας σχεδιάστηκε και εφαρμόστηκε ένα εποπτευόμενο πρόγραμμα αποκατάστασης μετά την νόσο από COVID-19 όπου οι προφυλάξεις ασφαλείας, τα συστατικά της αποκατάστασης και αξιολόγησης βασίστηκαν στις οδηγίες των ATS/ERS και BTS.(17),(18) Η εμπειρία από το πρόγραμμα κοινοποιήθηκε στην ομάδα εργασίας της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας για το Long-COVID (28) και επηρέασε την διαμόρφωση των πρακτικών οδηγιών για την αποκατάσταση μετά την COVID-19 λοίμωξη στην Ελλάδα.

Το πρόγραμμα αποκατάστασης μετά τον COVID-19 ήταν διαθέσιμο σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς 6-8 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, αποκλείοντας έτσι την τυχαιοποίηση σε ομάδα παρέμβασης και ελέγχου, όπως αναφέρεται αναλυτικά στην ενότητα της συζήτησης. Το πρόγραμμα αποκατάστασης παρέμεινε διαθέσιμο και στους συμπτωματικούς ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη καθώς και σε αυτούς που μετά την αρχική αξιολόγηση δήλωσαν ότι δεν μπορούσαν να το παρακολουθήσουν (ομάδα ελέγχου) εφόσον 8 εβδομάδες μετά παρέμεναν συμπτωματικοί. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη ενημερώθηκαν αναλυτικά για το πρωτόκολλο, τους στόχους και τα πιθανά οφέλη από την συμμετοχή και παρείχαν ενυπόγραφη συγκατάθεση. Η μελέτη εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου «ο Ευαγγελισμός» καθώς πληρούσε τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας που απαιτούνται να πληρούν οι μελέτες που διεξάγονται στο νοσοκομείο.

Τα κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα της μελέτης υπαγορεύτηκαν από τα συμπτώματα που κυρίως ταλαιπωρούσαν τους ασθενείς. Δεδομένου ότι τα κύρια παράπονα

των ασθενών μετά τον COVID-19 ήταν τα επίμονα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα και η κόπωση, τα ερωτηματολόγια CAT και κόπωσης επιλέχθηκαν ως πρωτεύοντα αποτελέσματα της μελέτης.

Το κέντρο αποκατάστασης μας συνδέεται μέσω του Υπουργείου Υγείας με τον Ελληνικό Σύλλογο ασθενών με Long-COVID. Τα ευρήματα της μελέτης αναμένεται να παρέχουν περισσότερα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της αποκατάστασης μετά τον COVID-19 και κατά συνέπεια την ανάγκη επέκτασης των υπηρεσιών αποκατάστασης και διάθεσης τους σε περισσότερους ασθενείς.

3.4 Κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα

3.4.1 Κύρια αποτελέσματα

Τα κύρια αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν η κόπωση και τα αναπνευστικά συμπτώματα. Χρησιμοποιήσαμε τρία ερωτηματολόγια για να αξιολογήσουμε την κόπωση σε τρία διαφορετικά χρονικά διαστήματα ώστε να μελετήσουμε την βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη επίπτωσή της. Τις τελευταίες 7 ημέρες η κόπωση αξιολογήθηκε με το Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -FACIT, τις δύο τελευταίες εβδομάδες με την κλίμακα σοβαρότητας κόπωσης Fatigue Severity Scale-FSS και τον τελευταίο (1) μήνα με την κλίμακα κόπωσης Chalder -CFQ. Το FACIT είναι ένα ερωτηματολόγιο 13 ερωτήσεων που έχει σχεδιαστεί για να αξιολογεί την εξάντληση και την κόπωση με υψηλότερη βαθμολογία να αντιστοιχεί σε λιγότερη κόπωση.(29) Το FSS είναι ένα ερωτηματολόγιο εννέα ερωτήσεων που αξιολογεί τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κόπωσης. (30) Το CFQ είναι ένα ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς για τη μέτρηση της έκτασης και της σοβαρότητας της κούρασης και της κόπωσης τόσο σε κλινικούς όσο και σε μη κλινικούς, επιδημιολογικούς πληθυσμούς. Η διτροπική βαθμολογία (CFQ-bim) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του αριθμού των συμπτωμάτων με ουδό την τιμή 4 ή περισσότερο που υποδηλώνει σοβαρή κόπωση.(31),(32) Η βαθμολογία Likert (CFQ-Lik) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της έντασης των συμπτωμάτων.(33)

Τα αναπνευστικά συμπτώματα μετά την COVID-19 πνευμονία αξιολογήθηκαν από το CAT. Το CAT είναι ένα ερωτηματολόγιο οκτώ ερωτήσεων που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων και της υποβάθμισης της υγείας του ασθενούς εξαιτίας της ΧΑΠ.(34) Σε υγιή άτομα η μέση βαθμολογία είναι 6,9, ενώ σε ασθενείς με ΧΑΠ 9,2.(35) Βαθμολογία \geq 10

υποδηλώνει αυξημένα συμπτώματα και χρησιμοποιείται ως κατώφλι για θεραπευτικούς χειρισμούς.(36) Οι κλινικά σημαντικές βελτιώσεις πρέπει να υπερβαίνουν τους 3 βαθμούς σε ασθενείς με ΧΑΠ παρόμοιας ηλικίας.(37)

3.4.2 Δευτερεύοντα αποτελέσματα

Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα της μελέτης περιλάμβαναν μετρήσεις της λειτουργικής ικανότητας, ψυχικής υγείας, πνευμονικής λειτουργίας και ποιότητας ζωής συσχετιζόμενη με την υγεία (HRQoL).

Η λειτουργική ικανότητα αξιολογήθηκε με τη δοκιμή βαδίσματος έξι λεπτών (6MWT) και τη δοκιμασία Short Physical Performance Battery (SPPB). Το SPPB είναι ένα καθιερωμένο τεστ για τη μέτρηση της φυσικής κατάστασης. Σε άτομα ηλικίας 60-69 ετών, η μέση βαθμολογία \pm διακύμανση(SD) είναι $11,7\pm 0,8$ για τους άνδρες και $11,4\pm 1,1$ για τις γυναίκες.(38)

Η ψυχική υγεία και γνωσιακή λειτουργία αξιολογήθηκε από την κλίμακα άγχους και κατάθλιψης σχετιζόμενης με νοσηλεία σε νοσοκομείο (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS), το ερωτηματολόγιο κατάθλιψης Beck (BDI), την Αναθεωρημένη Κλίμακα Επιπτώσεων (Impact of Event Scale-Revised IES-R) για τη διαταραχή μετατραυματικού στρες (Post Traumatic Stress Disorder-PTSD) και τη γνωσιακή αξιολόγηση του Μόντρεαλ (Montreal Cognitive Assessment -MoCA). Το HADS είναι ένα ερωτηματολόγιο 14 ερωτήσεων που μετρά το άγχος και την κατάθλιψη στο γενικό ιατρικό πληθυσμό ασθενών που με νοσοκομειακή νοσηλεία (39) με όριο το 8 για σημαντικά συμπτώματα άγχους ή κατάθλιψης.(40) Το BDI είναι ένα ερωτηματολόγιο 21 ερωτήσεων που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της σοβαρότητας της κατάθλιψης.(41) Το IES-R είναι ένα εργαλείο 22 ερωτήσεων για την αξιολόγηση της των συμπτωμάτων άγχους τις τελευταίες 7 ημέρες που προκλήθηκαν από ένα τραυματικό συμβάν.(42) Το MoCA είναι ένα σύντομο (10 λεπτά) εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για κλινικούς ιατρούς για την ανίχνευση ήπιας γνωστικής εξασθένησης (Mild Cognitive Impairment-MCI).(43)

Η HRQoL αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το EuroQol (EQ-5D-5L) και η πνευμονική λειτουργία με λειτουργικές πνευμονικές δοκιμασίες (Pulmonary Function Tests-PFTs) όπως η σπιρομέτρηση (όπου ανάμεσα στα άλλα μετρήθηκαν ο βίαιος εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1 δευτερόλεπτο FEV1 και η βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα FVC) και η ικανότητα

διάχυσης των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα (DLCo). Το EQ-5D-5L είναι ένα απλό, 5 διαστάσεων, εργαλείο για την αξιολόγηση της HRQoL που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε ασθενείς με ΧΑΠ για την εκτίμηση των αλλαγών στην κατάσταση της υγείας τους μετά την αποκατάσταση. Το EQ-5D-5L περιλαμβάνει τον δείκτη χρησιμότητας (Utility Index- UI) - έναν μοναδικό αριθμό που προκύπτει με την εφαρμογή ενός τύπου που εκχωρεί τιμές σε καθένα από τα επίπεδα σε κάθε διάσταση. Η EQ-VAS (Visual Analog Scale), μια οπτική αναλογική κλίμακα, χρησιμοποιείται από τους ασθενείς για να αξιολογήσουν τη δική τους υγεία.(44)

3.5 Αξιολόγηση επιπλοκών και μέτρα ασφάλειας

Οι ιατρικοί φάκελοι των ασθενών ελέγχθηκαν διεξοδικά πριν εγγραφούν στη μελέτη για πιθανές επιπλοκές της λοίμωξης COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της θρομβοεμβολικής νόσου, των επιπλοκών από την καρδιά, κυρίως της μυοκαρδίτιδας και της ανίχνευσης υποξαιμίας κατά την άσκηση. Σε κάθε συνεδρία αποκατάστασης οι ασθενείς συμπλήρωναν μια λίστα ελέγχου με πρόσφατα σχετικά συμπτώματα (πρήξιμο ποδιών, πόνος στο στήθος, αρρυθμία κ.λπ.) σύμφωνα με την καθοδήγηση της BTS.(17) Οι ασθενείς με συμπτώματα παραπέμφθηκαν για περαιτέρω ιατρική αξιολόγηση συμπεριλαμβανομένης μιας πλήρους καρδιολογικής εξέτασης. Οι προφυλάξεις που τηρήθηκαν έχουν περιγραφεί από την ομάδα εργασίας της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση των εμμενόντων συμπτωμάτων μετά την COVID-19 λοίμωξη(28) και αναπτύσσονται εκτενώς στο παράρτημα.

3.6 Το πρόγραμμα αποκατάστασης

Το πρόγραμμα ήταν διεπιστημονικό και περιελάμβανε ασκήσεις ενδυνάμωσης (αντιστάσεις) και αερόβιας προπόνησης υπό επίβλεψη, εκπαίδευση, έλεγχο της αναπνοής, διατροφολογικές συμβουλές και ψυχολογική υποστήριξη. Το πρόγραμμα αποτελούνταν από δύο συνεδρίες την εβδομάδα για περίοδο 8 εβδομάδων.

3.6.1 Ασκήσεις βελτίωσης φυσικής κατάστασης σε κυκλοεργόμετρο

Οι ασθενείς που ανατέθηκαν στην ομάδα αποκατάστασης πραγματοποίησαν μέγιστη δοκιμασία κόπωσης με σταδιακά αυξανόμενη ένταση σε ένα ηλεκτρομαγνητικό κυκλοεργόμετρο (Ironman M3; Garland, Texas) για να προσδιοριστεί το μέγιστο παραγόμενο έργο (WRpeak) (βλ. παράρτημα). Ο καρδιακός ρυθμός (HR) και ο κορεσμός σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος (%SpO₂) προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα παλμικό οξύμετρο

(Οηγχ, NONIN) και τα συμπτώματα της δύσπνοιας και της κόπωσης στα κάτω άκρα αξιολογήθηκαν με την κλίμακα 0-10 κατά Borg(45).

3.6.2 Η συνταγογράφηση της άσκησης

Στην αρχή του προγράμματος η ένταση της άσκησης ισοδυναμούσε με το 50% του WRpeak, εναλλάσσοντας 30 δευτερόλεπτα άσκησης με 30 δευτερόλεπτα ανάπαυσης για συνολική διάρκεια 30 λεπτών/συνεδρία.(46),(47) Η ένταση της άσκησης αυξανόταν εβδομαδιαία κατά 10% της αρχικής, με βάση τα συμπτώματα της δύσπνοιας και της κόπωσης στα κάτω άκρα βάση της κλίμακας Borg. Η ένταση αυξανόταν όταν η δύσπνοια κατά Borg και/ή η κόπωση στα κάτω άκρα μειωνόταν κατά 1 μονάδα. Κατά τη διάρκεια της προπόνησης, ο καρδιακός ρυθμός καταγραφόταν με τη χρήση παλμικού οξύμετρου και χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Borg (0-10) για την αξιολόγηση της δύσπνοιας και της κόπωσης στα κάτω άκρα. Το πρόγραμμα περιελάμβανε ασκήσεις αντιστάσεων για εκγύμναση των άνω και κάτω άκρων με χρήση ειδικού εξοπλισμού (πολυμηχάνημα προπόνησης). Λεπτομέρειες για το πρόγραμμα παρέχονται στο παράρτημα.

3.7 Στατιστική ανάλυση

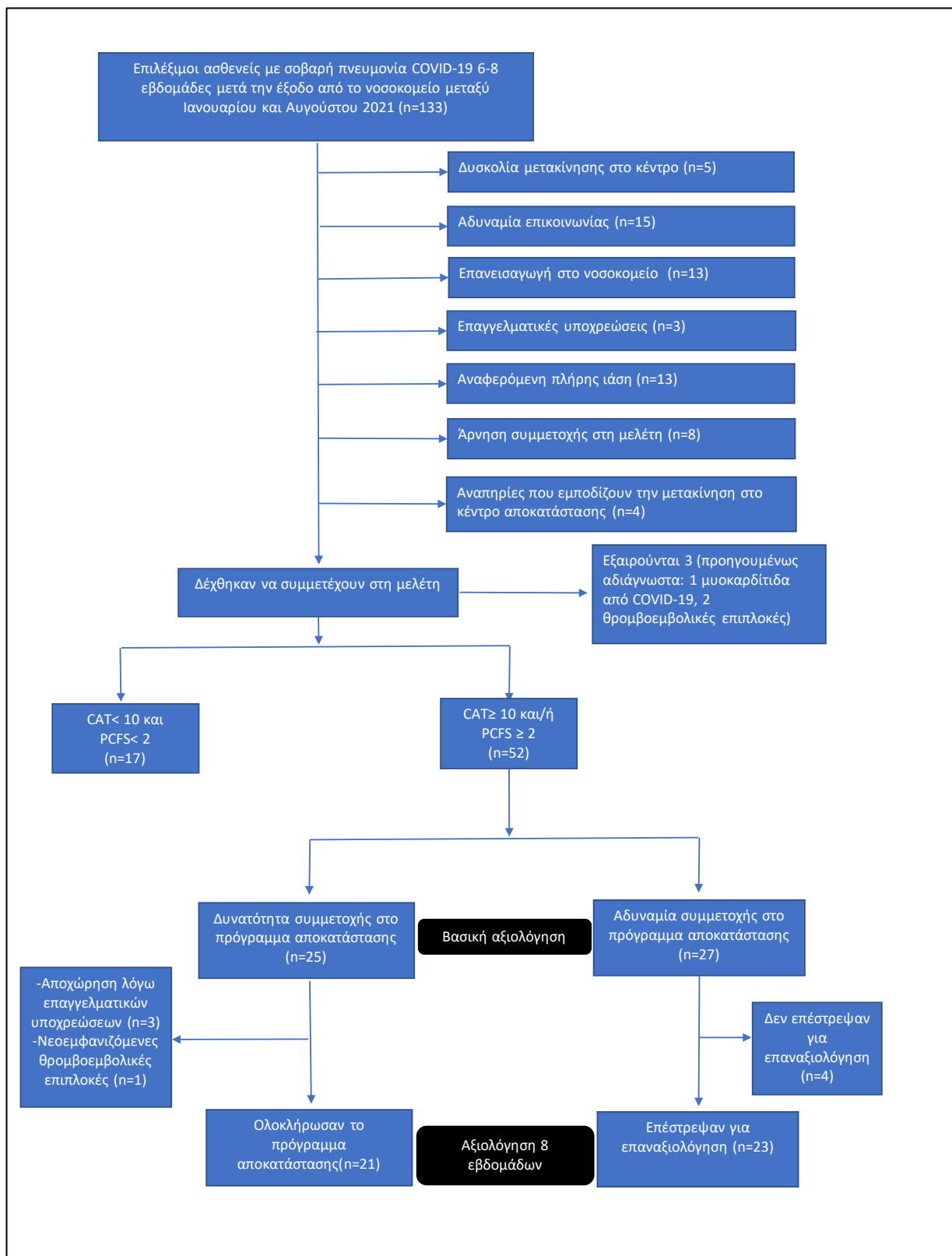
Οι στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS (Ver 25. IBM Corp). Πριν από την ανάλυση, ο έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων έγινε με το Shapiro Wilk Test. Τα περιγραφικά στατιστικά δεδομένα περιλάμβαναν μέση τιμή (\pm SD ή SE) ή διάμεσο (Interquartile Range-IQR) κατά περίπτωση. Οι συγκρίσεις των δημογραφικών στοιχείων και των μετρήσεων που προέκυψαν από την αρχική αξιολόγηση (baseline) μεταξύ των ομάδων (παρέμβασης-Rehab και ελέγχου-UC) έγιναν χρησιμοποιώντας t-test για τα παραμετρικά δεδομένα ή Mann-Whitney U test για μη παραμετρικά. Το Fishers exact test χρησιμοποιήθηκε για κατηγορικά δεδομένα. Οι μεταβολές των μετρήσεων εντός της κάθε ομάδας μετά από 8 εβδομάδες αξιολογήθηκαν με paired t-test για τα παραμετρικά δεδομένα ή με Wilcoxon signed rank test για τα μη παραμετρικά. Χρησιμοποιήθηκε μονομεταβλητή ανάλυση διακύμανσης (ANCOVA) για να συγκριθούν οι ομάδες Rehab και UC στις 8 εβδομάδες χρησιμοποιώντας τις αρχικές τιμές (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση) ως συμμεταβλητή για την αντιστάθμιση των πιθανών βασικών διαφορών και των ελλειπών δεδομένων. Πολλαπλές συγκρίσεις προσαρμόστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Bonferroni. Μη παραμετρική ANCOVA (Quade's)

χρησιμοποιήθηκε για τα μη παραμετρικά δεδομένα.(48) Η στατιστική σημασία ορίστηκε στο $p < 0,05$ για όλες τις αναλύσεις.

4. Αποτελέσματα

4.1 Συμμετέχοντες

Από τον Ιανουάριο έως τον Αύγουστο του 2021, 133 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με σοβαρή πνευμονία COVID-19 αναγνωρίστηκαν ως πιθανοί υποψήφιοι για τη μελέτη. Από τους 133 πρώην νοσηλευόμενους ασθενείς, οι 72 αξιολογήθηκαν για συμμετοχή τους στη μελέτη. Οι υπόλοιποι 61 δεν αξιολογήθηκαν για διάφορους λόγους που περιγράφονται λεπτομερώς στην Εικόνα 1 (διάγραμμα ροής ασθενών). Από αυτούς τους 72 που αξιολογήθηκαν, 3 αποκλείστηκαν λόγω επιπλοκών του COVID-19 που δεν είχαν διαγνωσθεί προηγουμένως (βλ. Εικόνα 1), 52 είχαν βαθμολογία CAT \geq 10 ή/και PCFS \geq 2 και συμφώνησαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Οι υπόλοιποι 17 είχαν βαθμολογία CAT <10 και/ή PCFS <2 και επομένως κρίθηκαν μη επιλέξιμοι για τη μελέτη. Μόνο 25/52 μπόρεσαν να συμμετάσχουν στο πρόγραμμα αποκατάστασης (Rehab), ενώ 27/52 δεν μπόρεσαν κυρίως για λόγους μετακίνησης στο κέντρο ή επαγγελματικών και λοιπών υποχρεώσεων, συστήνοντας έτσι την ομάδα ελέγχου (UC). Από τους 25 ασθενείς της ομάδας Rehab, οι 4 δεν ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα, 3 λόγω επαγγελματικών υποχρεώσεων (n=3) και ένας λόγω νέου επεισοδίου πνευμονικής εμβολής (n=1). Στην ομάδα UC 4 ασθενείς δεν προσήλθαν για επαναξιολόγηση στις 8 εβδομάδες (Εικόνα 1). Δεν βρέθηκαν ούτε αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα στην ομάδα UC.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής ασθενών. PCFS: Post-COVID-19 Functional Status Scale (Κλίμακα λειτουργικής κατάστασης μετά τον COVID-19). CAT: COPD Assessment Test (Τεστ αξιολόγησης ΧΑΠ)

4.2 Δημογραφικά στοιχεία ασθενών

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο φύλο, την ηλικία, τις συννοσηρότητες, τον αριθμό των συμπτωμάτων, την εισαγωγή στη ΜΕΘ, τις ημέρες νοσηλείας και διασωλήνωσης μεταξύ των δύο ομάδων. Οι ομάδες δεν διέφεραν σε αριθμό ημερών από την έξοδο από το νοσοκομείο και την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την αρχική αξιολόγηση. Η απόσταση κέντρου απεξάρτησης - οικίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα UC (Πίνακας 1). Η βασική αξιολόγηση διεξήχθη στη διάμεση τιμή (IQR) 76 (27) ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Πίνακας 1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ομάδων Rehab & UC και η σύγκρισή μεταξύ τους			
	Group	Median (IQR)	Comparison between groups
Ηλικία (έτη)	Rehab	55 (11)	p=0,156
	UC	60 (15)	
Φύλο	Rehab	47% ♂	p=0,611
	UC	48% ♂	
Εισαγωγή στη ΜΕΘ	Rehab	67%	p=0,732
	UC	57%	
Διασωλήνωση	Rehab	47%	p=0,499
	UC	33%	
Ημέρες νοσηλείας	Rehab	25 (28)	p=0,279
	UC	20 (18)	
Αρχική αξιολόγηση από την έξοδο από το νοσοκομείο (ημέρες)	Rehab	49 (31)	p=0,480
	UC	42 (22)	
Αρχική αξιολόγηση από την έναρξη των συμπτωμάτων (ημέρες)	Rehab	78 (33)	p=0,214
	UC	72 (32)	
Συμπτώματα (n)	Rehab	9 (6)	p=0,897
	UC	9 (5)	
Συννοσηρότητες (n)	Rehab	1 (1)	p=0,634
	UC	2 (2)	
Απόσταση οικίας από το κέντρο αποκατάστασης (Χλμ)	Rehab	3.6 (3)	p=0,002*
	UC	6.3 (9.9)	

Rehab: Rehabilitation group-ομάδα αποκατάστασης, UC: Usual Care group-ομάδα ελέγχου. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές και σε παρένθεση το διατεταρτημοριακό εύρος (Interquartile Range-IQR).

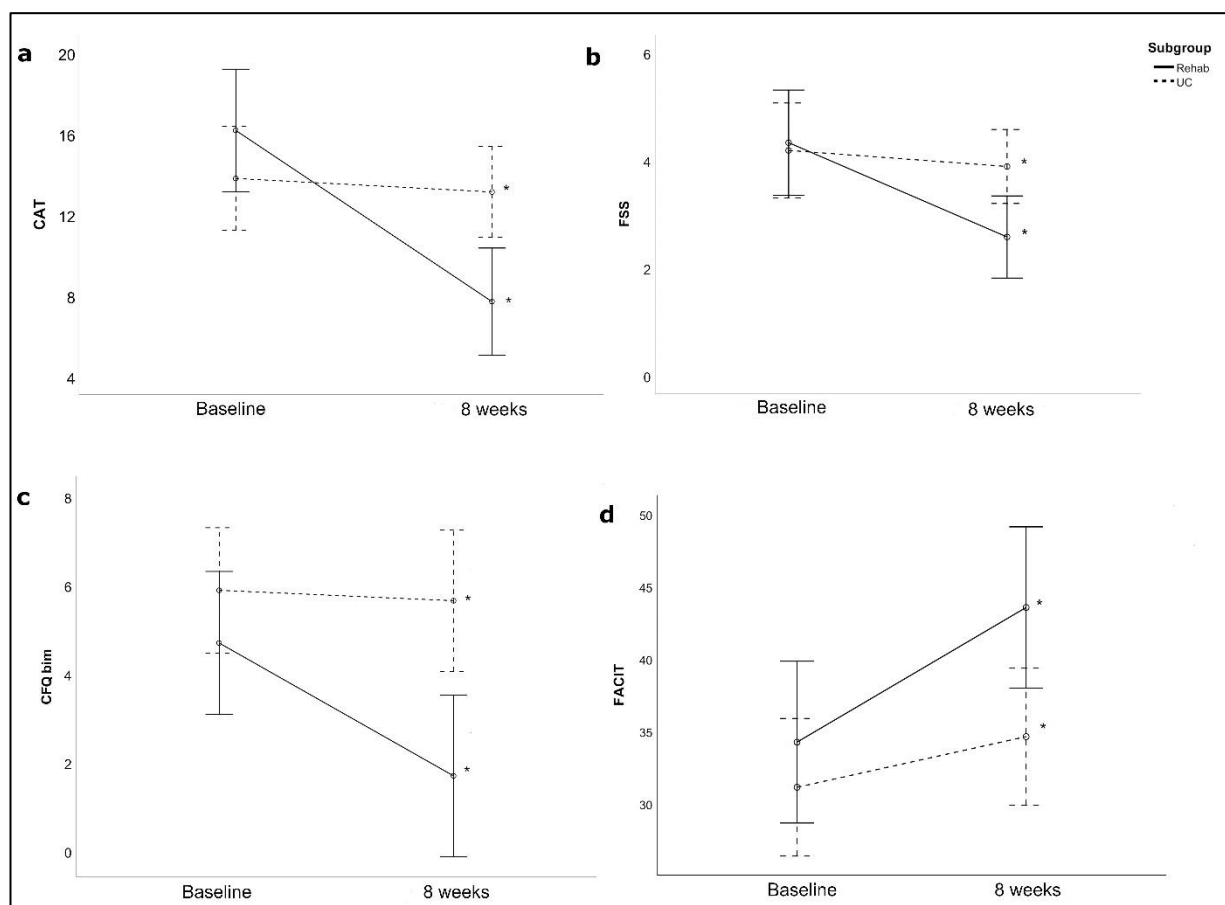
Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων διεξήχθησαν με independent sample t-tests για παραμετρικά ή Mann-Whitney U test για μη παραμετρικά δεδομένα και Pearson's chi-squared tests για κατηγορικά δεδομένα. n:

πλήθος μετρήσεων. Χλμ: Χιλιόμετρα. Ο αστερίσκος (*) υποδηλώνει τη στατιστική σημασία μεταξύ των ομάδων ($p < 0,05$).

4.3 Κύρια και δευτερεύοντα αποτελέσματα

4.3.1 Κύρια αποτελέσματα

Οι μετρήσεις κατά την αρχική αξιολόγηση δεν ήταν διαφορετικές μεταξύ των ομάδων. Στις 8 εβδομάδες η ομάδα αποκατάστασης (Rehab) έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στο CAT κατά μέσο όρο (mean) \pm τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (SEM) (95%Confidence Interval - διάστημα εμπιστοσύνης) $mean \pm SEM$ (95%CI) $7,07 \pm 1,36$ (4,29-9,84), $p < 0,001$ και για τα τρία ερωτηματολόγια κόπωσης. Chalder-likert: $5,65 \pm 1,27$ (3,04-8,25), $p < 0,001$ και διτροπική βαθμολογία: $3,04 \pm 0,86$ (1,28-4,79), $p = 0,001$, FACIT: $6,37 \pm 2,09$ (2,08-10,65) $p = 0,005$ και FSS: $1,36 \pm 0,433$ (0,47-2,25), $p = 0,004$. Οι μέσες τιμές και το 95% CI των πρωτογενών αποτελεσμάτων στην έναρξη και μετά από 8 εβδομάδες φαίνονται στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2. Μέσες τιμές και 95%CI (Διάστημα Εμπιστοσύνης) των κύριων αποτελεσμάτων κατά την αρχική αξιολόγηση και μετά από 8 εβδομάδες σε α) CAT, β) FSS, γ) CFQ bim δ) FACIT. *Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών ($p<0,05$). CAT: COPD Assessment Test. CFQ: Κλίμακα κόπωσης Chalder, bim: διτροπική βαθμολογία. FACIT Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. FSS: Fatigue Severity Scale. Γραμμές σφάλματος: 95% CI. Subgroup: υποομάδα. Rehab: ομάδα αποκατάστασης. UC: Ομάδα ελέγχου. Baseline: βασική αξιολόγηση. 8 weeks: αξιολόγηση στις 8 εβδομάδες.

4.3.2 Δευτερεύοντα αποτελέσματα

Οι μετρήσεις κατά την αρχική αξιολόγηση δεν ήταν διαφορετικές μεταξύ των ομάδων. Και οι δύο ομάδες βελτίωσαν σημαντικά το 6MWT κατά περίπου 60 μέτρα σε 8 εβδομάδες, ενώ η Rehab έδειξε σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις $mean\pm SEM$ (95%CI) στο SPPB κατά $1,13\pm 0,33$ (0,46-1,79), $p=0,002$, το σκέλος άγχους στη HADS κατά $2,93\pm 1,01$ (0,67-5,18), $p=0,013$, το BDI κατά $7,81\pm 3,07$ (1,52-14,09), $p=0,017$, το MoCA κατά $2,83\pm 0,63$ (1,5-4,14), $p<0,001$, το EQ-5D-5L UII κατά $0,21\pm 0,05$ (0,1-0,32), $p=0,001$ και VAS κατά $6,57\pm 3,21$ (0,2-13,16), $p=0,046$. Οι βαθμολογίες μετατραυματικού στρες μετρημένες με το IES-R και το ερωτηματολόγιο HADS-σκέλος κατάθλιψη δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων στις 8 εβδομάδες. Οι μέσες ή διάμεσες τιμές κατά την έναρξη και τις 8 εβδομάδες και οι διαφορές παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Και στις δύο ομάδες οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας (PFTs) αποκάλυψαν σημαντική αύξηση ($mean\pm SEM$) στον FEV1 κατά $8,5\pm 2,65\%$ pred (%προβλεπόμενου φυσιολογικού), στην FVC κατά $8,53\pm 2,22\%$ pred και στην DLCo κατά $8,96\pm 2,9\%$ pred μετά από 8 εβδομάδες φθάνοντας τις φυσιολογικές τιμές (>90%pred) για τα δύο πρώτα και παραμένοντας με ήπια έκπτωση στην DLCo ($72\pm 15\%$ pred) ανεξάρτητα από τη συμμετοχή στο πρόγραμμα αποκατάστασης ($p=0,9$). Λεπτομερή αποτελέσματα των PFTs παρουσιάζονται στο παράρτημα.

Πίνακας 2. Αρχική αξιολόγηση και μετρήσεις στις 8 εβδομάδες της λειτουργικής ικανότητας, της ψυχικής υγείας και της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία.

Τεστ	Ομάδα	Αρχική αξιολόγηση	8 εβδομάδες	Πριν και μετά διαφορά	Στατιστική σημαντικότητα διαφοράς πριν και μετά (ανά ομάδα)	Στατιστική σημαντικότητα σύγκρισης μεταξύ των ομάδων στις 8 εβδομάδες
6MWT (m)	Rehab	451.5 ±109.2	513.3± 102.7	61.77 ± 39.11	<i>p</i> <0.001*	<i>p</i> =0.501
	UC	408.3 ± 85.7	466.2 ± 83.4	57.95 ± 67.09	<i>p</i> <0.001*	
SPPB	Rehab	9.85 ± 1.95	11.46 ± 0.88	1.62 ± 1.26	<i>P</i> =0.001*	<i>p</i> =0.002*
	UC	9.15 ± 1.57	9.95 ± 1.51	0.80 ± 1.11	<i>p</i> =0.004*	
HADS-A	Rehab	7.08 ± 4.03	5.0 ± 3.87	-2.08 ± 1.71	<i>p</i> =0.001*	<i>p</i> =0.013*
	UC	6.06 ± 3.56	7.06 ± 4.65	1.00 ± 3.65	<i>p</i> =0.261	
HADS-D	Rehab	5.31 ± 1.97	4.23 ± 3.22	-1.08 ± 2.29	<i>p</i> =0.105	<i>p</i> =0.627
	UC	6.39 ± 5.37	5.44 ± 4.49	-0.94 ± 4.14	<i>p</i> =0.319	
IES-R (PTSD)	Rehab	1.25 ± 0.79	0.97 ± 0.71	-0.29 ± 0.42	<i>p</i> =0.028*	<i>p</i> =0.135
	UC	1.14 ± 0.87	1.22 ± 1.02	0.08 ± 0.74	<i>p</i> =0.660	
BDI	Rehab	9 (15)	3 (10)	-8 (7)	<i>p</i> =0.001*	<i>p</i> =0.017*
	UC	12 (14)	11 (17)	0 (5)	<i>p</i> =0.938	
MoCA	Rehab	25 (5)	29 (2)	3 (4)	<i>p</i> =0.008*	<i>p</i> <0.001*
	UC	25 (6)	25 (6)	1 (2)	<i>p</i> =0.046*	
EQ-5D-5L (UI)	Rehab	0.59 ± 0.18	0.85 ± 0.11	0.26 ± 0.19	<i>p</i> <0.001*	<i>p</i> =0.001*
	UC	0.62 ± 0.25	0.66 ± 0.23	0.04 ± 0.17	<i>p</i> =0.372	
EQ-5D-5L (VAS)	Rehab	68.46 ± 16.63	81.1 ± 10.4	12.6 ± 12.1	<i>p</i> =0.003*	<i>p</i> =0.043*
	UC	69.44 ± 15.99	75.0 ± 11.7	5.5 ± 12.8	<i>p</i> =0.084	

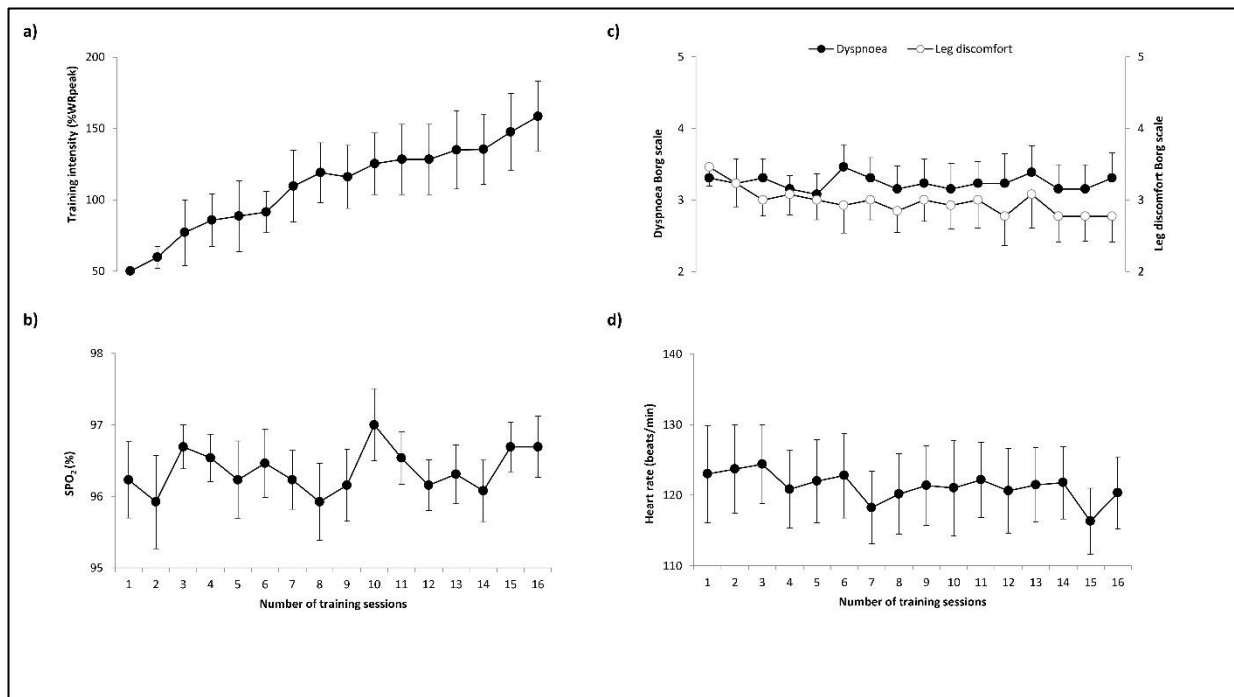
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική διακύμανση για τα παραμετρικά ή ως διάμεσος τιμή και διατεταρτημοριακό εύρος (σε παρένθεση) για τα μη παραμετρικά δεδομένα. Η βασική αξιολόγηση ήταν

εντός 6-8 εβδομάδων μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ της αρχικής και μετά 8 εβδομάδων αξιολόγησης (πριν και μετά διαφορά) αξιολογήθηκε με paired t-test για τα παραμετρικά δεδομένα ή Wilcoxon signed ranks tests για μη παραμετρικά δεδομένα. Οι συγκρίσεις των αποτελεσμάτων στις 8 εβδομάδες μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκε με μονομεταβλητή ανάλυση διακύμανσης (ANCOVA) χρησιμοποιώντας τις βασικές τιμές ως συμμεταβλητές. Rehab: Ομάδα αποκατάστασης UC: Ομάδα ελέγχου. 6MWT: δοκιμή βάρδισης έξι λεπτών. SPPB: Short Physical Performance Battery. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale -Νοσοκομειακή κλίμακα άγχους και κατάθλιψης (D: Depression-Κατάθλιψη, A: Anxiety-Άγχος); BDI: Beck Depression Inventory (ερωτηματολόγιο κατάθλιψης Beck). IES-R:(Impact of Events Scale Revised) για μέτρηση μετατραυματικού άγχους. MoCA: Γνωστική Αξιολόγηση του Μόντρεαλ. EQ-5D-5L UI: Utility Index και VAS: Visual Analog Scale. PTSD: Διαταραχή μετατραυματικού στρες. Οι αστερίσκοι (*) δηλώνουν τη στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των ομάδων ($p < 0,05$).

4.4 Πρόγραμμα άσκησης

Οι ασθενείς ήταν αρκετά συνεπείς στο πρόγραμμα αποκατάστασης. Το ποσοστό παρακολούθησης κατά τη διάρκεια των 16 συνεδριών άσκησης ήταν κατά μέσο όρο $90 \pm 13\%$. Η εξέταση της μέσης έντασης της άσκησης της ομάδας σε όλο το πρόγραμμα αποκάλυψε ότι αυξήθηκε 3 φορές από την πρώτη έως την τελευταία συνεδρία (Εικόνα 3). Παρά την προοδευτική αύξηση της έντασης της άσκησης, ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε O_2 ($\%SpO_2$), τα συμπτώματα της δύσπνοιας και της δυσφορίας στα πόδια και ο καρδιακός ρυθμός (HR) παρέμειναν σταθερά σε όλο το πρόγραμμα άσκησης (Εικόνα 3). Ο μέσος όρος του καρδιακού ρυθμού (HR) ήταν ισοδύναμος με $73 \pm 11\%$ του μέγιστου. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλο το πρόγραμμα άσκησης.

Η αποκατάσταση επιταχύνει την ανάρρωση των ασθενών μετά από σοβαρή COVID-19 πνευμονία`



Εικόνα 3. Αποτελέσματα άσκησης σε όλο το πρόγραμμα αποκατάστασης: a) ένταση προπόνησης (% μέγιστο έργο - WRpeak), b) % κορεσμός αρτηριακού αίματος σε O₂ %SpO₂, c) βαθμολογίες δύσπνοιας και δυσφορίας στα πόδια (κλίμακα Borg), d) καρδιακός ρυθμός. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος±SEM (Τυπικό σφάλμα του μέσου όρου). WR: έργο. Number of training sessions: Αριθμός συνεδριών άσκησης.

5. Συζήτηση

5.1 Συζήτηση κύριων και δευτερευόντων αποτελεσμάτων. Πρωτοτυπία, ερμηνεία, κυριότερες μελέτες.

Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (UC), η αποκατάσταση σε ασθενείς μετά από σοβαρή πνευμονία λόγω COVID-19 σχετίζεται με σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση της κόπωσης, των αναπνευστικών συμπτωμάτων, της λειτουργικής ικανότητας, της ψυχικής υγείας και της HRQoL. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ομάδα ελέγχου παρουσίασε σημαντικές βελτιώσεις στις μετρήσεις της λειτουργικής ικανότητας και της πνευμονικής λειτουργίας 8 εβδομάδες μετά την αρχική αξιολόγηση. Ωστόσο, στις (mean±SD) 133±20 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων οι ασθενείς της ομάδας UC εξακολουθούσαν να υποφέρουν από αυξημένη κόπωση, αναπνευστικά συμπτώματα, έκπτωση της γνωστικής και ψυχολογικής τους κατάστασης και μειωμένη ποιότητα ζωής. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν την προστιθέμενη αξία της αποκατάστασης μετά την COVID-19 πνευμονία για την ενίσχυση της φυσικής ανάρρωσης.

Η καινοτομία της μελέτης μας είναι η συμπερίληψη μιας ομάδας ελέγχου (UC) με συγκρίσιμα βασικά χαρακτηριστικά με την ομάδα αποκατάστασης (Rehab). Μια από τις προκλήσεις για την εκτίμηση του πιθανού οφέλους της αποκατάστασης μετά την COVID-19 λοίμωξη ήταν η περιορισμένη γνώση της μακροπρόθεσμης επίπτωσης των εμμενόντων συμπτωμάτων του COVID-19. Επομένως, δεν είναι σαφές σε ποιο βαθμό η φυσική ανάκαμψη συμβαίνει με την πάροδο του χρόνου μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο με COVID-19.(49) Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες δείχνουν ότι περισσότερο από το 50% των ασθενών αντιλαμβάνονται ότι δεν έχουν αναρρώσει πλήρως 5 έως και 12 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν επίμονα συμπτώματα κόπωσης, δύσπνοιας, άγχους, κατάθλιψης, κακής γνωστικής λειτουργίας και σωματικής δυσλειτουργίας.(3),(4) Τα μακροχρόνια επακόλουθα του COVID-19 μπορεί να επιμείνουν για αρκετούς μήνες με ελάχιστα σημάδια ανάκαμψης.

Λίγο περισσότεροι από τους μισούς (52%) των ασθενών που ανέρρωσαν από πνευμονία COVID-19 32 ημέρες μετά την έξοδο είχαν μέση βαθμολογία CAT≥10.(26) Ένα χρόνο μετά το εξιτήριο το ποσοστό μειώθηκε στο 6,6%.(50) Οι Daynes και συν. είχαν βρει μια μέτρια

μείωση στη βαθμολογία του CAT (3 βαθμοί κατά μέσο όρο) μετά από 6 εβδομάδες αποκατάστασης σε ασθενείς παρόμοιας ηλικίας με λιγότερο σοβαρή νόσο και βαθμολογίες κατά την είσοδο στο πρόγραμμα συγκρίσιμες με αυτές της κοόρτης μας.(8) Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς μετά την αποκατάσταση επέστρεψαν σε βαθμολογίες κοντά σε αυτές που παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα (95% CI 5,03-10,35). Η ομάδα UC εξακολουθούσε να υποφέρει από αυξημένα συμπτώματα (95% CI 10,71-15,52) περισσότερο από τέσσερις μήνες μετά την έναρξη της νόσου.

Στην κοόρτη των Evans και συν., το 56,9% των ασθενών ανέφεραν χειρότερα συμπτώματα κόπωσης σε σύγκριση με πριν από τη νοσηλεία.(3) Η κόπωση ήταν ακόμα παρούσα ένα χρόνο μετά, όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία FACIT.(4) Στην κοόρτη των Daynes et al, οι ασθενείς που νόσησαν από COVID-19, μετά την αποκατάσταση βελτίωσαν σημαντικά το σκορ στην κλίμακα FACIT,(8) εύρημα που επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη μας. Η βαθμολογία του ερωτηματολογίου FSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν (mean±SD) 4,33±1,17 στην ομάδα αποκατάστασης και 4,02±2,01 στην ομάδα ελέγχου, τιμές πολύ μεγαλύτερες σε σύγκριση με υγιή άτομα (3,00±1,08) και συγκρίσιμη με ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, διαταραχές του ύπνου και μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο.(30) Μετά την αποκατάσταση, οι βαθμολογίες των ασθενών (2,57±1,42) ήταν παρόμοιες με φυσιολογικά άτομα ενώ η ομάδα ελέγχου παρέμεινε επηρεασμένη (3,88±1,27). Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς στην ομάδα Rehab παρουσίασαν σημαντική μείωση τόσο στον αριθμό των συμπτωμάτων όσο και στην ένταση της κόπωσης μετά την αποκατάσταση. Οι βαθμολογίες της ομάδας UC παρέμειναν αμετάβλητες και πάνω από το όριο του 4 στο ερωτηματολόγιο CFQ-bim υποδεικνύοντας ότι οι ασθενείς παρέμειναν σοβαρά επηρεασμένοι περισσότερο από τέσσερις μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Σε μια ομάδα διαβητικών ασθενών 92 ημέρες μετά τη λοίμωξη από COVID-19 (41,5% νοσηλεία, 15% εισαγωγή στη ΜΕΘ) η μέση βαθμολογία του CFQ-bim ήταν 3,9, σημαντικά διαφορετική από τη βαθμολογία (2,98) ενός αντίστοιχου πληθυσμού ελέγχου που δεν είχε νοσήσει από COVID-19.(51) Σε μια ομάδα 128 ασθενών μετά από COVID-19 με μέση ηλικία 50 ετών, οι μισοί από τους οποίους νοσηλεύτηκαν, 72 ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, η μέση βαθμολογία του CFQ-Lik ήταν 15,8 και η μέση βαθμολογία του CFQ-bim ήταν 4,2, μετρήσεις παρόμοιες με αυτές που καταγράφηκαν στην παρούσα μελέτη κατά την αρχική αξιολόγηση.(52)

Οι βελτιώσεις στη λειτουργική ικανότητα είναι ένα κοινό εύρημα μετά την αποκατάσταση (21),(53),(54) και τα ευρήματά μας συμφωνούν. Ωστόσο, στη μελέτη μας και οι δύο ομάδες πέτυχαν αύξηση περίπου 60 μέτρων στο 6MWT ενώ άλλοι ερευνητές βρήκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις (21) ή καλύτερη απόδοση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.(54),(53) Σημαντικές διαφορές στη δομή των προγραμμάτων, την ένταση της άσκησης, την χρονική στιγμή εφαρμογής του προγράμματος στην πορεία ανάρρωσης του ασθενούς (σύντομα μετά την νόσο ή αργότερα) και την βαρύτητα της προσβολής από τον COVID-19 οδήγησαν και σε διαφορετικά αποτελέσματα. Δεν παρατηρήθηκε το ίδιο, στη βαθμολογία SPPB που αυξήθηκε 2 φορές περισσότερο στην ομάδα Rehab σε σύγκριση με την UC. Μόνο το 7% των ασθενών σημείωσε ≤ 10 βαθμούς (κατώφλι λειτουργικής έκπτωσης(3)) μετά την αποκατάσταση, ενώ η πλειονότητα της ομάδας UC (70%) παρέμεινε επηρεασμένη. Βαθμολογία ≤ 10 παρατηρήθηκε από τους Evans και συν. στο 46,2% των ασθενών με COVID-19 έξι μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, και στο 51% για αυτούς που χρειάστηκαν νοσηλεία στη ΜΕΘ.(3)

Μετά την αποκατάσταση οι ασθενείς βελτίωσαν σημαντικά το άγχος, την κατάθλιψη, τη συμπτωματολογία του PTSD και τη γνωστική λειτουργία, ενώ η ομάδα UC παρέμεινε επηρεασμένη. Σε ασθενείς που επιβίωσαν από σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS) και νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ, οι μέσες βαθμολογίες HADS παρέμειναν αμετάβλητες για 2 χρόνια παρακολούθησης και συνοδεύονταν από σημαντικά συμπτώματα διαταραχής μετατραυματικού στρες (PTSD).(40) Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η αποκατάσταση μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τα συμπτώματα άγχους που μετρήθηκαν με την κλίμακα HADS σε ασθενείς μετά από βαριά COVID-19 πνευμονία. Αυτό δεν συνέβη με την κατάθλιψη όταν αυτή μετρήθηκε με την κλίμακα HADS, όπου δεν βρέθηκε καμία αλλαγή και στις δύο ομάδες. Ωστόσο, όταν η κατάθλιψη μετρήθηκε με το ερωτηματολόγιο BDI, η ομάδα Rehab βελτιώθηκε σημαντικά επιτυγχάνοντας μια μέση τιμή < 10 (Βαθμολογίες 0-9 δείχνουν ελάχιστη κατάθλιψη και 10-18 ήπια κατάθλιψη(41)). Επιπλέον, το 56% όλων των ασθενών είχαν βαθμολογία > 10 κατά την αρχική αξιολόγηση, ενώ μετά την αποκατάσταση το ποσοστό μειώθηκε στο 23%. Η ομάδα UC δεν έδειξε βελτίωση και η διάμεση βαθμολογία παρέμεινε πάνω από 10 μετά από 8 εβδομάδες. Έχουν αναφερθεί αποκλίσεις μεταξύ BDI και HADS-D στην αξιολόγηση της κατάθλιψης(55) και το ερωτηματολόγιο BDI θεωρείται πιο ισχυρό εργαλείο για την εκτίμηση της κατάθλιψης.(56) Η μέση βαθμολογία του IES-R στην κοόρτη μας

ήταν αυξημένη σε σύγκριση με τους επιζήσαντες μετά από ARDS σε 3 μήνες παρακολούθησης (1,2 έναντι 0,9) (40), ωστόσο, χαμηλότερο από το κατώφλι για την διάγνωση του PTSD (1,6 μετρήθηκε 1-5 χρόνια μετά το ARDS).(57) Στην κοόρτη ασθενών μετά από COVID-19 των Mazza και συν. όπου το 75% των ασθενών είχαν νοσηλευτεί, ένα μήνα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, η μέση βαθμολογία ήταν 1,08. Τα συμπτώματα PTSD συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τη διάρκεια της νοσηλείας και την επακόλουθη βαρύτητα.(58) Στην παρούσα μελέτη, παρόλο που η αποκατάσταση βελτίωσε σημαντικά τη συμπτωματολογία του PTSD (βαθμολογία IES-R) στις 8 εβδομάδες, δεν βρέθηκε διαφορά σε σύγκριση με την ομάδα UC. Οι βασικές μέσες βαθμολογίες του MoCA στην κοόρτη μας ήταν κάτω από 26, το όριο της ήπιας γνωστικής εξασθένησης (MCI),(43) και η μέση βαθμολογία της ομάδας UC παρέμεινε κάτω από το όριο της MCI μετά από 8 εβδομάδες. Αντίθετα, κανένας από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στο πρόγραμμα αποκατάστασης δεν εμφάνισε επηρεασμένη βαθμολογία στο MoCA μετά από 8 εβδομάδες (διάμεση τιμή 29 ελάχιστη τιμή 26). Οι Daynes και συν. κατέδειξαν επίσης σημαντική αύξηση στη μέση βαθμολογία MoCA (από 25 σε 27) σε ασθενείς μετά την COVID-19 που παρακολούθησαν πρόγραμμα αποκατάστασης.(8)

Μια πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (22) των μελετών αποκατάστασης μετά από COVID-19 έδειξε αντιφατικά αποτελέσματα ως προς τις μεταβολές των λειτουργικών αναπνευστικών δοκιμασιών (PFTs). Στη μελέτη μας αναφέρουμε σημαντικές βελτιώσεις στις λειτουργικές δοκιμασίες και στις δύο ομάδες, οι οποίες είναι πιθανό να οφείλονται στη φυσική ανάρρωση. Σημαντικές βελτιώσεις μεταξύ 60 και 100 ημερών μετά τη διάγνωση του COVID-19 στην αξονική τομογραφία θώρακος και στις PFTs (συμπεριλαμβανομένων των FEV1, FVC και DLCo) έχουν φανεί σε ασθενείς μετά από COVID-19.(24)

Οι ασθενείς με Long- COVID στους 3 και 6 μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων εμφάνισαν κάποια βελτίωση στο EQ-VAS (μέση αύξηση 7 βαθμών).(16) Η συμμετοχή σε πρόγραμμα αποκατάστασης επιταχύνει τη βελτίωση όπως φαίνεται στην κοόρτη των Daynes και συν. (μέση αύξηση 8 βαθμών σε έξι εβδομάδες)(8) και στην παρούσα μελέτη (13 βαθμοί σε 8 εβδομάδες).

Σύμφωνα με τις οδηγίες της BTS,(17) οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που συμμετέχουν σε προγράμματα αποκατάστασης μετά τον COVID-19 θα πρέπει να ελέγχουν τους ασθενείς για πιθανές επιπλοκές της λοίμωξης COVID-19. Πράγματι, κατά την αρχική αξιολόγηση 3 ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω επιπλοκών που δεν είχαν διαγνωσθεί

προηγουμένως και ένας σταμάτησε την αποκατάσταση λόγω νέου επεισοδίου πνευμονικής εμβολής (Εικόνα 1). Η αυστηρή τήρηση των προφυλάξεων ασφαλείας είναι υψίστης σημασίας (βλ. παράρτημα).

Η άσκηση είναι από τα βασικότερα συστατικά της αποκατάστασης. Οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την συνταγογράφηση της άσκησης μετά τον COVID-19, πρότειναν άσκηση χαμηλής έντασης με προοδευτική αύξηση διατηρώντας όλες τις προφυλάξεις για πιθανές επιπλοκές όπως αναπτύχθηκε παραπάνω.(17),(18) Σύμφωνα με τις οδηγίες και λαμβάνοντας υπόψη ότι τα προγράμματα άσκησης σε σχετικά υψηλή ένταση θα μπορούσαν να είναι επιβλαβή σε ασθενείς με μετα-ιογενές «σύνδρομο χρόνιας κόπωσης», εφαρμόσαμε διαλειμματική αερόβια άσκηση σε κυκλοεργόμετρο ξεκινώντας από το 50% της μέγιστης έντασης. Η διαλειμματική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και καλά ανεκτή από τους ασθενείς με COVID-19 μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.(19),(59) Η διαλειμματική άσκηση, που αποτελείται από επαναλαμβανόμενες περιόδους άσκησης που εναλλάσσονται με σύντομες περιόδους ανάπαυσης, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε αναπνευστικούς ασθενείς με έντονα συμπτώματα δύσπνοιας κατά την άσκηση και κόπωση στα πόδια.(60) Κατά την ίδια λογική, η διαλειμματική άσκηση μπορεί να ταιριάζει καλύτερα σε ασθενείς που αναρρώνουν από COVID-19 σε σύγκριση με τη συνεχή άσκηση, επειδή σχετίζεται με μέτρια συμπτώματα καταπόνησης χωρίς σημαντική πτώση του SpO₂ (Εικόνα 3).(60) Επιπλέον, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλο το πρόγραμμα άσκησης, υπογραμμίζοντας έτσι την ασφάλεια της προοδευτικής αύξησης της έντασης της διαλείπουσας άσκησης σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης σε αυτόν τον πληθυσμό (Εικόνα 3). Είναι σημαντικό πως, παρά την τριπλάσια αύξηση της έντασης της προπόνησης κατά τη διάρκεια του προγράμματος των 8 εβδομάδων, τα συμπτώματα δύσπνοιας και κόπωσης στα πόδια καθώς και ο καρδιακός ρυθμός παρέμειναν αμετάβλητα. Αυτό αναδεικνύει την βελτίωση της φυσικής κατάστασης των ασθενών παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε υγιή άτομα μετά από αερόβια προπόνηση.(61)

5.2 Περιορισμοί της μελέτης

Ένας από τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης είναι η έλλειψη τυχαιοποίησης των ασθενών στις ομάδες rehab και UC. Οι ερευνητές καθώς και η επιτροπή δεοντολογίας θεώρησαν ανήθικο να στερούν από τους ασθενείς που νόσησαν σοβαρά από COVID-19 την

ευκαιρία να συμμετάσχουν σε ένα δομημένο πρόγραμμα αποκατάστασης σχεδιασμένο να λειτουργεί σε συνθήκες αναγκαστικής απομόνωσης και κοινωνικής απόστασης (lockdown) όπου οι υπηρεσίες αποκατάστασης διαταράσσονταν παγκοσμίως. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που δεν μπόρεσαν να πραγματοποιήσουν αποκατάσταση συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα UC της μελέτης και το πρόγραμμα ήταν ακόμα διαθέσιμο σε αυτούς μετά την δεύτερη επίσκεψη αξιολόγησης στις 8 εβδομάδες. Οι ασθενείς που αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στο πρόγραμμα αποκατάστασης στην πλειοψηφία τους το έκαναν γιατί δεν μπορούσαν (Εικόνα 1). Πράγματι, η μέση απόσταση για να φτάσουν στο κέντρο αποκατάστασης στην ομάδα UC ήταν διπλάσια σε σύγκριση με αυτή στην ομάδα Rehab (Πίνακας 1). Τα προβλήματα μετακίνησης μαζί με τις επαγγελματικές υποχρεώσεις και την πτωχή αντίληψη των οφελών της αποκατάστασης θεωρούνται εδώ και καιρό κύριοι παράγοντες για τη χαμηλή συμμετοχή σε προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης.(62) Τα ανωτέρω αναδεικνύουν τις δυσκολίες εφαρμογής ενός εποπτευόμενου προγράμματος αποκατάστασης κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας.

Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι η απουσία μακροχρόνιας παρακολούθησης, η οποία θα προσέφερε στοιχεία για την μακροπρόθεσμη επίδραση (ή όχι) της πνευμονικής αποκατάστασης. Δύο σενάρια μπορούν να ισχύουν εδώ, ένα στο οποίο τα αποτελέσματα της πνευμονικής αποκατάστασης θα μειωνόταν με την πάροδο του χρόνου και ένα στο οποίο οι ασθενείς θα βελτιώνονταν με φυσικό τρόπο με την πάροδο του χρόνου.

5.3 Μελλοντικές εργασίες-προοπτική.

Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν τη σκοπιμότητα και την αποδοχή από την κοινότητα των προγραμμάτων αποκατάστασης σε ασθενείς μετά από COVID-19. Αυτό αφορά τόσο τα προγράμματα επιβλεπόμενης αποκατάστασης που βασίζονται σε νοσοκομειακές υποδομές όσο και αυτά στην κοινότητα σε άλλες δομές υγείας και μη. Τυχόν εμπόδια ή παράγοντες που διευκολύνουν την υλοποίηση τέτοιων προγραμμάτων τόσο από την οπτική γωνία των συμμετεχόντων όσο και από την πλευρά των εργαζομένων στον τομέα της υγείας πρέπει επίσης να διερευνηθούν. Τα μακροπρόθεσμα οφέλη της αποκατάστασης είναι επίσης ένας σημαντικός στόχος μελλοντικής έρευνας.

5.4 Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η αποκατάσταση διευκολύνει την βελτίωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων, της κόπωσης, της κατάθλιψης/άγχους, της γνωστικής εξασθένησης και της HRQoL που διαφορετικά θα παρέμεναν επηρεασμένα με τη συνήθη φροντίδα. Η εφαρμογή διαλειμματικής άσκησης/προπόνησης σε ασθενείς μετά από COVID-19 πνευμονία είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην προοδευτική βελτίωση της φυσικής κατάστασης και της ικανότητας για άσκηση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026.
2. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32.
3. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov;9(11):1275–87.
4. Evans RA, Leavy OC, Richardson M, Elneima O, McAuley HJC, Shikotra A, et al. Clinical characteristics with inflammation profiling of Long-COVID and association with one-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Jan 9] p. 2021.12.13.21267471. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.13.21267471v1>
5. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020 Dec;81(6):e4–6.
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603–5.
7. Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J*. 2020 Oct;56(4):2002096.
8. Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, Gardiner N, Singh SJ. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - A cohort study. *Chron Respir Dis*. 2021 Dec;18:14799731211015692.
9. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* [Internet]. [cited 2020 Dec 21];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26368>
10. Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2020 Dec 20];56(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7411272/>
11. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2021 Jan 8 [cited 2021 Jan 9];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32656-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32656-8/abstract)

12. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2022 Feb 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
13. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, et al. European Respiratory Society Statement on Long COVID-19 Follow-Up. *Eur Respir J*. 2022 Feb 10;2102174.
14. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1013–22.
15. Gandotra S, Lovato J, Case D, Bakhru RN, Gibbs K, Berry M, et al. Physical Function Trajectories in Survivors of Acute Respiratory Failure. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Apr;16(4):471–7.
16. Vaes AW, Goërtz YMJ, Van Herck M, Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, et al. Recovery from COVID-19: a sprint or marathon? 6-month follow-up data from online long COVID-19 support group members. *ERJ Open Res*. 2021 Apr;7(2):00141–2021.
17. Sally Singh, Charlotte Bolton, Claire Nolan, Theresa Harvey-Dunstan, Bronwen Connolly, William Man and Paul Walker. Delivering rehabilitation to patients surviving COVID-19 using an adapted pulmonary rehabilitation approach – BTS guidance [Internet]. British Thoracic Society; 2020. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/pulmonary-rehabilitation-for-covid-19-patients/>
18. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2020 Dec 20];56(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7427118/>
19. Vitacca M, Vogiatzis I, Salvi B, Bertacchini L, Venturelli M, Paneroni M. Intermittent versus equivalent constant-load cycle training in COVID-19 patients. *Pulmonology* [Internet]. 2022 Feb 28 [cited 2022 Mar 11]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043722000678>
20. Soril LJJ, Damant RW, Lam GY, Smith MP, Weatherald J, Bourbeau J, et al. The effectiveness of pulmonary rehabilitation for Post-COVID symptoms: A rapid review of the literature. *Respir Med*. 2022 Mar 2;195:106782.
21. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, Schneeberger T, Nell C, Stenzel N, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res*. 2021 Apr;7(2):00108–2021.
22. Chen H, Shi H, Liu X, Sun T, Wu J, Liu Z. Effect of Pulmonary Rehabilitation for Patients With Post-COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2022;9:837420.
23. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020 Dec;174:106197.

24. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J.* 2021 Apr;57(4):2003481.
25. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020 Aug;20(8):e192–7.
26. Daynes E, Gerlis C, Briggs-Price S, Jones P, Singh SJ. COPD assessment test for the evaluation of COVID-19 symptoms. *Thorax.* 2021 Feb 1;76(2):185–7.
27. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020 Jul;56(1):2001494.
28. Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Tzouveleakis A. Long COVID-19 Pulmonary Sequelae and Management Considerations. *J Pers Med.* 2021 Sep;11(9):838.
29. Cella D, Wilson H, Shalhoub H, Revicki DA, Cappelleri JC, Bushmakina AG, et al. Content validity and psychometric evaluation of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue in patients with psoriatic arthritis. *J Patient-Rep Outcomes.* 2019 May 20;3:30.
30. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep.* 2008 Nov 1;31(11):1601–7.
31. Jackson C. The Chalder Fatigue Scale (CFQ 11). *Occup Med.* 2015 Jan 1;65(1):86.
32. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *The Lancet.* 2011 Mar 5;377(9768):823–36.
33. Cella M, Chalder T. Measuring fatigue in clinical and community settings. *J Psychosom Res.* 2010 Jul;69(1):17–22.
34. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009 Sep 1;34(3):648–54.
35. Raghavan N, Lam YM, Webb KA, Guenette JA, Amornputtisathaporn N, Raghavan R, et al. Components of the COPD Assessment Test (CAT) associated with a diagnosis of COPD in a random population sample. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2012 Mar 29;9(2):175–83.
36. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [cited 2021 Dec 27]. 2022 GOLD Reports. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
37. Alma H, de Jong C, Jelusic D, Wittmann M, Schuler M, Blok BF de, et al. Health status instruments for patients with COPD in pulmonary rehabilitation: defining a minimal clinically important difference. *Npj Prim Care Respir Med.* 2016 Sep 1;26(1):1–8.

38. Bergland A, Strand BH. Norwegian reference values for the Short Physical Performance Battery (SPPB): the Tromsø Study. *BMC Geriatr*. 2019 Dec 8;19(1):216.
39. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–70.
40. Bienvenu OJ, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Dennison-Himmelfarb CR, Pronovost PJ, et al. Co-occurrence of and remission from general anxiety, depression, and posttraumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year longitudinal study. *Crit Care Med*. 2015 Mar;43(3):642–53.
41. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*. 1988 Jan 1;8(1):77–100.
42. Weiss DS. The Impact of Event Scale: Revised. In: Wilson JP, Tang CS kum, editors. *Cross-Cultural Assessment of Psychological Trauma and PTSD* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2007 [cited 2021 Nov 1]. p. 219–38. (International and Cultural Psychology Series). Available from: https://doi.org/10.1007/978-0-387-70990-1_10
43. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.
44. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy Amst Neth*. 1990 Dec;16(3):199–208.
45. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–81.
46. Nasis I, Kortianou E, Vasilopoulou M, Spetsioti S, Louvaris Z, Kaltsakas G, et al. Hemodynamic effects of high intensity interval training in COPD patients exhibiting exercise-induced dynamic hyperinflation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015 Oct;217:8–16.
47. Sawyer A, Cavalheri V, Hill K. Effects of high intensity interval training on exercise capacity in people with chronic pulmonary conditions: a narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2020 Nov 30;12(1):22.
48. Quade D. Rank Analysis of Covariance. *J Am Stat Assoc*. 1967 Dec 1;62(320):1187–200.
49. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, Schneeberger T, Nell C, Stenzel N, et al. Pulmonary rehabilitation in long COVID: more than just natural recovery!?. *ERJ Open Res*. 2021 Aug 31;7(3):00454–2021.
50. Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B, et al. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 29;4(9):e2127403.
51. Mittal J, Ghosh A, Bhatt SP, Anoop S, Ansari IA, Misra A. High prevalence of post COVID-19 fatigue in patients with type 2 diabetes: A case-control study. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(6):102302.

52. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. PLoS ONE. 2020 Nov 9;15(11):e0240784.
53. Dun Y, Liu C, Ripley-Gonzalez JW, Liu P, Zhou N, Gong X, et al. Six-month outcomes and effect of pulmonary rehabilitation among patients hospitalized with COVID-19: a retrospective cohort study. Ann Med. 2021 Dec;53(1):2099–109.
54. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. Complement Ther Clin Pract. 2020 May;39:101166.
55. Golden J, Conroy RM, O'Dwyer AM. Reliability and validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory (Full and FastScreen scales) in detecting depression in persons with hepatitis C. J Affect Disord. 2007 Jun 1;100(1):265–9.
56. de Oliveira GN, Lessa JMK, Gonçalves AP, Portela EJ, Sander JW, Teixeira AL. Screening for depression in people with epilepsy: Comparative study among Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), Hospital Anxiety and Depression Scale Depression Subscale (HADS-D), and Beck Depression Inventory (BDI). Epilepsy Behav. 2014 May 1;34:50–4.
57. Bienvenu OJ, Williams JB, Yang A, Hopkins RO, Needham DM. Posttraumatic Stress Disorder in Survivors of Acute Lung Injury: Evaluating the Impact of Event Scale-Revised. CHEST. 2013 Jul 1;144(1):24–31.
58. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. Brain Behav Immun. 2020 Jul 1;89:594–600.
59. Foged F, Rasmussen IE, Bjørn Budde J, Rasmussen RS, Rasmussen V, Lyngbæk M, et al. Fidelity, tolerability and safety of acute high-intensity interval training after hospitalisation for COVID-19: a randomised cross-over trial. BMJ Open Sport Exerc Med. 2021;7(3):e001156.
60. Alexiou C, Ward L, Hume E, Armstrong M, Wilkinson M, Vogiatzis I. Effect of interval compared to continuous exercise training on physiological responses in patients with chronic respiratory diseases: A systematic review and meta-analysis. Chron Respir Dis. 2021 Dec;18:14799731211041506.
61. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. Med Sci Sports Exerc. 1998 Jun;30(6):975–91.
62. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Dec 1;192(11):1373–86.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

1. Μέτρα ασφαλείας

Τα μέτρα ασφαλείας περιελάμβαναν μέτρα πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων, αποκλεισμό ενεργού λοίμωξης και έλεγχο επιπλοκών που σχετίζονται με τη νόσο. Συνοπτικά, ελήφθησαν υπόψη τα απαραίτητα μέτρα προστασίας για την αποφυγή της εξάπλωσης του ιού στις εγκαταστάσεις όπου πραγματοποιήθηκε η αξιολόγηση των ασθενών και η παροχή υπηρεσιών αποκατάστασης. Τα μέτρα αυτά περιγράφονται αναλυτικά από τον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ).(1) Οι ασθενείς κατά την άφιξή τους στο κέντρο αποκατάστασης υποβλήθηκαν σε έλεγχο για ενεργό νόσο σύμφωνα με τις οδηγίες που εξέδωσε ο ΕΟΔΥ για διακοπή των προληπτικών μέτρων σε ασθενή με (απειλητική για τη ζωή) λοίμωξη COVID-19 μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.(1) Η αξιολόγηση και η αποκατάσταση των ασθενών πραγματοποιήθηκε σε κατάλληλα αεριζόμενες εγκαταστάσεις με κάθε ασθενή ξεχωριστά και εφαρμόστηκε χρονικός διαχωρισμός 1 ώρας μεταξύ των αξιολογήσεων και των συνεδριών αποκατάστασης. Σύμφωνα με την καθοδήγηση της BTS, μια σειρά από πιθανές επιπλοκές της λοίμωξης COVID-19 λήφθηκαν υπόψη κατά την αρχική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της θρομβοεμβολικής νόσου, των επιπλοκών από την καρδιά, κυρίως της μυοκαρδίτιδας και της ανίχνευσης της υποξαιμίας κατά την άσκηση.(2) Οι προφυλάξεις ασφαλείας που τηρήθηκαν έχουν περιγραφεί αναλυτικά από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία.(3),(4)

2. Μυϊκή ισχύς κάτω άκρων

Η μυϊκή ισχύς των κάτω άκρων αξιολογήθηκε με δυναμόμετρο χειρός (K-Force Muscle Controller, Kinvent Company, Γαλλία). Οι συμμετέχοντες κάθισαν με το ισχίο και το γόνατο σε κάμψη 90° σε υπερυψωμένη καρέκλα με στήριξη πλάτης και ιμάντες σταθεροποίησης. Το δυναμόμετρο τοποθετήθηκε στην πρόσθια επιφάνεια της κνήμης εγγύς στον αστράγαλο.(5),(6) Η δοκιμή διεξήχθη 3 φορές αμφίπλευρα και η μέση βαθμολογία των 3 επαναλήψεων υπολογίστηκε για να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα μέτρησης.(7),(8) Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

3. Μέτρηση της μέγιστης ικανότητας για άσκηση με κυκλοεργόμετρο

Οι ασθενείς που ανατέθηκαν στην ομάδα αποκατάστασης πραγματοποίησαν μέγιστη δοκιμασία άσκησης σε ένα ηλεκτρομαγνητικό κυκλοεργόμετρο (Ironman M3, Garland, Texas) για να καθοριστεί το μέγιστο έργο (WRpeak). Η διαδικασία περιελάμβανε 3 λεπτά μετρήσεις σε ηρεμία, 3 λεπτά ποδηλασία χωρίς φορτίο, ακολουθούμενη από προοδευτική αύξηση του έργου κάθε λεπτό κατά 5 έως 20 W έως εξάντλησης, ενώ διατηρούνταν συχνότητα 60 στροφών ανά λεπτό. Ο καρδιακός ρυθμός (HR) και ο %SpO₂ προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα παλμικό οξύμετρο (Onyx, NONIN) και επίσης καταγράφηκαν τα συμπτώματα δύσπνοιας και δυσφορίας στα πόδια χρησιμοποιώντας την κλίμακα 0-10 Borg.(9)

4. Πρόγραμμα αποκατάστασης

Το πρόγραμμα ήταν διεπιστημονικό και περιελάμβανε ασκήσεις υπό επίβλεψη, εκπαίδευση, έλεγχο της αναπνοής, τεχνικές χαλάρωσης, διατροφικές συμβουλές και ψυχολογική υποστήριξη. Το πρόγραμμα αποτελούνταν από δύο συνεδρίες την εβδομάδα για περίοδο 8 εβδομάδων.

5. Συνταγογράφηση άσκησης

Οι ασθενείς που ανατέθηκαν στην ομάδα αποκατάστασης έκαναν διαλείπουσα άσκηση σε ένα ηλεκτρομαγνητικό κυκλοεργόμετρο (Ironman M3; Garland, Texas). Η ένταση της προπόνησης στην αρχή του προγράμματος ήταν ισοδύναμη με το 50% του WRpeak (που μετρήθηκε κατά την έναρξη), με 30 δευτερόλεπτα άσκησης να εναλλάσσονται με 30 δευτερόλεπτα ανάπαυσης για 30 λεπτά/συνεδρία.(10),(11) Το έργο αυξανόταν εβδομαδιαία κατά 10% της αρχικής μέτρησης, με βάση τα συμπτώματα της δύσπνοιας και της κόπωσης στα πόδια της (κλίμακα Borg). Το έργο αυξανόταν όταν η δύσπνοια κατά Borg και/ή η κόπωση στα πόδια μειωνόταν κατά 1 μονάδα για ένα δεδομένο έργο. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, ο καρδιακός ρυθμός καταγραφόταν με ένα παλμικό οξύμετρο και χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Borg (0-10) για την αξιολόγηση της δύσπνοιας και της κόπωσης στα πόδια.

Το πρόγραμμα αποκατάστασης περιελάμβανε επίσης προπόνηση με αντιστάσεις για τα άνω και κάτω άκρα με χρήση εξοπλισμού γυμναστηρίου (πολυμηχάνημα). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς πραγματοποιούσαν 4 διαφορετικές ασκήσεις αντιστάσεων ώστε να γυμνάζονται

όλες οι μυϊκές ομάδες σε ένταση που ισοδυναμεί με 60 έως 70% μιας μέγιστης επανάληψης (1RM, που εκτελείται κατά την έναρξη) με 3 σετ των 10 επαναλήψεις ανά άσκηση.(12)

Πίνακας 1: Αρχική αξιολόγηση και μετρήσεις μετά από 8 εβδομάδες της πνευμονικής λειτουργίας και της μυϊκής ισχύος του τετρακέφαλου μυ.						
	Ομάδα	Αρχική αξιολόγηση	8 εβδομάδες	Πριν και μετά διαφορά	Στατιστική σημαντικότητα διαφοράς πριν και μετά (ανά ομάδα)	Στατιστική σημαντικότητα σύγκρισης μεταξύ των ομάδων στις 8 εβδομάδες
DLco (%προβλ.)	Rehab	59.2 ± 18.4	68.2 ± 16.5	9.0 ± 11.9	p=0.023*	p=0.481
	UC	67.2 ± 12.9	76.1 ± 14.0	8.9 ± 10.5	p=0.005*	
FEV ₁ (%προβλ.)	Rehab	89.6 ± 15.5	98.4 ± 13.3	8.76 ± 9.16	p=0.005*	p=0.951
	UC	90.9 ± 12.7	99.3 ± 8.7	8.4 ± 9.9	p=0.003*	
FVC (%προβλ.)	Rehab	89.2 ± 18.91	98.0 ± 15.5	8.7 ± 8.6	p=0.004*	p=0.972
	UC	90.1 ± 14.9	98.4 ± 10.1	8.34 ± 9.5	p=0.002*	
Ισχύς δεξιού τετρακεφάλου μυ (Kg)	Rehab	19.80 ± 3.68	21.98 ± 3.56	2.18 ± 3.81	p=0.088	p=0.004*
	UC	18.02 ± 4.69	17.19 ± 3.54	-0.83 ± 2.52	p=0.278	
Ισχύς αριστερού τετρακεφάλου μυ (Kg)	Rehab	20.86 ± 5.36	22.98 ± 3.83	2.13 ± 3.81	p=0.094	p<0.001*
	UC	18.01 ± 5.04	16.76 ± 3.30	-1.25 ± 2.61	p=0.124	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± σταθερή διακύμανση. Η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ της αρχικής και μετά 8 εβδομάδων αξιολόγησης (πριν και μετά διαφορά) αξιολογήθηκε με paired t-test για τα παραμετρικά δεδομένα ή Wilcoxon signed ranks tests για μη παραμετρικά δεδομένα. Οι συγκρίσεις των αποτελεσμάτων στις 8 εβδομάδες μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκε με μονομεταβλητή ανάλυση διακύμανσης (ANCOVA) χρησιμοποιώντας τις βασικές τιμές ως συµμεταβλητές. Rehab: Ομάδα αποκατάστασης UC: Ομάδα ελέγχου. FEV1: Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 δευτερόλεπτο. FVC: ζωτική χωρητικότητα. DLco Ικανότητα διάχυσης για το μονοξείδιο του άνθρακα. Οι αστερίσκοι (*) δηλώνουν τη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (p<0,05). %προβλ: % προβλεπόμενου. Kg: κιλά

Βιβλιογραφία Παραρτήματος

1. Νέος κορωνοϊός Covid-19 - Οδηγίες [Internet]. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://eody.gov.gr/neos-koronaios-covid-19/>
2. Sally Singh, Charlotte Bolton, Claire Nolan, Theresa Harvey-Dunstan, Bronwen Connolly, William Man and Paul Walker. Delivering rehabilitation to patients surviving COVID-19 using an adapted pulmonary rehabilitation approach – BTS guidance [Internet]. British Thoracic Society; 2020. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/pulmonary-rehabilitation-for-covid-19-patients/>
3. Αναθεωρημένες οδηγίες Long-Post Covid// Ενημέρωση Ιατρών & ασθενών [Internet]. [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.hts.org.gr/news/newsid510/1369>
4. Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Tzouvelekis A. Long COVID-19 Pulmonary Sequelae and Management Considerations. *J Pers Med*. 2021 Sep;11(9):838.
5. Tanriverdi A, Savci S, Kahraman BO, Ozpelit E. Extrapulmonary features of post-COVID-19 patients: muscle function, physical activity, mood, and sleep quality. *Ir J Med Sci*. 2021 Jun 2;
6. Mentiplay BF, Perraton LG, Bower KJ, Adair B, Pua YH, Williams GP, et al. Assessment of Lower Limb Muscle Strength and Power Using Hand-Held and Fixed Dynamometry: A Reliability and Validity Study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140822.
7. Douma RK, Soer R, Krijnen WP, Reneman M, van der Schans CP. Reference values for isometric muscle force among workers for the Netherlands: a comparison of reference values. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2014 Feb 25;6(1):10.
8. Vaidya T, Beaumont M, de Bisschop C, Bazerque L, Le Blanc C, Vincent A, et al. Determining the minimally important difference in quadriceps strength in individuals with COPD using a fixed dynamometer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2685–93.
9. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–81.
10. Nasis I, Kortianou E, Vasilopoulou M, Spetsioti S, Louvaris Z, Kaltsakas G, et al. Hemodynamic effects of high intensity interval training in COPD patients exhibiting exercise-induced dynamic hyperinflation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015 Oct;217:8–16.
11. Sawyer A, Cavalheri V, Hill K. Effects of high intensity interval training on exercise capacity in people with chronic pulmonary conditions: a narrative review. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2020 Nov 30;12(1):22.
12. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):e13-64.

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «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».

Ανδρέας Ασημάκος