



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

**Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών  
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ, ΑΣΚΗΣΗ,  
ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

---

**Τα χαρακτηριστικά της περιοδικής αναπνοής  
ανάλογα με τη βαρύτητα ασθενών με καρδιακή  
ανεπάρκεια**

---

**Διπλωματική Εργασία της  
ΝΙΚΗΣ Π. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΥ  
Α.Μ.: 20190576**

Επιβλέπων καθηγητής:

Νανάς Σεραφείμ

Καθηγητής Παθολογίας-Εντατικής Θεραπείας, ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ, 2021**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών  
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ, ΑΣΚΗΣΗ,  
ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ  
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

---

**Τα χαρακτηριστικά της περιοδικής αναπνοής  
ανάλογα με τη βαρύτητα ασθενών με καρδιακή  
ανεπάρκεια**

---

**Διπλωματική Εργασία της  
ΝΙΚΗΣ Π. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΥ  
Α.Μ.: 20190576**

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1ο: Νανάς Σεραφείμ, Καθηγητής ΕΚΠΑ

2ο: Ρούτση Χριστίνα, Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

3ο: Βασιλειάδης Ιωάννης, Αν. Καθηγητής ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ, 2021**

## Πρόλογος – Ευχαριστίες

Η εκπόνηση μιας διπλωματικής εργασίας αποτελεί αδιαμφισβήτητα εφελτήριο για να μπορέσει ένας μεταπτυχιακός φοιτητής να εμβαθύνει, να αναλύσει και να εξάγει συμπεράσματα πάνω σε ένα επιστημονικό ερώτημα. Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή μου και Επιβλέποντα της παρούσας διπλωματικής εργασίας κ. Σεραφείμ Νανά που μου έδωσε την ευκαιρία να αναπτύξω περαιτέρω τις ερευνητικές μου δεξιότητες πάνω στο θέμα της περιοδικής αναπνοής στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Με δίδαξε, επί δέκα συναπτά έτη συνεργασίας, τα απλά αλλά και τα πιο σύνθετα πάνω στο αντικείμενο της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης, της αποκατάστασης και των αρχών της έρευνας.

Επιπρόσθετα, ευχαριστώ θερμά τα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής Καθηγήτρια κ. Χριστίνα Ρούτση και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Βασιλειάδη για τις συμβουλές τους καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ξεχωριστά όμως ευχαριστώ τους ασθενείς του πρότυπου Ιατρείου Καρδιακής Ανεπάρκειας της Γ' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών που συμμετείχαν υπομονετικά στη μελέτη.

Ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη οφείλω να εκφράσω στην καρδιακή μου φίλη Βασιλική Λιναρδάτου που με παρότρυνε αδιάκοπα να συνεχίζω να προοδεύω. Μέσα από την κριτική της ανάλυση, τις παρατηρήσεις και τις διορθώσεις της στήριξε ακούραστα την παρούσα διπλωματική εργασία. Θερμές ευχαριστίες οφείλω, επίσης, να εκφράσω στο συνάδελφό μου και συνεργάτη καρδιολόγο Κωνσταντίνο Θωμόπουλο, τόσο για τη συνδρομή του στη στατιστική ανάλυση, όσο και για τις εύστοχες και ουσιαστικές διορθώσεις του πάνω σε αυτή τη μελέτη.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη συμπαράστασή τους και τα εφόδια που μου παρείχαν σε όλη μου την πορεία ως γιατρός και ως άνθρωπος.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	6
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ & ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ .....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	8
ABSTRACT .....	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	12
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	13
2. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ .....	14
2.1. Ορισμός - ταξινόμηση.....	14
2.2. Αιτιολογία .....	16
2.3. Παθοφυσιολογία .....	16
3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΚΟΠΩΣΗΣ (ΚΑΔΚ).....	18
4. Η ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΑΝΑΠΝΟΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ .....	21
4.1. Το φαινόμενο της περιοδικής αναπνοής.....	21
4.2. Κριτήρια προσδιορισμού.....	24
4.3. Επιδημιολογία.....	24
4.4. Παθοφυσιολογία .....	25
4.5. Κλινική - Προγνωστική σημασία.....	28
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	29
1. ΥΠΟΘΕΣΗ .....	30
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	31
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	32
3.1. Πληθυσμός της μελέτης.....	32
3.2. Σχεδιασμός μελέτης.....	33
3.3. Στατιστική ανάλυση.....	37
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	39
4.1. Ταξινόμηση ασθενών με ΧΚΑ σε ομάδες ως προς το ΚΕ.....	40
4.2. Σύγκριση ομάδων ΗFrEF, HFmrEF και HFpEF με ΠΑ <sub>ασκ</sub> στα βασικά χαρακτηριστικά τους .....	42
4.3. Σύγκριση ομάδων ΗFrEF, HFmrEF και HFpEF με ΠΑ <sub>ασκ</sub> ως προς τη λειτουργική ικανότητα και τη βαρύτητα της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας .....	44
4.4. Συσχέτιση χαρακτηριστικών ΠΑ <sub>ασκ</sub> με τη βαρύτητα ΧΚΑ .....	46

«Τα χαρακτηριστικά της περιοδικής αναπνοής ανάλογα με τη βαρύτητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια»

4.5. Σύγκριση ομάδων HFrEF, HFmrEF και HFpEF με ΠΑ <sub>ασκ</sub> ως προς τα χαρακτηριστικά της ΠΑ <sub>ασκ</sub> .....	48
<b>5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>50</b>
<b>6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>56</b>
<b>7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>58</b>

## Κατάλογος Σχημάτων

<b>Σχήμα 1.</b> Γραφική παράσταση ασθενούς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που παρουσιάζει περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση (μεταφρασμένο από Panagoroulou N., et al., (20)).....	23
<b>Σχήμα 2.</b> Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιοδικής αναπνοής στην καρδιακή ανεπάρκεια (τροποποιημένο από Dhakal B.P., et al., (4)).....	27
<b>Σχήμα 3.</b> Κυκλικά διαγράμματα Α) κατανομής των ασθενών με ΧΚΑ σε ομάδες ανάλογα με το ΚΕ, και Β), Γ), Δ) κατανομών εμφάνισης ΠΑ <sub>ασκ</sub> στους ΗFrEF, ΗFmrEF και ΗFrEF .....	41

## Κατάλογος Πινάκων

<b>Πίνακας 1.</b> Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατά την ένταξή τους στη μελέτη.....	39
<b>Πίνακας 2.</b> Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ομάδων ΗFrEF, ΗFmrEF και ΗFrEF με ΠΑ <sub>ασκ</sub> .....	43
<b>Πίνακας 3.</b> Διαφορές ομάδων ΧΚΑ με ΠΑ <sub>ασκ</sub> ως προς παραμέτρους της ΚΑΔΚ....	45
<b>Πίνακας 4.</b> Συσχέτιση των χαρακτηριστικών της ΠΑ <sub>ασκ</sub> με τη βαρύτητα ΧΚΑ, όπως εκτιμάται από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (προσαρμοσμένο για μεταβολή κατά 1 SD, z-scores) ή την λειτουργική κατάταξη κατά NYHA.....	47
<b>Πίνακας 5.</b> Διαφορές στα χαρακτηριστικά ΠΑ <sub>ασκ</sub> στους ασθενείς με ΧΚΑ ανάλογα με τη διαστρωμάτωσή τους ως προς το ΚΕ.....	49

## Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

<b>ΑΜΕΑ</b>	Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
<b>ΑΤΙΙ</b>	Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ
<b>ΚΑ</b>	Καρδιακή ανεπάρκεια
<b>ΚΑΔΚ</b>	Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης
<b>ΚΕ</b>	Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας
<b>ΠΑ/ ΠΑ<sub>ασκ</sub></b>	Περιοδική αναπνοή / Περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση
<b>ΧΚΑ</b>	Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια
<b>ΑΤ</b>	Anaerobic Threshold (Αναερόβιος ουδός)
<b>BMI</b>	Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος)
<b>HRR1</b>	Heart rate recovery-1 (ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας στο 1 <sup>ο</sup> λεπτό της φάσης ανάκαμψης)
<b>HFmrEF</b>	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (Καρδιακή Ανεπάρκεια με ενδιάμεση τιμή Κλάσμα Εξώθησης)
<b>HFrEF</b>	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Καρδιακή Ανεπάρκεια με μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης)
<b>HFpEF</b>	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης)
<b>LVEF</b>	Left Ventricular Ejection Fraction (Κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας)
<b>ΝΥΗΑ</b>	New York Heart Association (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης)
<b>P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub></b>	End tidal CO <sub>2</sub> pressure (Τελοεκπνευστική μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα)
<b>RR</b>	Respiratory rate (Αναπνευστική συχνότητα)
<b>VE</b>	Κατά λεπτό αερισμός
<b>VE/VCO<sub>2</sub>slope</b>	Κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου ως προς το αποβαλλόμενο διοξείδιο του άνθρακα
<b>VCO<sub>2</sub></b>	Αποβολή διοξειδίου του άνθρακα
<b>VO<sub>2</sub></b>	Πρόσληψη οξυγόνου
<b>VO<sub>2AT</sub></b>	Κατανάλωση οξυγόνου στον αναερόβιο ουδό
<b>VO<sub>2max</sub></b>	Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου
<b>VO<sub>2peak</sub></b>	Πρόσληψη οξυγόνου στη μέγιστη κόπωση
<b>VO<sub>2/t slope</sub></b>	Η πρώτου βαθμού κλίση της μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης
<b>VT</b>	Tidal volume (Αναπνεόμενος όγκος)

## Περίληψη

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση (ΠΑ<sub>ασκ</sub>) είναι μια παράμετρος της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (ΚΑΔΚ) που εμφανίζεται σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) με μειωμένο (HF<sub>r</sub>EF) ή διατηρημένο (HF<sub>m</sub>rEF) κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕ) και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα. Πρόσφατα εντοπίστηκε και στη ΧΚΑ με ενδιάμεση τιμή ΚΕ (HF<sub>m</sub>rEF). Τα χαρακτηριστικά της ΠΑ<sub>ασκ</sub> σε ασθενείς με ΧΚΑ διαφορετικής βαρύτητας δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η σύγκριση ασθενών με ΧΚΑ διαφορετικής βαρύτητας που εμφανίζουν ΠΑ<sub>ασκ</sub> ως προς τα χαρακτηριστικά της και τη λειτουργική τους ικανότητα.

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:** Μελετήθηκαν 427 διαδοχικοί ασθενείς με σταθερή ΧΚΑ (ηλικία: 54±13 έτη, VO<sub>2peak</sub>: 17.8±6.7 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) υποβαλλόμενοι σε μέγιστη ΚΑΔΚ. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με το ΚΕ: HF<sub>r</sub>EF (<40%), HF<sub>m</sub>rEF (40-49%) και HF<sub>p</sub>EF (≥50%). Ο προσδιορισμός της εμφάνισης ΠΑ<sub>ασκ</sub> βασίστηκε στο πλάτος των αναπνευστικών διακυμάνσεων άσκησης ≥15% του μέσου πλάτους ηρεμίας και διάρκειας ≥60% της συνολικής διάρκειας άσκησης. Οι ασθενείς που εμφάνισαν ΠΑ<sub>ασκ</sub> συγκρίθηκαν ως προς δείκτες της ΚΑΔΚ. Τα χαρακτηριστικά της ΠΑ<sub>ασκ</sub> [διάρκεια (δ), μήκος (λ) και πλάτος (h ή h%)] ποσοτικοποιήθηκαν, συσχετίστηκαν με τη βαρύτητα της ΧΚΑ μέσω του ΚΕ και της λειτουργικής κατάταξης NYHA και επίσης συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων με διαφορετικό ΚΕ.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ο επιπολασμός της ΠΑ<sub>ασκ</sub> ήταν 56% στους HF<sub>r</sub>EF, 57% στους HF<sub>m</sub>rEF και 33% στους HF<sub>p</sub>EF (p<0.05). Οι HF<sub>r</sub>EF εμφάνισαν μειωμένη λειτουργική ικανότητα σε σχέση με τους HF<sub>m</sub>rEF και τους HF<sub>p</sub>EF με βάση τους δείκτες ΚΑΔΚ που εξετάστηκαν (p<0.05). Η μείωση του ΚΕ δε συσχετίστηκε με μεταβολές του δ, h, ενώ συσχετίστηκε με αύξηση των λ, h%. Η αύξηση της κλάσης NYHA δε συσχετίστηκε με μεταβολή του δ, αλλά με αύξηση των λ, h%, h. Το δ και h



της  $PA_{ασκ}$  δε διέφεραν μεταξύ των ομάδων ( $p>0.05$ ), ενώ παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές για το  $\lambda$  και  $h\%$  ( $p<0.05$ ). Ειδικότερα, η HF<sub>r</sub>EF παρουσίασε μεγαλύτερο  $\lambda$  από την HF<sub>p</sub>EF (48.0 [41.2-60.0] sec έναντι 40.0 [35.9-52.1] sec, αντιστοίχως,  $p<0.05$ ), και υψηλότερο  $h\%$  από την HF<sub>m</sub>rEF (13.8 [10.4-18.4] L/min έναντι 11.2 [8.7-13.8] L/min, αντιστοίχως,  $p<0.05$ ). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ( $p>0.05$ ).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η  $PA_{ασκ}$  εμφανίστηκε σε όλες τις ομάδες ως προς το ΚΕ. Οι ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF που εμφανίζουν  $PA_{ασκ}$  φαίνεται να παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργική ικανότητα και συνεπώς αυξημένη βαρύτητα σε σχέση με τους αντίστοιχους HF<sub>m</sub>rEF και HF<sub>p</sub>EF. Το μήκος και πλάτος της  $PA_{ασκ}$  ήταν αυξημένα στους HF<sub>r</sub>EF, το οποίο πιθανόν αντανakλά σε μεγαλύτερες διαταραχές στον έλεγχο του αερισμού. Τα ευρήματα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης σε μεγαλύτερους πληθυσμούς.

#### Λέξεις-κλειδιά

περιοδική αναπνοή; καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης; αναπνευστική αστάθεια; καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης; καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεση τιμή κλάσμα εξώθησης; καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

## Abstract

**INTRODUCTION:** Exercise oscillatory ventilation (EOV) is a non-invasive parameter, which has been detected during cardiopulmonary exercise testing (CPET) in chronic heart failure (CHF) patients with reduced (HFrEF) or preserved (HFpEF) left ventricular ejection fraction (LVEF) and is associated with increased mortality. EOV has been also detected in CHF patients with mid-range LVEF (HFmrEF). EOV characteristics have not been fully investigated among CHF patients of different severity.

**PURPOSE:** To compare EOV derivative measures and functional capacity in different CHF severity patients stratified by LVEF.

**METHODOLOGY:** Four hundred twenty-seven consecutive patients with stable CHF (age:  $54 \pm 13$  years,  $VO_{2peak}$ :  $17.8 \pm 6.7$  ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) underwent maximum CPET. Patients were categorised in three groups according to LVEF: HFrEF (<40%), HFmrEF (40-49%) and HFpEF ( $\geq 50\%$ ). Determination of EOV incidence was based on amplitude of exercise ventilatory cycles  $\geq 15\%$  of the average resting amplitude, lasting  $\geq 60\%$  of total exercise duration. Patients with EOV were compared for CPET indices. EOV characteristics [duration (d), length ( $\lambda$ ) and amplitude (h or h%)] were quantified, compared between the LVEF groups and in the entire EOV population were plotted against the CHF severity (i.e. LVEF and NYHA categories).

**RESULTS:** The prevalence of EOV was 56% in HFrEF, 57% in HFmrEF, 33% in HFpEF ( $p < 0.05$ ). According to CPET indices HFrEF patients presented reduced functional capacity compared to HFmrEF and HFpEF ( $p < 0.05$ ). LVEF reduction was not associated with  $\delta$ , h changes, but was related to  $\lambda$ , h% increase. Again, NYHA class increase was not correlated to  $\delta$  variation, but was associated with  $\lambda$ , h%, h increase. No differences between groups were found for d and h

( $p > 0.05$ ). Significant differences were observed for  $\lambda$  and  $h\%$  ( $p < 0.05$ ). In particular, HFrEF exhibited longer  $\lambda$  than HFpEF (48.0 [41.2-60.0] sec vs 40.0 [35.9-52.1] sec), respectively,  $p < 0.05$  and higher  $h\%$  than HFmrEF [13.8 [10.4-18.4] L/min vs 11.2 [8.7-13.8] L/min, respectively,  $p < 0.05$ ). No additional between-group differences were observed ( $p > 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** EOV was detected in all LVEF groups. HFrEF patients presenting EOV had diminished functional ability and consequently greater CHF severity than HFmrEF and HFpEF. EOV length and amplitude were increased in HFrEF, possibly reflecting greater ventilatory control abnormalities. These findings warrant further investigation in larger populations.

### **Keywords**

periodic breathing; cardiopulmonary exercise testing; ventilatory instability; HFrEF; HFmrEF; HFpEF

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1. Εισαγωγή

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) αποτελεί κλινικό σύνδρομο που συναντάται στο 1-2% του ενήλικου πληθυσμού των αναπτυγμένων χωρών, ενώ σε ηλικίες >70 ετών το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε  $\geq 10\%$  (1). Χαρακτηρίζεται αφενός από καρδιακή δυσλειτουργία, αφετέρου από δυσλειτουργία άλλων συστημάτων που επηρεάζουν το σύστημα ελέγχου της αναπνοής. Συνεπώς, οι ασθενείς με ΧΚΑ εμφανίζουν παθολογικό τύπο αναπνοής που περιλαμβάνει περιοδικές αυξομειώσεις του αερισμού, το οποίο ονομάζεται Περιοδική Αναπνοή (ΠΑ) (2). Αν και η καρδιαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση ασθενών με ΧΚΑ από το 1960, μόλις στη δεκαετία του 1980 αποσαφηνίστηκε ότι οι ασθενείς με ΧΚΑ μπορούν να εμφανίσουν ΠΑ σε ηρεμία ή κατά την άσκηση (3).

Η ΠΑ κατά την άσκηση (ΠΑ<sub>ασκ</sub>) έχει συσχετιστεί με χαμηλή λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΧΚΑ, αυξημένη βαρύτητα και δυσμενή πρόγνωση (4). Το 2016, η ΠΑ<sub>ασκ</sub> περιγράφηκε για πρώτη φορά σε «φαινομενικά υγιή» άτομα, δηλαδή ασθενείς που παρουσίασαν επιδεινωμένες προγνωστικές παραμέτρους ΚΑΔΚ (5) και είχαν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως κάπνισμα (20%), αρτηριακή υπέρταση (68%), δυσλιπιδαιμία (50%), παχυσαρκία (32%) και σακχαρώδη διαβήτη (17%).

Επομένως, η ΠΑ<sub>ασκ</sub> εμφανίζεται τόσο σε ασθενείς με ΧΚΑ όσο και σε εκείνους με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που προσομοιάζουν με ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, αφού οι τελευταίοι είναι τυπικά ηλικιωμένες γυναίκες, με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, συχνά κολπική μαρμαρυγή και σπανίως ισχαιμική καρδιακή νόσο (1) και σχετίζεται με επιβαρυσμένη κλινική κατάσταση. Επομένως, καθίσταται αναγκαία η περαιτέρω μελέτη του φαινομένου της ΠΑ σε ασθενείς με ΧΚΑ, και μάλιστα διαφορετικής βαρύτητας.

## 2. Καρδιακή Ανεπάρκεια

### 2.1. Ορισμός - ταξινόμηση

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ορίζεται ως κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, οίδημα κάτω άκρων, εύκολη κόπωση και μπορεί να συνοδεύεται από σημεία, όπως αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, πνευμονικούς τρίζοντες ακροαστικούς ήχους και περιφερικό οίδημα. Το σύνδρομο αυτό, προκαλείται από δομικές ή/και λειτουργικές καρδιακές βλάβες που οδηγούν σε μειωμένη καρδιακή παροχή ή/και αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις σε ηρεμία ή σε κόπωση (1). Ο ορισμός αυτός περιορίζεται σε στάδια στα οποία είναι εμφανή τα κλινικά συμπτώματα. Παρ' όλα αυτά, πριν την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ασυμπτωματικές δομικές ή λειτουργικές διαταραχές της καρδιάς (συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας), οι οποίες είναι προάγγελοι της ΚΑ και σχετίζονται με κακή έκβαση (1).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνονται τρόποι διαχωρισμού της ΚΑ. Χρησιμοποιούνται το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (ΚΕ), ο χρόνος επέλευσης των συμπτωμάτων, η βαρύτητα των συμπτωμάτων και η επηρεασμένη συστολική ή διαστολική λειτουργία (1).

Στην πράξη, ο κύριος όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ΚΑ βασίζεται στη μέτρηση του ΚΕ. Συγκεκριμένα, η ΚΑ περιλαμβάνει:

- ασθενείς με μειωμένο ΚΕ < 40% (*HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction*),
- ασθενείς με ενδιάμεση τιμή ΚΕ = 40-49% (*HFmrEF: Heart Failure with mid-range Ejection Fraction*) και

- ασθενείς με φυσιολογικό / διατηρημένο ΚΕ  $\geq 50\%$  (HFpEF: *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*)] (1).

Η διαφοροποίηση των ασθενών με ΚΑ με βάση το ΚΕ είναι σημαντική λόγω των διαφορετικών υποκείμενων αιτιών της ΚΑ, των δημογραφικών στοιχείων, των συννοσηροτήτων και της ανταπόκρισης στις θεραπείες(1). Οι Lam και συν. (2018) σύγκριναν τα χαρακτηριστικά και την έκβαση 2039 ασθενών με HFpEF (28%), HFmrEF (12%) και HFrEF (59%) (6). Οι ασθενείς με HFpEF ήταν μεγαλύτεροι ηλικιακά σε σχέση με τους HFrEF, γυναίκες στην πλειοψηφία τους, υπέρτασικοί και με μικρότερο επιπολασμό στεφανιαίας νόσου. Οι ασθενείς με HFpEF είχαν μικρότερο κίνδυνο θανάτου από τους ασθενείς με HFrEF. Τα επίπεδα NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide - αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του Εγκεφαλικού Νατριουρητικού Πεπτιδίου) σχετίστηκαν στον ίδιο βαθμό με τη θνησιμότητα και στις τρεις ομάδες (7).

Όσον αφορά στη βαρύτητα των συμπτωμάτων και στη λειτουργική ικανότητα των ασθενών με ΚΑ, η Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης (NYHA: New York Heart Association) προτείνει την ταξινόμηση σε 4 κλάσεις (I, II, III, IV) (1, 8):

- **Λειτουργική κλάση NYHA I:** Κανένας περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η καθημερινή φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί συμπτώματα.
- **Λειτουργική κλάση NYHA II:** Ήπιος περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η καθημερινή έντονη φυσική δραστηριότητα προκαλεί συμπτώματα αλλά οι ασθενείς είναι χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία.
- **Λειτουργική κλάση NYHA III:** Σημαντικός περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η ήπιας έντασης καθημερινή φυσική δραστηριότητα προκαλεί συμπτώματα αλλά οι ασθενείς είναι χωρίς ιδιαίτερα συμπτώματα στην ηρεμία.

- **Λειτουργική κλάση NYHA IV:** Αδυναμία επιτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς συμπτώματα. Τα συμπτώματα εμφανίζονται και στην ηρεμία.

## 2.2. Αιτιολογία

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι σύνδρομο με πολλαπλές υποκείμενες νοσηρότητες που άλλοτε έχουν την υπόσταση του αιτιολογικού παράγοντα και άλλοτε του νοσολογικού παραστάτη. Τα κύρια αίτια της ΚΑ είναι η ηλικία, η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, οι μυοκαρδιοπάθειες, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, οι βαλβιδοπάθειες και οι ταχυαρρυθμίες. Στο 70% των ασθενών με ΧΚΑ και μειωμένο ΚΕ, κύρια αιτία είναι η στεφανιαία νόσος. Άλλα υποκείμενα αίτια της συστολικής ΧΚΑ μπορεί να είναι η ιογενής μυοκαρδίτιδα, η κατάχρηση αλκοόλ, τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και γενετικοί παράγοντες όπως η ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, τα οποία φαίνεται ότι συμβάλλουν στην εκδήλωσή της (1).

## 2.3. Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της HFrEF είναι δυναμική, εξελισσόμενη και ανασταλλόμενη σε άλλοτε διαφορετικό βαθμό από την υποκείμενη φαρμακευτική αγωγή, την εφαρμογή υγειονομικών μέτρων όπως άσκηση και μείωση άλατος και τέλος την αντιμετώπιση του αιτίου της ΚΑ. Εν τούτοις, και παρά τις όποιες ευεργετικές συνέπειες της θεραπείας, η προϊούσα δυσλειτουργία του μυοκαρδίου καθίσταται εν τέλει επιταχυνόμενη λόγω της ανεπάρκειας των μηχανισμών αντιρρόπησης. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν αιμοδυναμικές, ανοσολογικές, νευροορμονικές μεταβολές και μεταβολές του αυτόνομου νευρικού συστήματος που οδηγούν σε συμπτώματα δύσπνοιας, εύκολης κόπωσης, κατακράτησης υγρών και εν τέλει καρδιακή ανεπάρκεια και καχεξία. Ως αποτέλεσμα των προηγούμενων επισυμβαίνουν διαταραχές σε



κυτταρικό και γενετικό επίπεδο που εκδηλώνονται ως διαταραχές της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου (remodeling) (9).

Η παθοφυσιολογία της HFpEF παραμένει ακόμη ένα θέμα προς συζήτηση και μελέτη που δεν έχει οριστικά καθοριστεί. Ανωμαλίες της συστολικής λειτουργίας, παρουσιάζονται επίσης σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Η συνύπαρξη παχυσαρκίας, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, ανεπάρκειας σιδήρου, υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας συντηρεί και αναπαραγάγει συστηματική υποκλινική φλεγμονή, αυξάνει το οξειδωτικό stress και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου σε ιστικό επίπεδο ενώ διαταράσσει την ομοίωση μηχανισμών παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου. Αυτή η προφλεγμονώδης κατάσταση οδηγεί σε υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου και σε μειωμένη ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, η παραπάνω υπόθεση για το ρόλο της φλεγμονώδους διεργασίας στην παθοφυσιολογία της HFpEF χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (10).

Επίσης, περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να αποσαφηνιστεί αν στους HFmrEF ασθενείς επισυμβαίνει μια ξεχωριστή παθογενετική διεργασία ή αν συνυπάρχουν παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί τόσο της HFpEF όσο και της HFrEF, με το δεύτερο ενδεχόμενο να συγκεντρώνει περισσότερες ενδείξεις (10).

### 3. Ο ρόλος της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης (ΚΑΔΚ)

Η ΚΑΔΚ ή αλλιώς εργοσπιρομετρία, είναι μια αναίμακτη δυναμική εξέταση που μπορεί με αντικειμενικό τρόπο να αξιολογήσει και να διαστρωματώσει την ΚΑ (2). Αποτελεί απαραίτητο εργαλείο για τον κλινικό γιατρό στην αξιολόγηση των συστημάτων που συνολικά συμμετέχουν κατά την άσκηση.

Πιο αναλυτικά, η ΚΑΔΚ εξετάζει και αξιολογεί την παράλληλη συμμετοχή του αναπνευστικού, του καρδιαγγειακού, του αιμοποιητικού, του κεντρικού νευρικού, αλλά και του μυοσκελετικού συστήματος (11). Εκτιμά εν γένει τη λειτουργική ικανότητα, τη βαρύτητα και την πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ, ανιχνεύοντας τους μηχανισμούς που περιορίζουν την ανοχή στην κόπωση. Επιπλέον, μέσα από την ΚΑΔΚ επιλέγονται οι κατάλληλοι υποψήφιοι ασθενείς για μεταμόσχευση καρδιάς, μελετάται η απάντηση των εξεταζόμενων στις θεραπευτικές παρεμβάσεις και συνταγογραφούνται τα κατάλληλα προγράμματα καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης μέσω της άσκησης σε ασθενείς με ΧΚΑ. Η ΚΑΔΚ αποκλείει τη διάγνωση ΧΚΑ σε συμπτωματικά άτομα που δε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή (1, 12).

Σημαντικές παράμετροι της ΚΑΔΚ που χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση ασθενών με ΧΚΑ συνοπτικά είναι: η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_{2max}$ ), η κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου του διοξειδίου του άνθρακα ( $VE/VCO_2$  slope), ο αναερόβιος ουδός (ΑΤ: Anaerobic Threshold), η τελοεκπνευστική μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ( $P_{ETCO_2}$ ), η αναπνευστική ενόρμηση ( $P_{0.1}$ ), η ΠΑ κατά την άσκηση ( $PA_{ασκ}$ ), η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας (HRR1: heart rate recovery-1) και η πρώτου βαθμού κλίση της μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης ( $VO_2/t$  slope).

Πιο αναλυτικά:

Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ( $VO_{2max}$ ) εκτιμάται μέσω της  $VO_{2peak}$ . Εξαρτάται από το καρδιοαναπνευστικό και το μυϊκό σύστημα και εκφράζεται σε μονάδες μέτρησης ml/kg/min. Τιμές  $VO_{2peak}$  εκφρασμένες σε ποσοστό % της προβλεπόμενης τιμής > 80% θεωρούνται φυσιολογικές, στο 71-80% δηλώνουν ήπια μείωση της λειτουργικής ικανότητας, στο 51-70% μέτρια μείωση, ενώ αν είναι <51% φανερώνουν σοβαρή μείωση της λειτουργικής ικανότητας (13). Επίσης, τιμές  $VO_{2peak} \leq 50\%$  της προβλεπόμενης τιμής της σχετίζονται με κακή πρόγνωση στη ΧΚΑ (14). Τέλος, η  $VO_{2peak}$  είναι ο μοναδικός αντικειμενικός δείκτης για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση καρδιάς (κριτήριο η  $VO_{2peak} < 14$  ml/kg/min) (13).

Η κλίση του αναπνευστικού ισοδυναμίου του διοξειδίου του άνθρακα ( $VE/VCO_2$  slope) εκφράζει τη σχέση του συντονισμού αερισμού-αιματώσεως. Ο δείκτης  $VE/VCO_2$  slope δεν εξαρτάται από μέγιστη ΚΑΔΚ και πρόσφατα έχει αναδειχθεί σε καλύτερο δείκτη βαρύτητας της ΧΚΑ και σε καλύτερο προγνωστικό δείκτη επιβίωσης από τη  $VO_{2peak}$  (15). Οι ασθενείς με ΧΚΑ ταξινομούνται ως προς την αναπνευστική τους απόκριση με βάση την κλίση του αναπνευστικού ισοδυναμίου του διοξειδίου του άνθρακα ( $VE/VCO_2$  slope) σε τάξη I αν  $VE/VCO_2$  slope < 30, τάξη II αν είναι στο 30-35.9, τάξη III αν είναι στο 36-44.9 και τάξη IV αν  $VE/VCO_2$  slope  $\geq 45$  (13).

Ο αναερόβιος ουδός (AT: Anaerobic Threshold) δεν απαιτεί μέγιστη κόπωση και χρησιμοποιείται στη συνταγογράφηση της άσκησης. Τιμές  $VO_{2AT}$  στο 80-60% της προβλεπόμενης  $VO_{2peak}$  συναντώνται σε αθλητές, στο 60-50% σε καθιστική ζωή, στο 50-40% σε κακή φυσική κατάσταση, ενώ αν είναι < 40% της προβλεπόμενης  $VO_{2peak}$  υποδεικνύουν κάποιο σοβαρό παθολογικό πρόβλημα (καρδιολογικό, αναπνευστικό, μυϊκό) (13). Το όριο AT <11 ml/kg/min αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη στη ΧΚΑ (2, 13).

Η τελοεκπνευστική μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ( $P_{ET}CO_2$ ) εκφράζει τη σχέση αερισμού-αιματώσεως ανάμεσα στο αναπνευστικό σύστημα και την καρδιακή λειτουργία. Η αξιολόγηση αυτού του δείκτη στην ηρεμία και κατά την άσκηση, έχει προγνωστική αξία στη ΧΚΑ. Φυσιολογικά στην ηρεμία το  $P_{ET}CO_2$  κυμαίνεται μεταξύ 36-42 mmHg και αυξάνεται κατά την άσκηση 3-8 mmHg. Τιμές  $P_{ET}CO_2 < 33$  mmHg στην ηρεμία και αύξηση  $< 3$  mmHg κατά την άσκηση συνδέονται με αυξημένη βαρύτητα στη ΧΚΑ (13).

Η αναπνευστική ενόρμηση εκφράζεται μέσω της πίεσης σύγκλεισης στα πρώτα 100 msec ( $P_{0.1}$ ), την πίεση σύγκλεισης στα πρώτα 100 msec προς τη μέγιστη εισπνευστική πίεση ( $P_{0.1}/P_{i_{max}}$ ) και το λόγο του αναπνεόμενου όγκου ( $V_T$ ) προς το χρόνο εισπνοής ( $T_i$ ) ( $V_T/T_i$ ). Έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη στην καρδιακή ανεπάρκεια και ο βαθμός αυτής της αύξησης είναι ανάλογος της βαρύτητας της νόσου, όπως αυτή εκφράζεται από την ικανότητα των ασθενών για άσκηση και τη  $VO_{2peak}$  (16).

Η παρουσία του φαινομένου της περιοδικής αναπνοής κατά την άσκηση ( $PA_{ασκ}$ ) συνδέεται με αυξημένη βαρύτητα στους ασθενείς με ΚΑ και κακή πρόγνωση. Ο δείκτης αυτός αναλύεται παρακάτω (13).

Η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας ισούται με τη διαφορά μεταξύ της μέγιστης επιτευχθείσας καρδιακής συχνότητας μείον την καρδιακή συχνότητα κατά το πρώτο λεπτό της περιόδου ανάκαμψης αμέσως μετά την άσκηση ( $HRR1$ : heart rate recovery-1). Τιμές  $HRR1 < 12$  bpm αποτελούν ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας (17).

Τέλος, η μειωμένη πρώτου βαθμού κλίση της μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου στο πρώτο λεπτό της ανάκαμψης ( $VO_2/t$  slope) αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη στη ΧΚΑ (17, 18).

## 4. Η Περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση στη Χρόνια

### Καρδιακή Ανεπάρκεια

#### 4.1. Το φαινόμενο της περιοδικής αναπνοής

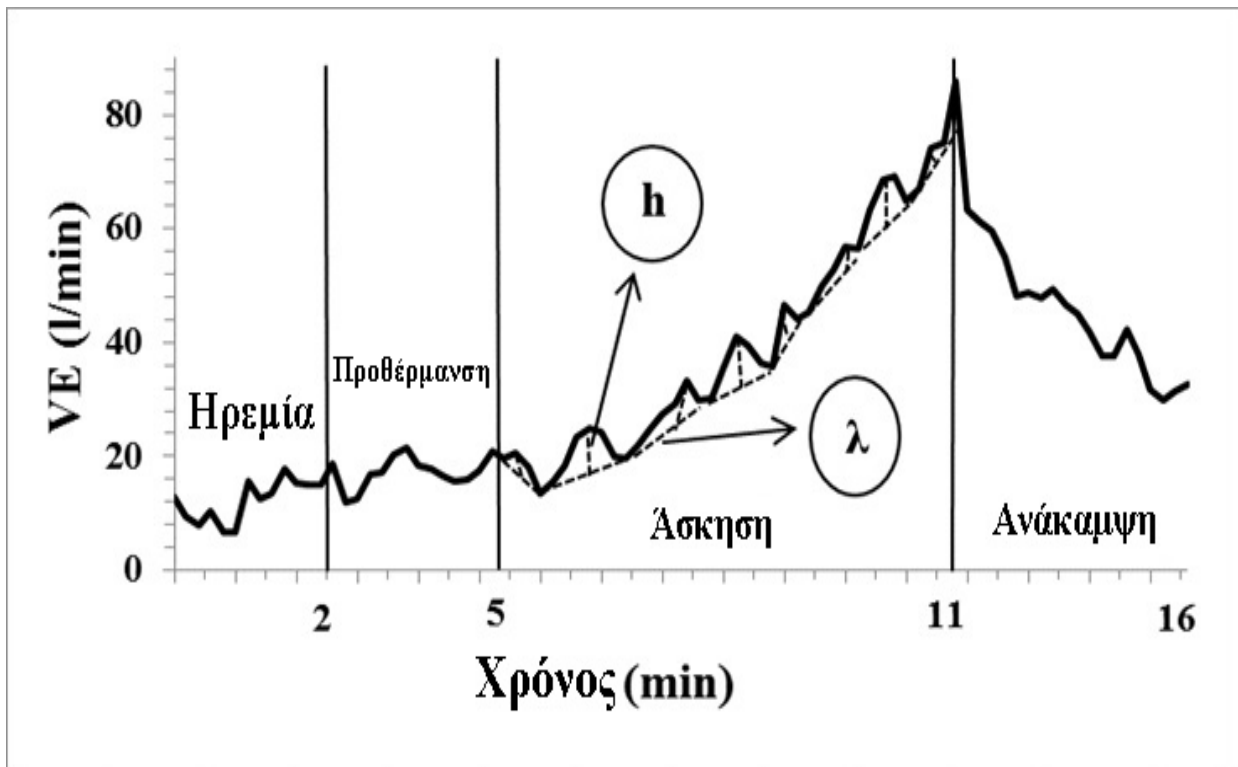
Στο σύνδρομο της ΚΑ παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα με την πάροδο του χρόνου να παρουσιάζονται διαταραχές στο καρδιαγγειακό σύστημα που οδηγούν, μεταξύ άλλων, σε προοδευτική αστάθεια του συστήματος ελέγχου της αναπνοής.

Συνεπώς, στους ασθενείς με ΚΑ εμφανίζονται διαταραχές της αναπνευστικής αρχιτεκτονικής και συγκεκριμένα περιοδικές αυξομειώσεις του αερισμού. Αυτό είναι ένα παθολογικό φαινόμενο που περιλαμβάνει περιοδική αυξομείωση του αναπνεόμενου όγκου αέρα (VT: Tidal Volume), δηλαδή υπέρπνοια και υπόπνοια, ενώ παράλληλα, συνοδεύεται από μεταβολές στη μερική αρτηριακή πίεση του οξυγόνου ( $P_{aO_2}$ ) και του διοξειδίου του άνθρακα ( $P_{aCO_2}$ ). Εν γένει, η ΠΑ στη ΧΚΑ μπορεί να εμφανίζεται στην ηρεμία, στον ύπνο ή/και κατά τη διάρκεια της άσκησης και χαρακτηρίζεται από περιοδικές αυξομειώσεις του αερισμού με ή χωρίς περιόδους άπνοιας (19).

Τα τελευταία χρόνια ενδιαφέρον παρουσιάζει η ΠΑ<sub>ασκ</sub> στη ΧΚΑ. Κατά τη διάρκεια της ΚΑΔΚ φυσιολογικά αυξάνονται ο αναπνεόμενος όγκος (VT) και η αναπνευστική συχνότητα (fb: breathing frequency). Άρα, θα ήταν αναμενόμενο να αυξάνεται γραμμικά ο κατά λεπτό αερισμός (VE, L/min). Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με ΧΚΑ παρουσιάζουν περιοδικές διακυμάνσεις του VE, οι οποίες μπορεί να εμφανίζονται καθ' όλη τη διάρκεια της άσκησης ή να εξαφανίζονται στους ενδιάμεσους ή στους υψηλότερους ρυθμούς έργου κατά την ΚΑΔΚ με μεταβλητό μήκος ( $\lambda$ ) και πλάτος ( $h$ ). Διάφοροι ορισμοί έχουν διαχρονικά χρησιμοποιηθεί για τα χαρακτηριστικά της ΠΑ. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι ορισμοί για το μήκος ( $\lambda$ ) και το πλάτος ( $h$ )

«Τα χαρακτηριστικά της περιοδικής αναπνοής ανάλογα με τη βαρύτητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια»

είναι οι εξής: το μήκος ( $\lambda$ ) κάθε αναπνευστικής διακύμανσης ορίζεται ως ο χρόνος μεταξύ δυο συνεχόμενων ελάχιστων σημείων της διακύμανσης και το πλάτος ( $h$ ) είναι η νοητή γραμμή που ενώνει τη μέγιστη τιμή VE μιας διακύμανσης με το μέσο δύο διαδοχικών ελάχιστων σημείων (ισούται με τη διαφορά της μέγιστης τιμής VE μείον το μέσο όρο των δυο συνεχόμενων ελάχιστων σημείων της διακύμανσης) (Σχήμα 1) (20).



**Σχήμα 1.** Γραφική παράσταση ασθενούς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που παρουσιάζει περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση (μεταφρασμένο από Panagorouli N., et al., (20))

## 4.2. Κριτήρια προσδιορισμού

Μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι ορισμοί για τον προσδιορισμό της ΠΑ<sub>ασκ</sub>, οι οποίοι βασίζονται κατά κάποιο τρόπο σε αυθαίρετα κριτήρια. Προς το παρόν δεν έχουν διαμορφωθεί κοινά αποδεκτά κριτήρια ορισμού του εν λόγω φαινομένου, επειδή αφενός τα χαρακτηριστικά της ΠΑ<sub>ασκ</sub> εμφανίζουν μεγάλη ποικιλομορφία, αφετέρου επειδή μπορεί να διαφέρει η τεχνική δειγματοληψίας των δεδομένων.

Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος ορισμός της ΠΑ<sub>ασκ</sub>, είναι αυτός των *Corrà και συν.* (2002) (21), που αποτελεί τροποποιημένη περιγραφή των κριτηρίων των *Kremser και συν.* (1987) (3), ο οποίος πρόσφατα προτάθηκε από την Αμερικάνικη και Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (2, 13). Σύμφωνα με τον εν λόγω ορισμό: α) τα δεδομένα του VE της ΚΑΔΚ που καταγράφονται αναπνοή-προς αναπνοή υπολογίζονται σε μέσους όρους 10 sec ώστε να αποφεύγονται παράσιτα από το καταγραφόμενο σήμα, β) για να θεωρηθεί το αναπνευστικό μοτίβο ΠΑ κατά την άσκηση θα πρέπει οι διακυμάνσεις να έχουν πλάτος  $\geq 15\%$  του μέσου όρου του πλάτους των διακυμάνσεων ηρεμίας και γ) οι διακυμάνσεις που πληρούν το προηγούμενο κριτήριο να έχουν διάρκεια  $\geq 60\%$  της συνολικής διάρκειας της άσκησης.

## 4.3. Επιδημιολογία

Η ΠΑ<sub>ασκ</sub> εμφανίζεται στο 7-56% των ασθενών με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF) (19). Έχει βρεθεί ότι η ΠΑ<sub>ασκ</sub> εμφανίζεται στο ίδιο ποσοστό σε ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF και στους HF<sub>r</sub>EF, ενώ μια άλλη μελέτη ανέφερε επιπολασμό 31% στους HF<sub>r</sub>EF (19). Σε μελέτη των *Olson και συν.* (2008) (22) βρέθηκε ΚΕ  $\geq 40\%$  στο 41% των ασθενών με ΚΑ και ΠΑ<sub>ασκ</sub>, ενώ στη μελέτη των *Matsuki και συν.* (2013) βρέθηκε μέση τιμή ΚΕ:  $41.3 \pm 16.3\%$  σε ασθενείς με ΚΑ και ΠΑ<sub>ασκ</sub> (23). Επίσης, στη μελέτη των *Sato και συν.* (2017) (24) οι ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF παρουσίαζαν υψηλότερο επιπολασμό της ΠΑ<sub>ασκ</sub> σε σχέση με τους HF<sub>r</sub>EF ή HF<sub>mr</sub>EF· μια μειοψηφία, 2.5% των



ασθενών με ΗFrEF εμφάνισαν  $PA_{ασκ}$  και ακόμη, φάνηκε η αξία της  $PA_{ασκ}$  ως προγνωστικός δείκτης για δυσμενή καρδιακά συμβάματα μόνο στους ασθενείς με ΗFrEF.

#### 4.4. Παθοφυσιολογία

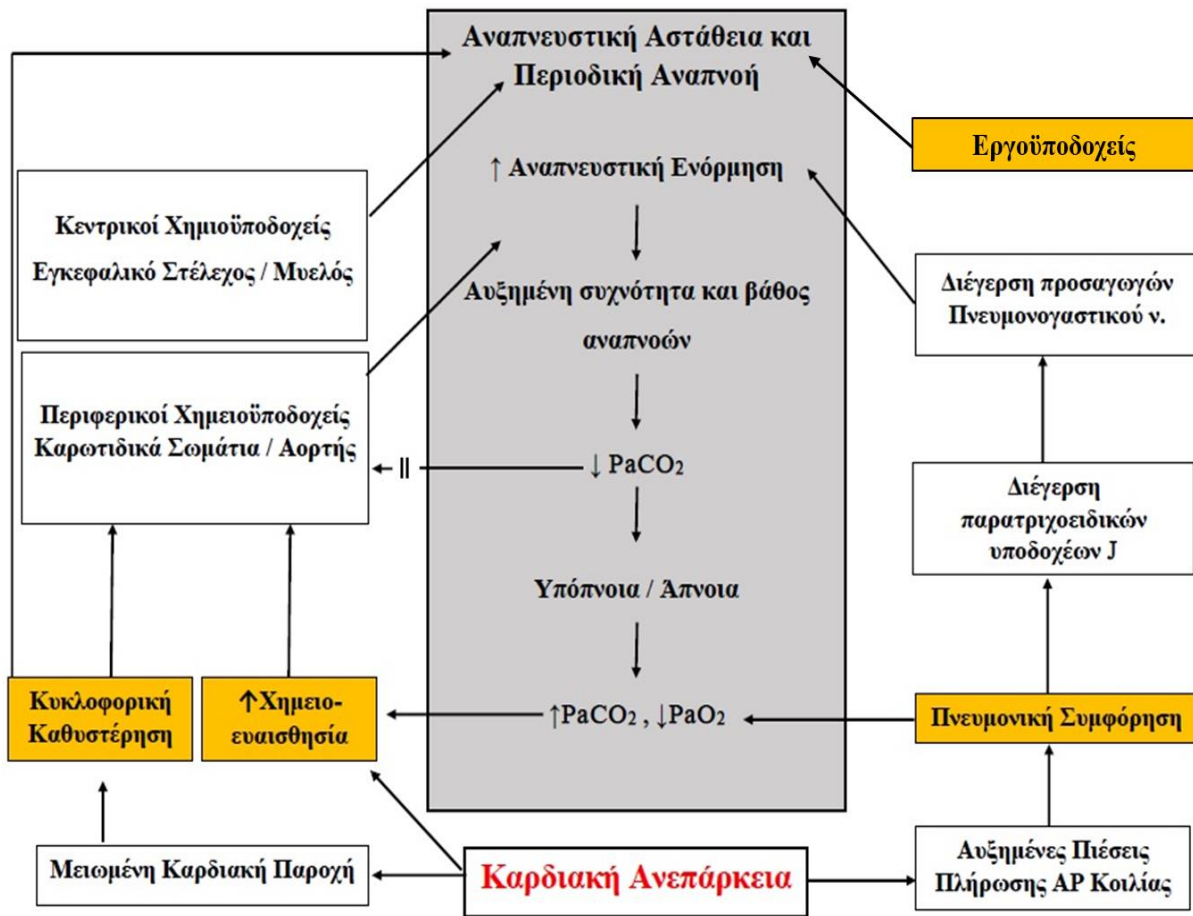
Στη ΧΚΑ, οι ασθενείς παρουσιάζουν πνευμονική συμφόρηση και διάμεσο οίδημα του πνευμονικού παρεγχύματος, λόγω αύξησης της πίεσης στα πνευμονικά τριχοειδή και διίδρωσης υγρού στο διάμεσο χώρο. Το διάμεσο αυτό οίδημα προκαλεί διέγερση των παρατριχοειδικών υποδοχέων J και διέγερση των αναπνευστικών κέντρων. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν επίσης ελαττωμένη ενδοτικότητα των πνευμόνων, λόγω της συμφόρησης ή της συνυπάρχουσας ίνωσης, και περιοριστικό σύνδρομο, με αποτέλεσμα την αύξηση του έργου του διαφράγματος και το αυξημένο έργο ανά αναπνοή. Η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται, επιπροσθέτως, από αυξημένη ευαισθησία των κεντρικών χημειούποδοχέων στην υπεραεμία, από αυξημένη έκκριση κυτταροκινών και αυξημένη διέγερση των περιφερικών (μυϊκών) εργούποδοχέων, που όλα μαζί πιθανά δρουν διεγερτικά στα αναπνευστικά κέντρα. Όλα τα παραπάνω έχουν σαν συνέπεια την αύξηση της αναπνευστικής ενόρμησης, δηλαδή της ανάγκης για αερισμό, που με τη σειρά της αυξάνει τον αερισμό (υπέρπνοια) και οδηγεί τον οργανισμό σε υποκαπνία. Η τελευταία οδηγεί σε υποαερισμό μέχρι να αυξηθεί η  $PaCO_2$ , οπότε ο υπεραερισμός επαναλαμβάνεται με συνέπεια να προκύπτει φαινόμενο περιοδικής αναπνοής.

Συνοπτικά, οι παθογενετικοί μηχανισμοί της  $PA_{ασκ}$  είναι:

- (1) κυκλοφορική καθυστέρηση (που ορίζεται ως αυξημένος χρόνος κυκλοφορίας από τον πνεύμονα στον εγκέφαλο και τους χημειούποδοχείς εξαιτίας του μειωμένου καρδιακού δείκτη που οδηγεί σε καθυστέρηση της μεταφοράς πληροφοριών,

- (2) αυξημένος ουδός ελέγχου (αυξημένη ευαισθησία κεντρικών και περιφερικών χημειούποδοχέων στις μερικές πιέσεις του αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα ( $\text{PaCO}_2$ ) και του αρτηριακού οξυγόνου ( $\text{PaO}_2$ ),
- (3) πνευμονική συμφόρηση ή
- (4) μείωση της απόσβεσης του συστήματος (βλάβη των μηχανούποδοχέων ή αλλιώς εργούποδοχέων) (σχήμα 2) (4, 19).

Στη βιβλιογραφία παρατίθεται επίσης η παθοφυσιολογική σημασία των χαρακτηριστικών της  $\text{P}A_{\text{ασκ}}$  στη ΧΚΑ και συγκεκριμένα του μήκους και του πλάτους. Το μήκος μιας αναπνευστικής διακύμανσης εκφράζει το χρόνο κυκλοφορίας και συνεπώς αντανακλά στην κυκλοφορική καθυστέρηση στους ασθενείς με ΧΚΑ (25). Το πλάτος αντικατοπτρίζει τις συνολικές διαταραχές στον έλεγχο του αερισμού που επηρεάζονται όχι μόνο από το χρόνο κυκλοφορίας, αλλά και από την πνευμονική συμφόρηση, το βαθμό χημειοευαισθησίας και την ένταση του μηχανοαντακλαστικού (19, 26).



**Σχήμα 2.** Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιοδικής αναπνοής στην καρδιακή ανεπάρκεια (τροποποιημένο από Dhakal B.P., et al., (4))

$PaCO_2$ : μερική αρτηριακή πίεση του οξυγόνου,  $PaO_2$ : μερική αρτηριακή πίεση του διοξειδίου του άνθρακα, ↑ : αύξηση, ↓: μείωση, AP: αριστερή, ν.: νεύρο

#### 4.5. Κλινική – Προγνωστική σημασία

Η εμφάνιση  $PA_{ασκ}$  σχετίζεται με αυξημένη βαρύτητα ΧΚΑ, η οποία εκτιμάται με συγκεκριμένους δείκτες όπως την υψηλότερη λειτουργική κατάσταση κατά κλίμακα NYHA, τη χαμηλότερη  $VO_{2peak}$ , την υψηλότερη κλίση  $VE/VCO_2$  και το χαμηλότερο  $P_{ETCO_2}$  (19, 27). Εκτός όμως από την εμφάνιση της  $PA$  στη ΧΚΑ, οι Guazzi και συν. (2016) έδειξαν ότι το φαινόμενο της  $PA_{ασκ}$  εμφανίζεται σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και επίσης βρέθηκε ότι αυτός ο δείκτης υποδηλώνει χειρότερο προφίλ παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα ακόμη και σε ασθενείς που δεν παρουσίαζαν κλινικές εκδηλώσεις ΚΑ (5).

Η  $PA_{ασκ}$  μαζί με τους δείκτες  $VO_{2peak}$  και κλίση  $VE/VCO_2$  καθορίζουν την πρόγνωση στους ασθενείς με HFrEF (19). Επίσης, πρόσφατα έχει αποδειχτεί ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ολικής θνησιμότητας και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με HFrEF και HFpEF (28). Ειδικότερα, σε μια μελέτη των Ingle και συν. (2009) φάνηκε ότι ο εν λόγω δείκτης είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας από τους δείκτες  $VO_{2peak}$ , κλίση  $VE/VCO_2$ , ΚΕ, ηλικία και 6-λεπτη δοκιμασία βάρδισης (29). Επίσης, σε πρόσφατη έρευνα των Ronail και συν. (2019) (30) βρέθηκε ότι έχει παρόμοιο επιπολασμό και προβλέπει δυσμενείς εκβάσεις στους ασθενείς με HFmrEF και HFpEF.

Επομένως, δεδομένου ότι η εμφάνιση  $PA_{ασκ}$  είναι σημαντικός δείκτης που εκτιμά τη βαρύτητα και την πρόγνωση όχι μόνο των ασθενών με HFrEF αλλά και των δύσκολων στη διάγνωση πληθυσμών με HFmrEF και HFpEF και επίσης εντοπίζεται και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, είναι αντικείμενο της παρούσας μελέτης, η συσχέτιση της  $PA_{ασκ}$  και των εργαστηριακών δεικτών που την ορίζουν στους διαφορετικής βαρύτητας φαινότυπους ΚΑ.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1. Υπόθεση

Οι ασθενείς με ΧΚΑ ταξινομούνται με βάση το ΚΕ σε ΗFrEF, HFmrEF και HFpEF, διαφέρουν ως προς τα υποκείμενα αίτια της ΚΑ, τα δημογραφικά στοιχεία, τις συννοσηρότητες, την ανταπόκριση στις θεραπείες και χαρακτηρίζονται από μειωμένη λειτουργική ικανότητα. Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης μέσω μεταβολικών και καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων εκτιμά την ικανότητα για άσκηση, τη βαρύτητα και την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Στο σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας η αρχική μυοκαρδιακή βλάβη επιφέρει πλήθος αιμοδυναμικών, ανοσολογικών, νευροορμονικών μεταβολών, καθώς και μεταβολών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα τη διαταραχή του ελέγχου του αερισμού και την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής.

Η περιοδική αναπνοή εμφανίζεται στην άσκηση (ΠΑ<sub>ασκ</sub>) σε ασθενείς με ΧΚΑ με μειωμένο (ΗFrEF) ή διατηρημένο (HFpEF) κλάσμα εξώθησης, σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και προσδιορίζεται και αυτή μέσω της ΚΑΔΚ. Πρόσφατα εντοπίστηκε και σε ασθενείς με HFmrEF. Ο προσδιορισμός του φαινομένου της περιοδικής αναπνοής γίνεται με βάση την ύπαρξή του και στην ποσοτικοποίηση των επιμέρους χαρακτηριστικών της κατά τη φάση άσκησης της ΚΑΔΚ.

Υποθέσαμε ότι οι ασθενείς με ΗFrEF, HFmrEF και HFpEF που εμφανίζουν ΠΑ<sub>ασκ</sub> παρουσιάζουν διαφορές στα χαρακτηριστικά της ΠΑ<sub>ασκ</sub>, αλλά και στους δείκτες λειτουργικής ικανότητας και βαρύτητας της ΧΚΑ όπως αυτοί εκτιμώνται μέσω της ΚΑΔΚ.

## 2. Σκοπός

Να μελετηθεί το φαινόμενο της ΠΑ<sub>ασκ</sub> στους ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF, HF<sub>p</sub>EF. Πιο συγκεκριμένα:

- Να μελετηθεί ο επιπολασμός της ΠΑ<sub>ασκ</sub> στους ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF και HF<sub>p</sub>EF.
- Να συγκριθούν οι ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF, HF<sub>p</sub>EF και ΠΑ<sub>ασκ</sub> ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά τους.
- Να διερευνηθεί η σχέση των ασθενών HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF και HF<sub>p</sub>EF που παρουσιάζουν ΠΑ<sub>ασκ</sub> με δείκτες λειτουργικής ικανότητας και βαρύτητας ΧΚΑ όπως αυτοί προσδιορίζονται μέσω της ΚΑΔΚ.
- Να μελετηθεί η σχέση των χαρακτηριστικών της ΠΑ<sub>ασκ</sub> με τη βαρύτητα της ΧΚΑ.
- Να μελετηθούν οι διαφορές των χαρακτηριστικών της ΠΑ<sub>ασκ</sub> στους HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF και HF<sub>p</sub>EF.

### 3. Υλικό και Μεθοδολογία

#### 3.1. Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν 427 διαδοχικοί ασθενείς με ΧΚΑ (355 άνδρες / 72 γυναίκες) οι οποίοι προέρχονταν από το τακτικό Ιατρείο Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας της Γ΄ Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε συγκεκριμένο διαγνωστικό έλεγχο (ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας 12 απαγωγών, μέτρηση BNP και άλλες αιματολογικές εξετάσεις, υπερηχογράφημα καρδιάς και περαιτέρω εξειδικευμένο έλεγχο κατά περίπτωση) και ήταν υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, κλινικά σταθεροί τουλάχιστον για 2 μήνες.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Κλινικής Εργοσπιρομετρίας, Άσκησης και Αποκατάστασης του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» κατόπιν έγκρισης από την επιστημονική επιτροπή βιοηθικής του. Η μελέτη ήταν σύμφωνη με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και όλοι οι συμμετέχοντες σε αυτήν έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους.

Τα **Κριτήρια αποκλεισμού** των ασθενών από τη μελέτη ήταν η απόφραξη των αεραγωγών (σπιρομέτρηση με  $FEV1/FVC \leq 0.70$ ) και οποιαδήποτε αντένδειξη για διενέργεια ΚΑΔΚ σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικάνικης Εταιρείας Θώρακα, όπως πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, ενεργός ισχαιμία, σοβαρή βαλβιδική νόσος, αναπνευστική ανεπάρκεια, βαριά νευρομυϊκά ή ορθοπεδικά νοσήματα, συμπτωματική αποφρακτική αρτηριοπάθεια κάτω άκρων (31).



### 3.2. Σχεδιασμός μελέτης

Οι ασθενείς με ΧΚΑ προσέχονταν στο Εργαστήριο Κλινικής Εργοσπιρομετρίας όπου μετά τη λήψη του ιατρικού ιστορικού τους υποβάλλονταν σε λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής (σπιρομέτρηση) σε ηρεμία, μετέπειτα σε ΚΑΔΚ και στη συνέχεια εφαρμόζονταν τα κριτήρια προσδιορισμού της ΠΑ<sub>ασκ</sub> όπως περιγράφονται παρακάτω. Τέλος οι ασθενείς με ΧΚΑ και ΠΑ<sub>ασκ</sub> ταξινομήθηκαν σε ομάδες ανάλογα με το ΚΕ.

#### Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής

Η σπιρομέτρηση γινόταν με το σύστημα πνευμονικών και μεταβολικών μετρήσεων Vmax 229 της Sensormedics, Yorba Linda, CA. Μετρήθηκαν ο δυναμικά εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in One Second), η δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC: Forced Vital Capacity) (σε απόλυτες τιμές και επί τοις εκατό % της προβλεπόμενης) και ο λόγος FEV<sub>1</sub>/FVC. Πριν τη διενέργεια της σπιρομέτρησης, το σύστημα βαθμονομούταν με τη δίοδο όγκου αέρα από τον πνευμοταχογράφο με τη χρήση σύριγγας σταθερού όγκου 3 λίτρων. Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε τουλάχιστον τρεις επιτυχώς ολοκληρωμένες σπιρομετρήσεις και χρησιμοποιείτο η καλύτερη από τις 3 καμπύλες μεγίστων ροών (32).

#### Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Η διενέργεια της ΚΑΔΚ γινόταν τουλάχιστον τρεις ώρες μετά τη λήψη του τελευταίου γεύματος. Για την πραγματοποίηση της δοκιμασίας κόπωσης χρησιμοποιούνταν είτε ηλεκτρομαγνητικό κυκλοεργόμετρο (Ergoline 800; Sensor Medics, Anaheim, California, USA) με πρωτόκολλα άσκησης συνεχούς σταδιακής αύξησης έργου (ramp) (2), είτε κυλιόμενος τάπητας (Marquette T-2000, GE Medical Systems; Milwaukee, WI, USA), με πρωτόκολλα Bruce ή Naughton (2), ή τροποποιημένα πρωτόκολλα αυτών ανάλογα με τη φυσική δραστηριότητα του

εξεταζόμενου. Στόχος ήταν η άσκηση να διαρκεί 8 έως 12 λεπτά, ώστε ο εξεταζόμενος να επιτυγχάνει μέγιστη ΚΑΔΚ και να εκτιμάται ο αναερόβιος ουδός μεταβολισμού και η κατανάλωση οξυγόνου στο μέγιστο της άσκησης ( $VO_{2peak}$ ).

Κατά τη διάρκεια της ΚΑΔΚ οι ασθενείς παρακολουθούνταν με συνεχές ηλεκτροκαρδιογράφημα (καταγραφή ανά λεπτό). Επίσης, γινόταν μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο (πριν, κάθε 2 λεπτά κατά τη διάρκεια της κόπωσης και στην φάση ανάκαμψης) και του κορεσμού οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης με ένα παλμικό οξύμετρο που συνδεόταν στο δείκτη του αριστερού χεριού του ασθενή.

Η δοκιμασία ολοκληρωνόταν όταν ο ασθενής δεν μπορούσε να ασκηθεί άλλο, λόγω δύσπνοιας ή μυϊκής κόπωσης, ενώ τα κριτήρια διακοπής της κόπωσης ήταν τα εξής: αίσθημα ζάλης, προκάρδιο άλγος, σοβαρή αρρυθμία, σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης ( $>20$  mmHg), υπερβολική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (συστολική πίεση  $>250$  mmHg ή διαστολική πίεση  $>115$  mmHg) και τεχνική αδυναμία παρακολούθησης του ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Οι μετρήσεις των παραμέτρων καταγράφονταν πριν την έναρξη της κόπωσης σε ηρεμία για χρονικό διάστημα 2 λεπτών, για 3 λεπτά κατά τη διάρκεια άσκησης χωρίς επιβάρυνση έργου (όπου χρησιμοποιήθηκε κυκλοεργόμετρο με σκοπό την εξοικείωση των ασθενών), στη διάρκεια της άσκησης και στη φάση της ανάκαμψης διάρκειας έως 5 λεπτά.

Στις ΚΑΔΚ που χρησιμοποιούνταν πρωτόκολλα άσκησης επί κυκλοεργόμετρου, ο ρυθμός αύξησης του έργου κάθε λεπτό για κάθε ασθενή υπολογιζόταν σύμφωνα με την εξίσωση των Hansen και συν. (33) που περιλαμβάνει το φύλο, την ηλικία και το βάρος. Οι εξεταζόμενοι έπρεπε να διατηρούν συχνότητα περιστροφής των πεταλιών, 60-65 περιστροφές/min. Ως μέγιστο έργο ( $W_{max}$ ) ορίστηκε το υψηλότερο έργο που

επιτεύχθηκε και διατηρήθηκε για 30 sec, με συχνότητα περιστροφής των πεντάλ του ποδηλάτου μεγαλύτερη από 50 περιστροφές/min (13).

Μέσω της ΚΑΔΚ μετρήθηκε η  $VO_{2max}$  ή αλλιώς  $VO_{2peak}$  της οποίας η προβλεπόμενη τιμή υπολογίσθηκε με την εξίσωση των Hansen και συν. (1984) (33). Η  $VO_{2AT}$  ή **AT:anaerobic threshold** προσδιορίστηκε με τη χρήση με το συνδυασμό τριών μεθόδων: τη μέθοδο «V-slope» η οποία προσδιορίζει τη  $VO_{2AT}$  από το σημείο τομής των κλίσεων των ευθειών  $VCO_2-VO_2$  και τα διαγράμματα των αναπνευστικών ισοδυνάμων ( $V_E/VO_2$  και  $V_E/VCO_2$ ) και των τελοεκπνευστικών μερικών πιέσεων ( $P_{ET}O_2$  και  $P_{ET}CO_2$ ) ως προς το χρόνο, το έργο, ή τη  $VO_2$  γνωστών ως **διπλά κριτήρια για τον καθορισμό της  $VO_{2AT}$**  (2). Τέλος, υπολογίστηκαν οι δείκτες  **$VE/VCO_2$  slope, HRR1,  $VO_2/t$  slope,  $P_{ET}CO_2$**  στο μέγιστο της άσκησης και στο αναερόβιο κατώφλι,  **$VE_{max}$ ,  $RR_{max}$**  και η  **$PA_{ασκ}$**  με τα ειδικά χαρακτηριστικά της που αναλύεται στη συνέχεια.

### Προσδιορισμός $PA_{ασκ}$ και ποσοτικοποίηση των χαρακτηριστικών της

Στη συγκεκριμένη μελέτη τα δεδομένα του  $V_E$  της ΚΑΔΚ τα οποία ελήφθησαν αναπνοή προς αναπνοή υπολογίστηκαν σε μέσους όρους 10 sec ώστε να αποφευχθούν παράσιτα από το σήμα που καταγράφεται (13). Τα κριτήρια προσδιορισμού της  $PA_{ασκ}$  που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: περιοδικές αναπνευστικές διακυμάνσεις διάρκειας  $\geq 60\%$  της διάρκειας της άσκησης, πλάτους  $\geq 15\%$  του μέσου πλάτους των περιοδικών διακυμάνσεων ηρεμίας (13).

Ως χαρακτηριστικά της  $PA_{ασκ}$  ορίστηκαν:

- η **διάρκεια ( $\delta$ , %)** η οποία υπολογίστηκε ως το ποσοστό της μέσης διάρκειας των μηκών των αναπνευστικών διακυμάνσεων κατά τη διάρκεια της άσκησης (34).
- το **πλάτος**, εκφρασμένο με δυο επιμέρους δείκτες, δηλαδή ως **μέσο πλάτος ( $h$ , L/min)** όλων των περιοδικών αναπνευστικών διακυμάνσεων ή ως

ποσοστό του μέσου πλάτους ( $h\%$ , %) των περιοδικών αναπνευστικών διακυμάνσεων που ορίζεται ως: [ $h\% = (\text{μέσο πλάτος } (h) / \text{κατά λεπτό αερισμό στο μέγιστο της άσκησης } (VE_{max})) \times 100$ ] και

- το μήκος ( $\lambda$ , sec), που εκφράζει το μέσο μήκος των περιοδικών αναπνευστικών διακυμάνσεων.

Όλα τα δεδομένα της ΠΑ<sub>ασκ</sub> υπολογίστηκαν με τη χρήση συγκεκριμένου υπολογιστικού φύλλου excel που δημιουργήθηκε για τη συγκεκριμένη μελέτη.

### Ταξινόμηση ασθενών

Μετά την διενέργεια όλων των δοκιμασιών που περιγράφησαν παραπάνω οι ασθενείς με ΧΚΑ ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες με βάση το ΚΕ: στους HF<sub>r</sub>EF (ΚΕ <40%), στους HF<sub>mr</sub>EF (ΚΕ=40-49%) και στους HF<sub>p</sub>EF (ΚΕ ≥50%) (1) προκειμένου να εξυπηρετηθούν οι σκοποί της μελέτης.

### 3.3. Στατιστική ανάλυση

Ανάλυση ισχύος έγινε με το  $G^*$  Power, έκδοση 3.1.0. Δεδομένου ότι ο επιπολασμός της ΠΑ<sub>ασκ</sub> είναι συγκριτικά μεγαλύτερος σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF) σε σχέση με αυτούς με λιγότερο επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>mr</sub>EF και HF<sub>p</sub>EF) (24) η εκτίμηση του δείγματος έγινε θεωρώντας 2 ομάδες (κλάσμα εξώθησης 40 % ή παραπάνω προς κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40%). Με βάση την παραδοχή αυτή χρειαζόμαστε 52 ασθενείς με HF<sub>mr</sub>EF και HF<sub>p</sub>EF που εμφανίζουν ΠΑ<sub>ασκ</sub> για να έχουμε μια μέτρια διαφορά (διπλά τυφλή) της τάξης του 0.3 σε σχέση με τους ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF έτσι ώστε ταυτόχρονα να εξασφαλίζεται 90% στατιστική δύναμη σε επίπεδο σημαντικότητας του 5%. Επειδή τα τρέχοντα επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν επιπολασμό της ΠΑ<sub>ασκ</sub> στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια της τάξης του 50% (25, 35), ενώ στην κατηγορία των ασθενών με HF<sub>r</sub>EF ο επιπολασμός της ΠΑ<sub>ασκ</sub> είναι περίπου 3 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους ασθενείς με λιγότερο επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (24), χρειάζεται να μελετήσουμε συνολικά 416 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για την κανονικότητα της κατανομής με τις δοκιμασίες Kolmogorov - Smirnov και Shapiro - Wilk. Η στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς μεταξύ των μέσων και διάμεσων τιμών συνεχών μεταβλητών των διαφορετικών ομάδων υπολογίστηκε με τη δοκιμασία Student's  $t$  για ανεξάρτητα δείγματα ή δοκιμασία Mann-Whitney ανάλογα με την κανονικότητα των κατανομών. Η δοκιμασία  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της στατιστικής σημαντικότητας της διαφοράς μεταξύ των τιμών κατηγορικών παραμέτρων. Προκειμένου να επιτευχθούν οι συγκρίσεις μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ανάλυσης διασποράς για επαναλαμβανόμενες μεταβλητές (ANOVA) αφού ελέγχθηκε η ομοιογένεια των μεταβλητών για τη κανονικότητα της κατανομής με τη δοκιμασία Levene και εφαρμόστηκε η post-hoc ανάλυση κατά Bonferroni για τον προσδιορισμό των διαφορών μεταξύ των επιμέρους

συγκρίσεων. Αντίστοιχα για τη σύγκριση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με μη κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kruskal Wallis. Όλες οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση (SD: standard deviation), αλλά και ως διάμεσος τιμή (25<sup>ο</sup> -75<sup>ο</sup> εκατοστημόριο) και οι κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητα ή ποσοστό.

Χρησιμοποιήθηκε μοντέλο γραμμικής πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης σύμφωνα με το οποίο στο σύνολο των ασθενών με περιοδική αναπνοή εξετάστηκε εάν τα μεγέθη  $\delta$ ,  $\lambda$ ,  $h$ ,  $h\%$  καθορίζονται ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας όπως αυτή ορίζεται από το κλάσμα εξώθησης και τη λειτουργική ικανότητα κατά NYHA μετά από διόρθωση για παράγοντες σύγχυσης (ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος και αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας).

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν το  $p < 0.05$ . Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν από το στατιστικό πακέτο IBM SPSS, έκδοση 25.0.

## 4. Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 427 ασθενών που περιελήφθησαν στη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατά την ένταξή τους στη μελέτη

<b>Ασθενείς, n</b>	427
<b>Ηλικία, έτη<sup>a</sup></b>	54±13
<b>Φύλο (Άνδρες/Γυναίκες)</b>	355/72
<b>BMI, kg/m<sup>2a</sup></b>	27.6±4.9
<b>ΝΥΗΑ κλάση (I/II/III/IV)</b>	118/188/98/23
<b>LVEF, %<sup>a</sup></b>	33±11
<b>VO<sub>2peak</sub>, ml/kg/min<sup>a</sup></b>	17.8±6.7
<b>Προβλεπόμενη VO<sub>2peak</sub>, %<sup>a</sup></b>	61±20
<b>Αιτιολογία ΧΚΑ / Καρδιομυοπάθεια</b>	
Διατατική	233
Ισχαιμική	167
Βαλβιδική	16
Άλλη	11
<b>Φαρμακευτική αγωγή, n (%)</b>	
ΑΜΕΑ	298 (79)
Β-αποκλειστές	269 (72)
Διουρητικά	325 (87)
Σπιρονολακτόνη	224 (60)
Δακτυλίτιδα	144 (38)
Νιτρώδη	48 (13)
Αμιοδαρόνη	193 (52)
ΑΤΙΙ	34 (9)
Στατίνες	93 (25)
Αντιπηκτικά	99 (26)
Αντιαιμοπεταλιακά	132 (35)
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	48 (13)

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

BMI: δείκτης μάζας σώματος, ΝΥΗΑ: ταξινόμηση ασθενών κατά New York Heart Association, LVEF: κλάσμα εξωθήσεως της αριστερά κοιλίας, VO<sub>2peak</sub>: μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, ΑΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ΑΤΙΙ: ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης

II

#### 4.1. Ταξινόμηση ασθενών με ΧΚΑ σε ομάδες ως προς το ΚΕ

Το σύνολο των 427 διαδοχικών ασθενών με ΧΚΑ ταξινομήθηκε σε 3 ομάδες ανάλογα με το ΚΕ: ΗFrEF (<40%), ΗFmrEF (40-49%) και ΗFrEF ( $\geq$ 50%).

Οι ΗFrEF ήταν 318 (75% ΧΚΑ), εκ των οποίων ΠΑ<sub>ασκ</sub> εμφάνισαν οι 179 (56% ΗFrEF), ενώ δεν εμφάνισαν ΠΑ<sub>ασκ</sub> οι 139 (44% ΗFrEF).

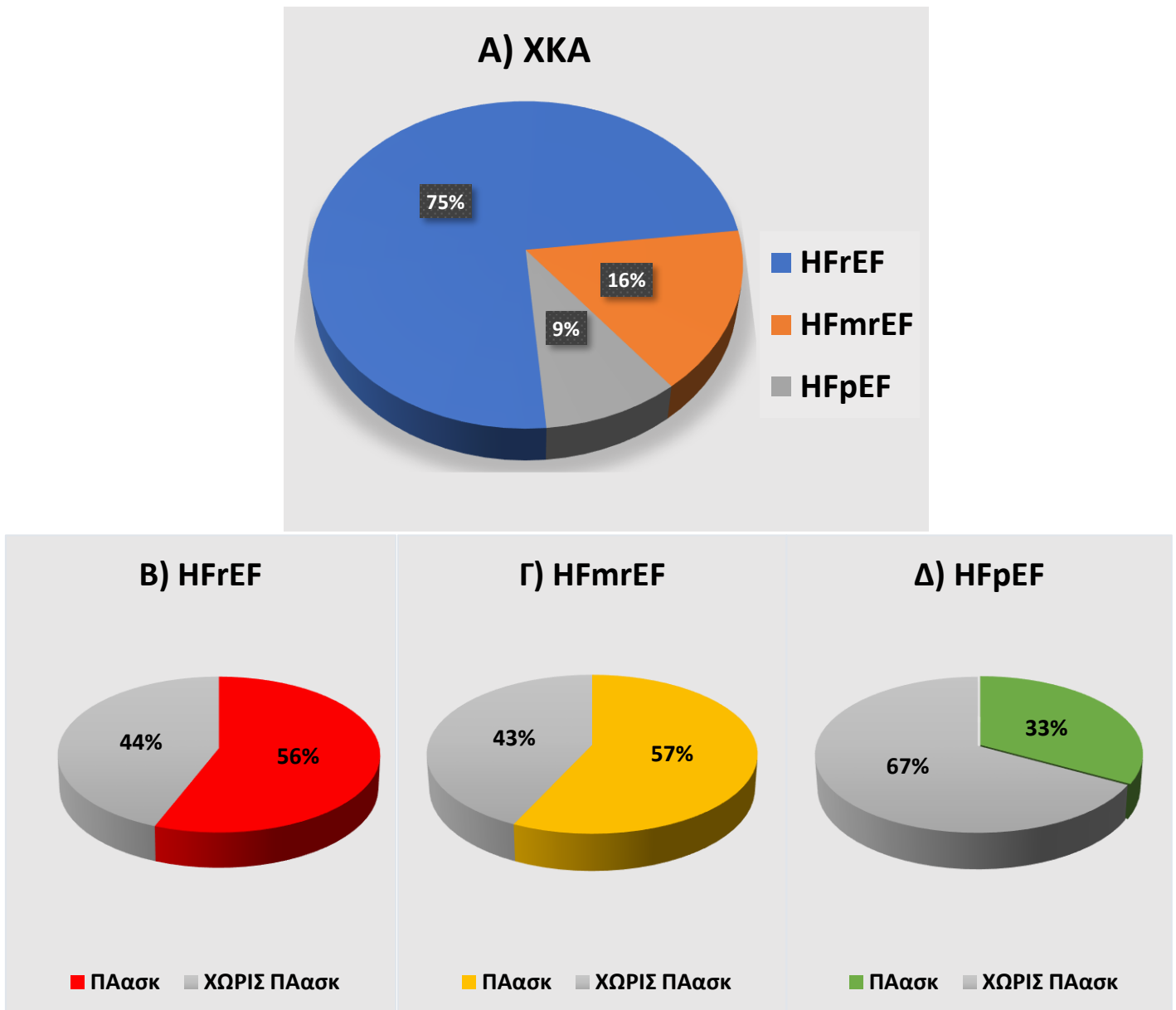
Οι ΗFmrEF ήταν 69 (16% ΧΚΑ), εκ των οποίων ΠΑ<sub>ασκ</sub> παρουσίασαν οι 39 (57% ΗFmrEF), ενώ δεν παρουσίασαν ΠΑ<sub>ασκ</sub> οι 30 (43% ΗFmrEF).

Οι ΗFrEF ήταν 40 (9% ΧΚΑ), εκ των οποίων ΠΑ<sub>ασκ</sub> είχαν οι 13 (33% ΗFrEF), ενώ δεν είχαν ΠΑ<sub>ασκ</sub> οι 27 (67% ΗFrEF).

Οι 3 ομάδες διέφεραν συνολικά μεταξύ τους ως προς τη συχνότητα και το ποσοστό εμφάνισης ΠΑ<sub>ασκ</sub> ( $p=0.02$ ). Πιο αναλυτικά, οι ΗFrEF και ΗFmrEF δε διέφεραν ως προς τον επιπολασμό της ΠΑ<sub>ασκ</sub> ( $p=0.97$ ), ενώ παρουσίασαν μεγαλύτερο επιπολασμό ΠΑ<sub>ασκ</sub> σε σύγκριση με τους ΗFrEF (ΗFrEF vs ΗFrEF,  $p=0.004$ , ΗFmrEF vs ΗFrEF,  $p=0.016$ ).

Τα ανωτέρω αποτελέσματα φαίνονται στο σχήμα 3.





**Σχήμα 3.** Κυκλικά διαγράμματα Α) κατανομής των ασθενών με ΧΚΑ σε ομάδες ανάλογα με το ΚΕ, και Β), Γ), Δ) κατανομών εμφάνισης ΠΑ<sub>ασκ</sub> στους HFrEF, HFmrEF και HFpEF

ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ΠΑ<sub>ασκ</sub>: περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση, ΚΕ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, HFrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, HFmrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεση τιμή κλάσμα εξώθησης, HFpEF: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

## 4.2. Σύγκριση ομάδων HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>mr</sub>EF και HF<sub>p</sub>EF με ΠΑ<sub>ασκ</sub> στα βασικά χαρακτηριστικά τους

Τα αποτελέσματα από τη σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών των ομάδων που χωρίστηκαν ανάλογα με το ΚΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ( $p \geq 0.05$ ) ανάμεσα στους ασθενείς της μελέτης με HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>mr</sub>EF και HF<sub>p</sub>EF όσον αφορά στην ηλικία, το φύλο, το BMI, το NYHA, την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και τη φαρμακευτική αγωγή εκτός από τη λήψη β-αποκλειστών ( $p < 0.05$ ).

Οι τρεις ομάδες διέφεραν στη λήψη β- αποκλειστών ( $p = 0.02$ ) και στην εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής ( $p = 0.04$ ). Συγκεκριμένα, περισσότεροι HF<sub>mr</sub>EF (78%) λάμβαναν β-αποκλειστές και εμφάνισαν κοιλιακή μαρμαρυγή (32%) σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Ενδιάμεση χρήση β- αποκλειστών (69%) παρουσίασαν οι HF<sub>r</sub>EF και ενδιάμεσο επιπολασμό κοιλιακής μαρμαρυγής (22%) σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες. Τέλος, μικρότερη λήψη β- αποκλειστών (60%) και μικρότερο επιπολασμό κοιλιακής μαρμαρυγής (20%) εμφάνισαν οι HF<sub>p</sub>EF σε σχέση με τους HF<sub>r</sub>EF και HF<sub>mr</sub>EF.

**Πίνακας 2.** Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ομάδων HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF και HF<sub>p</sub>EF με ΠΑ<sub>ασκ</sub>

Ομάδες N (%)	HF <sub>r</sub> EF 179 (56)	HF <sub>m</sub> rEF 39 (57)	HF <sub>p</sub> EF 13 (33)	p
<b>Ηλικία, έτη<sup>a</sup></b>	56±12	52±14	49±19	0.13
<b>Φύλο, n (%)</b>				0.28
<i>Ανδρες</i>	152(85)	31 (80)	9 (69)	
<i>Γυναίκες</i>	27 (15)	8 (20)	4 (31)	
<b>BMI, kg/m<sup>2a</sup></b>	27.4±4.9	27.7±4.9	27.0±6.4	0.11
<b>ΝΥΗΑ κλάση, n (%)</b>				0.05
<i>I</i>	40 (22)	17 (44)	6 (46)	
<i>II</i>	76 (42)	14 (65)	6 (46)	
<i>III</i>	51 (29)	8 (21)	1 (8)	
<i>IV</i>	12 (7)	0 (0)	0 (0)	
<b>Αιτιολογία ΧΚΑ, n (%)</b>				
<b>Καρδιομυοπάθεια</b>				0.40
<i>Διατατική</i>	96 (53)	26 (67)	9 (69)	
<i>Ισχαμική</i>	71 (40)	11 (28)	3 (23)	
<i>Βαλβιδική</i>	7 (4)	2 (5)	0 (0)	
<i>Άλλη</i>	5 (3)	0 (0)	1 (8)	
<b>Υπέρταση, n (%)</b>	48 (31)	10 (27)	2 (20)	0.42
<b>Κολπική μαρμαρυγή, n (%)</b>	34 (22)	12 (32)	2 (20)	0.04
<b>Σακχαρώδης διαβήτης, n (%)</b>	30 (19)	7 (19)	2 (20)	0.54
<b>Φαρμακευτική αγωγή, n (%)</b>				
<i>ΑΜΕΑ</i>	124(81)	31 (84)	8 (80)	0.77
<i>Β-αποκλειστές</i>	107 (69)	29(78)	6 (60)	0.02
<i>Διουρητικά</i>	141 (92)	26 (70)	8 (80)	0.11
<i>Σπυρονολακτόνη</i>	99 (64)	21 (57)	6 (60)	0.89
<i>Δακτυλίτιδα</i>	62 (40)	17 (46)	3 (30)	0.36
<i>Νιτρώδη</i>	19 (12)	5 (14)	10 (10)	0.59
<i>Αμιοδαρόνη</i>	82 (53)	16 (43)	3 (30)	0.26
<i>ΑΤΙΙ</i>	12 (8)	6 (16)	1 (10)	0.28
<i>Στατίνες</i>	32 (21)	14 (38)	2 (20)	0.72
<i>Αντιπηκτικά</i>	34 (22)	12 (32)	2 (20)	0.48
<i>Αντιασπιροπινοειδή</i>	58 (38)	7 (19)	2 (20)	0.24
<i>Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου</i>	20 (13)	9 (24)	1 (10)	0.06

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

HF<sub>r</sub>EF: καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, HF<sub>m</sub>rEF: καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεση τιμή κλάσμα εξώθησης, HF<sub>p</sub>EF: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ΠΑ<sub>ασκ</sub>: περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση, BMI: δείκτης μάζας σώματος, ΝΥΗΑ: ταξινόμηση ασθενών κατά New York Heart Association, ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ΑΤΙΙ: ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ

### 4.3. Σύγκριση ομάδων HFrEF, HFmrEF και HFpEF με ΠΑ<sub>ασκ</sub> ως προς τη λειτουργική ικανότητα και τη βαρύτητα της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Τα αποτελέσματα από τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων ΧΚΑ με βάση το ΚΕ ως προς τη λειτουργική ικανότητα και τη βαρύτητα της ΧΚΑ, όπως αυτή προκύπτει από παραμέτρους της ΚΑΔΚ παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Από τις συγκρίσεις που έγιναν προέκυψαν συνολικά διαφορές ανάμεσα στις ομάδες HFrEF, HFmrEF και HFpEF ( $p_{ANOVA} < 0.05$ ). Συγκεκριμένα, οι τρεις ομάδες παρουσίασαν διαφορές ( $p_{ANOVA} < 0.05$ ) ως προς τους δείκτες  $VO_{2peak}$ , % προβλεπόμενη  $VO_{2peak}$ ,  $VO_{2AT}$ ,  $VE/VCO_2$  slope και  $VO_2/t$  slope. Επίσης, έτειναν να διαφέρουν ως προς το  $VE_{max}$  ( $p_{ANOVA} = 0.09$ ). Δεν παρουσίασαν διαφορές ( $p_{ANOVA} > 0.05$ ) ως προς τα  $P_{ETCO_{2AT}}$ ,  $Peak P_{ETCO_2}$ ,  $RR_{max}$  και  $HRR1$ .

Από τη σύγκριση μεταξύ των επιμέρους ομάδων, η ομάδα HFmrEF εμφάνισε μεγαλύτερη % προβλεπόμενη  $VO_{2peak}$ ,  $VO_{2AT}$  και μικρότερη  $VE/VCO_2$  slope από την HFrEF ( $p < 0.05$ ), ενώ δε διέφερε από αυτή ως προς τις υπόλοιπες μεταβλητές που εξετάστηκαν ( $p > 0.05$ ). Οι HFpEF διέφεραν από τους HFrEF ( $p < 0.05$ ) εμφανίζοντας μεγαλύτερη % προβλεπόμενη  $VO_{2peak}$ ,  $VO_{2peak}$  και  $VO_2/t$  slope, όχι όμως ως προς τις υπόλοιπες παραμέτρους ΚΑΔΚ ( $p < 0.05$ ). Τέλος, οι ομάδες HFmrEF και HFpEF δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς τις εξεταζόμενες μεταβλητές λειτουργικής ικανότητας και βαρύτητας ΧΚΑ ( $p > 0.05$ ).

**Πίνακας 3.** Διαφορές ομάδων ΧΚΑ με ΠΑ<sub>ασκ</sub> ως προς παραμέτρους της ΚΑΔΚ

Ομάδες	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p (anova)
<b>Ασθενείς (n)</b>	179	39	13	
<b>VO<sub>2peak</sub> (ml/kg/min)</b>	16.8±6.3	19.2±6.1	23.3±9.9*	0.005
<b>VO<sub>2peak</sub>προβλεπόμενη(%)</b>	57±19	66±19*	69±14*	0.002
<b>VO<sub>2AT</sub> (ml/kg/min)</b>	11.0±4.6	14.0±5.2*	16.0±7.2	<0.001
<b>VE/VCO<sub>2</sub> slope</b>	35.0±7.6	32.0±7.9*	30.6±4.9	0.004
<b>VO<sub>2</sub>/t slope (L/min<sup>2</sup>)</b>	0.52±0.28	0.61±0.30	0.73±0.26*	0.007
<b>P<sub>ET</sub>CO<sub>2AT</sub> ( mmHg)</b>	34.8±6.2	35.6±4.2	37.3±4.4	0.27
<b>Peak P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	31.8±6.3	33.1±4.8	34.9±5.8	0.14
<b>VE<sub>max</sub> (L/min)</b>	58.5±19.1	65.2±19.4	64.3±20.8	0.09
<b>RR<sub>max</sub> (breaths/min)</b>	38±9	39±9	40±12	0.77
<b>HRR1 (beats/min)</b>	19±13	22±15	24±13	0.25

Οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερές αποκλίσεις

Οι τιμές p υπολογίστηκαν με την ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μεταβλητές (ANOVA)

\*Διαφορές ως προς την ομάδα HFrEF. Οι συγκρίσεις μεταξύ των επιμέρους ομάδων πραγματοποιήθηκαν με δοκιμασία Student's t (κανονική κατανομή) και δοκιμασία Mann-Whitney (μη κανονική κατανομή), ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το (p<0.05)

ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ΠΑ<sub>ασκ</sub>: περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση, ΚΑΔΚ: καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, HFrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, HFmrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεση τιμή κλάσμα εξώθησης, HFpEF: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, VO<sub>2peak</sub>: μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, VO<sub>2AT</sub>: αναερόβιος ουδός, VE/VCO<sub>2</sub> slope: κλίση αναπνευστικού ισοδυναμίου για το διοξείδιο του άνθρακα, VO<sub>2</sub>/t slope: η πρώτου βαθμού κλίση της VO<sub>2</sub> κατά το 1<sup>ο</sup> λεπτό της ανάκαμψης, AT: αναερόβιος ουδός, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>: μερική πίεση για το τελοεκπνευτικό διοξείδιο του άνθρακα, VE<sub>max</sub>: κατά λεπτό αερισμός στο μέγιστο της άσκησης, RR<sub>max</sub>: αναπνευστική συχνότητα στο μέγιστο της άσκησης, HRR1: ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας στο 1<sup>ο</sup> λεπτό της φάσης ανάκαμψης.

#### 4.4 Συσχέτιση χαρακτηριστικών $PA_{ασκ}$ με τη βαρύτητα ΧΚΑ

Στο σύνολο των ασθενών με  $PA_{ασκ}$  χρησιμοποιώντας μοντέλο γραμμικής πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης (Πίνακας 4) μετά από διόρθωση για ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος και αιτιολογία καρδιακής ανεπάρκειας, η μείωση του κλάσματος εξώθησης κατά 1 SD δεν συσχετιζόταν με στατιστικά σημαντικές μεταβολές του  $\delta$  και του  $h$ , αλλά συσχετιζόταν με αύξηση του  $\lambda$  και του  $h\%$  κατά 5 sec και 2.1% αντίστοιχα. Κατά ανάλογο τρόπο η αύξηση της λειτουργικής κατάταξης κατά NYHA, κατά 1 βαθμίδα συσχετιζόταν με αύξηση των  $\lambda$ ,  $h\%$  και  $h$  κατά 3.7 sec, 2.9% και 0.9 L/min αντίστοιχα, ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ  $\delta$  και κατάταξης κατά NYHA. (Πίνακας 4).

«Τα χαρακτηριστικά της περιοδικής αναπνοής ανάλογα με τη βαρύτητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια»

**Πίνακας 4.** Συσχέτιση των χαρακτηριστικών της ΠΑ<sub>ασκ</sub> με τη βαρύτητα ΧΚΑ, όπως εκτιμάται από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (προσαρμοσμένο για μεταβολή κατά 1 SD, z-scores) ή την λειτουργική κατάταξη κατά ΝΥΗΑ

Εξαρτημένες μεταβλητές	B (SD)	$\beta$	t	P	95% CI of B
Ανεξάρτητη μεταβλητή: LVEF z-scores					
$\delta$ , %	0.20 (0.78)	0.019	0.26	0.79	-1.33, 1.73
$\lambda$ , sec	-5.04 (1.20)	-0.28	-4.21	<0.001	-7.39, -2.68
$h_{\%}$ , %	-2.09 (0.67)	-0.20	-3.11	0.002	-3.40, -0.76
h (L/min)	-0.72 (0.32)	-0.15	-2.26	0.25	-1.35, -0.091
Ανεξάρτητη μεταβλητή: ΝΥΗΑ					
$\delta$ , %	0.44 (0.87)	0.04	0.51	0.61	-1.27, 2.15
$\lambda$ , sec	3.71 (1.37)	0.18	2.71	0.007	1.01, 6.39
$h_{\%}$ , %	2.91 (0.74)	0.26	3.93	<0.001	1.45, 4.37
h (L/min)	0.92 (0.36)	0.17	2.60	0.010	0.22, 1.62

Οι αναλύσεις παρουσιάζονται μετά από διόρθωση για παράγοντες σύγχυσης

ΠΑ<sub>ασκ</sub>: περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση, SD: standard deviation,  $\delta$ : διάρκεια ΠΑ<sub>ασκ</sub>,  $\lambda$ : μήκος ΠΑ<sub>ασκ</sub>,  $h_{\%}$ : πλάτος ΠΑ<sub>ασκ</sub>, h: πλάτος ΠΑ<sub>ασκ</sub>, LVEF: left ventricular ejection fraction (κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας), ΝΥΗΑ: ταξινόμηση ασθενών κατά New York Heart Association

#### 4.5. Σύγκριση ομάδων HFrEF, HFmrEF και HFpEF με ΠΑ<sub>ασκ</sub> ως προς τα χαρακτηριστικά της ΠΑ<sub>ασκ</sub>

Οι ομάδες ασθενών με HFrEF, HFmrEF και HFpEF που εμφάνισαν ΠΑ<sub>ασκ</sub> συγκρίθηκαν ως προς τα χαρακτηριστικά της ΠΑ<sub>ασκ</sub> και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Οι τρεις ομάδες διέφεραν συνολικά μεταξύ τους ( $p_{\text{ANOVA}} < 0.05$ ) ως προς τα χαρακτηριστικά μήκος ( $\lambda$ ) και πλάτος ( $h\%$ ) της ΠΑ<sub>ασκ</sub>, ενώ δεν παρουσίασαν διαφορές ως προς τα χαρακτηριστικά της διάρκειας ( $\delta$ ) και του πλάτους ( $h$ ) ( $p_{\text{ANOVA}} > 0.05$ ).

Όσον αφορά στις διαφορές για το μήκος ( $\lambda$ ), από τις συγκρίσεις που έγιναν μεταξύ των επιμέρους ομάδων, οι HFpEF εμφάνισαν μικρότερο μήκος ( $\lambda$ ) από τους HFrEF (40.0 [35.9-52.1] sec έναντι 48.0 [41.2-60.0] sec, αντιστοίχως,  $p=0.012$ ), ενώ δε διέφεραν από τους HFmrEF (40.0 [35.9-52.1] sec έναντι 44.3 [38.1-53.3] sec, αντιστοίχως,  $p=0.26$ ). Η ομάδα HFrEF δε διέφερε από την HFmrEF ως προς το  $\lambda$  (48.0 [41.2-60.0] sec έναντι 44.3 [38.1-53.3] sec, αντίστοιχα,  $p=0.038$ ).

Από τις επιμέρους συγκρίσεις για το πλάτος ( $h\%$ ), η ομάδα HFmrEF παρουσίασε μικρότερο πλάτος ( $h\%$ ) από την ομάδα HFrEF (11.2 [8.7-13.8] L/min έναντι 13.8 [10.4-18.4] L/min, αντιστοίχως,  $p=0.010$ ), ενώ δε διέφερε ως προς αυτό από την ομάδα HFpEF (11.2 [8.7-13.8] L/min έναντι 11.3 [9.8-14.4] L/min, αντιστοίχως,  $p=0.78$ ). Η ομάδα HFrEF δε διέφερε από την HFpEF ως προς το  $h\%$  (13.8 [10.4-18.4] L/min έναντι 11.2 [8.7-13.8] L/min, αντίστοιχα,  $p=0.08$ ).



«Τα χαρακτηριστικά της περιοδικής αναπνοής ανάλογα με τη βαρύτητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια»

**Πίνακας 5.** Διαφορές στα χαρακτηριστικά  $PA_{ασκ}$  στους ασθενείς με ΧΚΑ ανάλογα με τη διαστρωμάτωσή τους ως προς το ΚΕ.

Ομάδες	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p(ANOVA)
<b>Ασθενείς (n)</b>	179	39	13	
<b>δ (%)</b>	80.0 (70.0-89.0)	79.0 (69.0-88.0)	82.0 (69.0-93.0)	0.67
<b>λ (sec)</b>	48.0 (41.2-60.0)	44.3 (38.1-53.3)	40.0 (35.9-52.1)*	0.008
<b>h% (%)</b>	13.8 (10.4-18.4)	11.2 (8.7-13.8)*	11.3 (9.8-14.4)	0.01
<b>h (L/min)</b>	7.9 (6.0-10.5)	7.1 (5.5-9.6)	8.1 (4.1-9.6)	0.48

Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσος τιμή (25<sup>ο</sup> -75<sup>ο</sup> εκατοστημόριο)

Οι τιμές p υπολογίστηκαν με την ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μεταβλητές (ANOVA)

\*Διαφορές ως προς την ομάδα HFrEF. Οι συγκρίσεις μεταξύ των επιμέρους ομάδων πραγματοποιήθηκαν με δοκιμασία Student's t (κανονική κατανομή) και δοκιμασία Mann-Whitney (μη κανονική κατανομή), ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το (p<0.05)

$PA_{ασκ}$ : περιοδική αναπνοή κατά την άσκηση, ΧΚΑ: χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ΚΕ: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, HFrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, HFmrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεση τιμή κλάσμα εξώθησης, HFpEF: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, δ: διάρκεια  $PA_{ασκ}$ , λ: μήκος  $PA_{ασκ}$ , h%: πλάτος  $PA_{ασκ}$ , h: πλάτος  $PA_{ασκ}$

## 5. Συζήτηση

Η συγκεκριμένη μελέτη εκτίμησε την παρουσία του φαινομένου της ΠΑ<sub>ασκ</sub> και τα επιμέρους χαρακτηριστικά του τα οποία ορίστηκαν ως: (1) διάρκεια (%), (2) πλάτος (h, L/min ή h%, %) και (3) μήκος (λ, sec) στις τρεις ομάδες ασθενών με ΧΚΑ, όπως αυτοί διαστρωματώθηκαν ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, είναι η πρώτη μελέτη που ανέδειξε ότι οι ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>m</sub>rEF και HF<sub>p</sub>EF που εμφανίζουν ΠΑ<sub>ασκ</sub> διαφέρουν ως προς τη λειτουργική τους ικανότητα και κατ'επέκταση ως προς τη βαρύτητα της ΧΚΑ, αλλά και ως προς τα χαρακτηριστικά της ΠΑ<sub>ασκ</sub> και συγκεκριμένα του μήκους και του πλάτους.

Τα παθοφυσιολογικά αίτια της εμφάνισης ΠΑ<sub>ασκ</sub> στη ΧΚΑ δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Ωστόσο, υπάρχουν μηχανισμοί που εξηγούν την εμφάνιση της ΠΑ<sub>ασκ</sub> όπως ο αυξημένος υπεραερισμός λόγω των αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων, με συνέπεια τη διέγερση των υπερδραστήριων εργοϋποδοχέων εξαιτίας της ΧΚΑ που οδηγεί στην εκσεσημασμένη διέγερση των αναπνευστικών κέντρων (34). Επίσης, οι αναπνευστικές διακυμάνσεις που εμφανίζονται στη φάση της άσκησης στους ασθενείς με ΧΚΑ οφείλονται στη μειωμένη καρδιακή παροχή και στην παράλληλη αύξηση του χρόνου κυκλοφορίας της μεταφερόμενης πληροφορίας δημιουργώντας σήματα καθυστερημένης ανάδρασης (19). Τέλος, κατά την άσκηση, παρατηρείται αύξηση της πίεσης ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή (PCWP) λόγω των αυξημένων πιέσεων πλήρωσης των καρδιακών κοιλιών, με συνέπεια την αύξηση της πνευμονικής συμφόρησης που επιτείνει την αναπνευστική αστάθεια. Ειδικότερα, κατά την άσκηση η δυσλειτουργία του εργοαντακλαστικού μπορεί να ερμηνεύσει τον επιπολασμό της ΠΑ<sub>ασκ</sub> στους HF<sub>r</sub>EF, αφού έχει δειχθεί ότι η μείωση της  $VO_{2peak}$  στον ίδιο βαθμό τόσο στους HF<sub>r</sub>EF όσο και στους HF<sub>p</sub>EF είχε μεγάλη συσχέτιση με τη μειωμένη περιφερική αποδέσμευση οξυγόνου κατά την άσκηση (36).

Από το σύνολο των ασθενών με ΧΚΑ που αξιολογήθηκαν ως προς την ύπαρξη ΠΑ<sub>ασκ</sub>, το φαινόμενο παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες με βάση το κλάσμα εξώθησης, ανεξάρτητα από τις τιμές που μπορεί να παίρνει αυτό με διαφορές στο ποσοστό εμφάνισής του. Τα ποσοστά εμφάνισης της ΠΑ<sub>ασκ</sub> τόσο στους ΗFrEF όσο και στους HFmrEF είναι περίπου στα ίδια επίπεδα με άλλες μελέτες που η ΠΑ<sub>ασκ</sub> φαίνεται να εμφανίζεται σε ποσοστό 7-56% στους πρώτους και σε 7-41% στους τελευταίους (37). Επίσης, είναι εν μέρει προς την ίδια κατεύθυνση με τη μελέτη των Ronai και συν. (2019) (30) όπου οι ασθενείς με ΗFrEF παρουσίασαν στον ίδιο βαθμό ΠΑ<sub>ασκ</sub> σε σχέση με τους HFmrEF, αλλά εδώ, το ποσοστό εμφάνισης ΠΑ<sub>ασκ</sub> ήταν μικρότερο στους ΗFrEF, της τάξεως του 17% και στους HFmrEF που το ποσοστό ήταν 16% σε σύγκριση με την παρούσα μελέτη. Διαφέρει, όμως από τη μελέτη των Sato και συν. (2017) (24), όπου ο επιπολασμός της ΠΑ<sub>ασκ</sub> ήταν μεγαλύτερος στους ΗFrEF, της τάξεως του 13.5% σε σχέση με τους HFmrEF που ήταν 6.3% και τους ΗFrEF στους οποίους το ποσοστό ήταν 2.5%. Οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν να εξηγηθούν με βάση τα κριτήρια ορισμού της ΠΑ<sub>ασκ</sub>, το μέγεθος του δείγματος, την αιτιολογία και τη βαρύτητα της ΧΚΑ.

Από τη σύγκριση των ασθενών με ΠΑ<sub>ασκ</sub> όπως αυτοί χωρίστηκαν ανάλογα με το ΚΕ ως προς τους δείκτες λειτουργικής ικανότητας της ΚΑΔΚ και κατ'επέκταση βαρύτητας ΧΚΑ, φάνηκε ότι διαφέρουν μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΗFrEF και ΠΑ<sub>ασκ</sub> παρουσίασαν χειρότερη λειτουργική κατάσταση και συνεπώς αυξημένη βαρύτητα ΧΚΑ από τους αντίστοιχους HFmrEF και τους ΗFrEF, ενώ οι HFmrEF δε διέφεραν από τους ΗFrEF, το οποίο πιθανό υποδηλώνει παρόμοια παθοφυσιολογική προέλευση και βαρύτητα ΧΚΑ ανάμεσα στις δυο ομάδες. Το εύρημα αυτό είναι εν μέρει προς την ίδια κατεύθυνση με τη μελέτη των Sato και συν. (2017) όπου οι ασθενείς με ΗFrEF και ΠΑ<sub>ασκ</sub> παρουσίασαν επιδεινωμένους δείκτες λειτουργικής ικανότητας της ΚΑΔΚ σε σχέση με τους ΗFrEF και τους HFmrEF, αλλά εδώ οι HFmrEF εμφάνισαν ενδιάμεσες τιμές παραμέτρων ΚΑΔΚ σε σχέση με τους

HFrEF και τους HFpEF (24). Επίσης, όπως σε αυτή τη μελέτη, έτσι και οι Ronaί και συν. (2019) (30) έδειξαν ότι οι ασθενείς με HFrEF και ΠΑ<sub>ασκ</sub> εμφάνισαν χειρότερη λειτουργική ικανότητα για άσκηση και συνεπώς αυξημένη βαρύτητα ΧΚΑ σε σχέση με τους HFmrEF, αλλά δεν εξέτασαν τους HFpEF.

Μέχρι σήμερα είναι γνωστό ότι η παρουσία ΠΑ<sub>ασκ</sub> στους ασθενείς με ΧΚΑ συνδέεται με αυξημένη βαρύτητα (37). Σε αυτή τη μελέτη ο επιπολασμός της ΠΑ<sub>ασκ</sub> είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με HFrEF και HFmrEF σε σχέση με τους HFpEF, αλλά οι πρώτοι παρουσιάζουν αυξημένη βαρύτητα ΧΚΑ σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες. Φαίνεται, λοιπόν, ότι τη βαρύτητα της ΧΚΑ στους ασθενείς με ΠΑ<sub>ασκ</sub> δεν καθορίζει τόσο η εμφάνιση του φαινομένου που εξ' ορισμού εξαρτάται από τη διάρκειά του κατά την άσκηση στην ΚΑΔΚ ( $\delta \geq 60\%$ ), όσο ενδεχομένως τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά της ΠΑ<sub>ασκ</sub>, δηλαδή το μήκος και το πλάτος.

Το προηγούμενο επιβεβαιώνεται τόσο από τη συσχέτιση του μήκους και του πλάτους με το ΚΕ και τη λειτουργική κατάσταση NYHA που στοιχειοθετούν τη βαρύτητα της ΧΚΑ, τα οποία φαίνεται να αυξάνονται όσο αυξάνεται η βαρύτητα του συνδρόμου, όσο και από τη σύγκριση των χαρακτηριστικών της ΠΑ<sub>ασκ</sub> στις ομάδες ΚΕ που δε διέφεραν ως προς τη διάρκεια ( $\delta$ ). Αντίθετα, οι ασθενείς με HFrEF και ΠΑ<sub>ασκ</sub> παρουσίασαν μεγαλύτερο μήκος ( $\lambda$ ) από τους HFpEF, ενώ δε διέφεραν από τους HFmrEF, το οποίο μπορεί να εξηγηθεί παθοφυσιολογικά από το ότι οι HFrEF εμφανίζουν μεγαλύτερη κυκλοφορική καθυστέρηση σε σχέση με τους HFpEF εξαιτίας του μειωμένου τους καρδιακού δείκτη (25). Επιπλέον, οι ασθενείς με HFrEF και ΠΑ<sub>ασκ</sub> εμφάνισαν μεγαλύτερο πλάτος (h%) σε σχέση με τους HFmrEF, το οποίο παραπέμπει σε σοβαρότερες διαταραχές στον έλεγχο του αερισμού στους πρώτους (19, 26), ενώ δε διέφεραν ως προς αυτό από τους HFpEF. Σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς με ΠΑ<sub>ασκ</sub> και HFmrEF φαίνεται να παρουσιάζουν την ίδια λειτουργική ικανότητα και βαρύτητα ΧΚΑ με τους HFpEF που είναι σαφώς καλύτερη από τη λειτουργική κατάσταση των HFrEF και επίσης, δε φαίνεται να διαφέρουν ως προς τα

χαρακτηριστικά της ΠΑ<sub>ασκ</sub>. Επομένως, είναι φανερό ότι το μοτίβο της ΠΑ<sub>ασκ</sub> είναι το ίδιο στους με ΗFmrEF και ΗFrEF σε αντίθεση με τους ΗFrEF στους οποίους παρουσιάζεται επιδεινωμένο με μεγαλύτερες διακυμάνσεις ως προς το μήκος και το πλάτος. Το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΠΑ<sub>ασκ</sub> και ΗFrEF δε διέφεραν από τους ΗFmrEF ως προς το χαρακτηριστικό του μήκους ( $\lambda$ ) και από τους ΗFrEF ως προς το πλάτος ( $h\%$ ) πιθανό να οφείλεται στο μέγεθος του δείγματος.

Από τις συγκρίσεις των ομάδων ως προς τα χαρακτηριστικά της ΠΑ<sub>ασκ</sub> δε βρέθηκαν διαφορές ως προς το δείκτη  $h$  σε αντίθεση με το δείκτη  $h\%$ . Πιθανόν, λοιπόν, ο δείκτης  $h$  που εκφράζει το μέσο πλάτος των περιοδικών αναπνευστικών διακυμάνσεων του κατά λεπτό αερισμού (VE) στη διάρκεια της άσκησης να είναι προτιμητέο να εκφράζεται σε σχετικές τιμές (ποσοστό επί τοις εκατό %, δείκτης  $h\%$ ) και όχι σε απόλυτες τιμές. Ως εκ τούτου, προτείνεται η χρήση του δείκτη  $h\%$  ως καταλληλότερου δείκτη προσδιορισμού του πλάτους της ΠΑ.

Από τη σύγκριση των ομάδων ΗFrEF, ΗFmrEF και ΗFrEF με ΠΑ<sub>ασκ</sub> ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά τους δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές. Από πρόσφατες μελέτες σε «φαινομενικά υγιείς» πληθυσμούς έχει φανεί ότι η αυξημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, αλλά και συννοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η παχυσαρκία ευοδώνουν την εμφάνιση ΠΑ<sub>ασκ</sub> (5). Οι παραπάνω πληθυσμοί αντανακλούν στους ασθενείς με ΗFrEF, αφού αυτοί είναι τυπικά ηλικιωμένες γυναίκες, με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, κολπικής μαρμαρυγής και σπανίως ισχαιμικής καρδιακής νόσου (4). Επίσης, σε μελέτη των Nadruz και συν. (2017) (38) έχει δειχθεί ότι ο επιπολασμός των γυναικών ήταν μικρότερος στους ασθενείς με ΗFrEF, ενδιάμεσος στους ΗFmrEF και μεγαλύτερος στους ΗFrEF. Στην ίδια μελέτη, περισσότεροι ασθενείς με ΗFrEF είχαν σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο σε σχέση με τους ΗFmrEF και ΗFrEF, ενώ λιγότεροι ασθενείς με ΗFrEF είχαν ΝΥΗΑ Ι κλάση σε σχέση με τις άλλες ομάδες (38). Ακόμη, η χρήση ΑΜΕΑ,  $\beta$ -αποκλειστών, ανταγωνιστών της αλδοστερόνης και διουρητικών ήταν

μεγαλύτερη στους HF<sub>r</sub>EF, ενδιάμεση στους HF<sub>mr</sub>EF και μικρότερη στους HF<sub>p</sub>EF, ενώ η χρήση αποκλειστών διαύλων ασβεστίου ήταν μεγαλύτερη στους HF<sub>p</sub>EF (38). Γενικότερα, οι ασθενείς με HF<sub>mr</sub>EF είναι μια ομάδα ασθενών με ασαφές ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, αφού αποτελούν είτε ασθενείς που ανέκαμψαν από HF<sub>r</sub>EF είτε παρουσίασαν μικρή επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (30). Στη συγκεκριμένη μελέτη η κολπική μαρμαρυγή και η λήψη β-αποκλειστών είχε μεγαλύτερο επιπολασμό στους ασθενείς με HF<sub>mr</sub>EF και ΠΑ<sub>ασκ</sub> σε σχέση με τους αντίστοιχους HF<sub>r</sub>EF και HF<sub>p</sub>EF που είχαν το μικρότερο, το οποίο πιθανό να οφείλεται στη δειγματοληψία και ως εκ τούτου είναι συζητήσιμο για την κλινική του σημασία. Επομένως, μέσα από τα ανωτέρω, σε αυτή τη μελέτη θα περίμενε κανείς, ενδεχομένως, οι ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF και ΠΑ<sub>ασκ</sub> να εμφανίζουν χειρότερο προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με τις άλλες ομάδες. Αυτό δε συμβαίνει και πιθανό να υποδηλώνει ότι εν γένει στους ασθενείς με ΧΚΑ ανεξαρτήτως κλάσματος εξωθήσεως, η παρουσία ΠΑ<sub>ασκ</sub> που συνδέεται με αυξημένη βαρύτητα ΧΚΑ (37) αναδεικνύει ένα προφίλ εξίσου αυξημένο καρδιαγγειακού κινδύνου και μια επιβαρυσμένη κλινική κατάσταση.

## Περιορισμοί

Ο συγχρονικός χαρακτήρας της μελέτης αποκλείει τη δυνατότητα στοιχειοθέτησης σχέσης αιτίου-αιτιατού μεταξύ των συγκρινόμενων μεταβλητών. Η ύπαρξη λιγότερων ασθενών με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, αν και δε σηματοδοτεί μικρότερο επιπολασμό στο γενικότερο πληθυσμό, καθιστά τη σύγκριση με τους λοιπούς φαινότυπους καρδιακής ανεπάρκειας δυσχερή καθότι μειώνεται η στατιστική δύναμη στη σύγκριση με της υπόλοιπες υποομάδες. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν μπορούν να γενικευτούν σε ασθενείς διαφορετικής φυλής, σε ασθενείς υπό μη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, όπως επίσης και σε ασθενείς που θεραπεύονται με νεότερους παράγοντες που

«Τα χαρακτηριστικά της περιοδικής αναπνοής ανάλογα με τη βαρύτητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια»

συνδυάζουν αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης και της νεπριλυσίνης. Τέλος, στον πληθυσμό της μελέτης το γυναικείο φύλο εκπροσωπείται σε μικρό ποσοστό πιθανότατα λόγω μικρού επιπολασμού στη μελέτη της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

## 6. Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει ότι το φαινόμενο της ΠΑ<sub>ασκ</sub> μπορεί να εμφανίζεται στους ασθενείς με ΧΚΑ ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Οι ασθενείς με ΗFrEF, HFmrEF και HFpEF που εμφανίζουν ΠΑ<sub>ασκ</sub> δε διαφέρουν ως προς τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Η λειτουργική κατάσταση των ασθενών με ΠΑ<sub>ασκ</sub> διαφέρει ανάλογα με το κλάσμα εξωθήσεως και μάλιστα, φαίνεται επιδεινωμένη στους ΗFrEF σε σχέση με τους HFmrEF και τους HFpEF.

Η παρουσία ΠΑ<sub>ασκ</sub> στους ασθενείς με ΧΚΑ δεν προσδιορίζει από μόνη της τη βαρύτητά τους αλλά τα επιμέρους χαρακτηριστικά της και συγκεκριμένα το μήκος και το πλάτος. Αυξημένες τιμές αυτών αντανakλούν σε χειρότερη λειτουργική ικανότητα και αυξημένη βαρύτητα ΧΚΑ, το οποίο εντοπίζεται σαφώς στους ασθενείς με ΗFrEF.

### Κλινικές Προεκτάσεις

Η συγκεκριμένη μελέτη ενδεχόμενα να έχει κλινική σημασία, καθώς διαπιστώθηκε ότι η παρουσία ΠΑ<sub>ασκ</sub> στους ασθενείς με ΧΚΑ δεν καθορίζει τη λειτουργική τους κατάσταση και την ταξινόμησή τους με βάση το κλάσμα εξώθησης. Πέρα από την αξιολόγηση των δεικτών της ΚΑΔΚ για τον προσδιορισμό της λειτουργικής τους ικανότητας και της βαρύτητας της ΧΚΑ, προς την ίδια κατεύθυνση συμβάλλει και η παράλληλη αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της ΠΑ<sub>ασκ</sub> και συγκεκριμένα του μήκους και του πλάτους. Αυξημένες τιμές των τελευταίων παραπέμπουν σε επιδεινωμένη λειτουργική κατάσταση και αυξημένη βαρύτητα ΧΚΑ. Μελλοντικές έρευνες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς που θα καθορίσουν τα όρια των τιμών των χαρακτηριστικών της ΠΑ<sub>ασκ</sub> στις διάφορες ομάδες ασθενών με ΧΚΑ



«Τα χαρακτηριστικά της περιοδικής αναπνοής ανάλογα με τη βαρύτητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια»

ενδεχόμενα να συμβάλλουν στην εκτίμηση της βαρύτητάς τους και θα παρέχονται σε αυτούς οι κατάλληλες θεραπείες.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
2. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. *Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
3. Kremser CB, O'Toole MF, Leff AR. Oscillatory hyperventilation in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 1987;59(8):900-5.
4. Dhakal BP, Murphy RM, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Trends in cardiovascular medicine*. 2012;22(7):185-91.
5. Guazzi M, Arena R, Pellegrino M, Bandera F, Generati G, Labate V, et al. Prevalence and characterization of exercise oscillatory ventilation in apparently healthy individuals at variable risk for cardiovascular disease: A subanalysis of the EURO-EX trial. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(3):328-34.
6. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, Sim D, Leong KTG, Yeo PSD, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *European heart journal*. 2018;39(20):1770-80.

7. Lüscher TF. Mechanisms and outcomes of heart failure: from HFpEF, HFmrEF, and HFrEF to transplantation. *European heart journal*. 2018;39(20):1749-53.
8. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *European journal of heart failure*. 2014;16(10):1049-55.
9. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837-49.
10. Plitt GD, Spring JT, Moulton MJ, Agrawal DK. Mechanisms, diagnosis, and treatment of heart failure with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction. 2018;16(8):579-89.
11. Νανάς Σ, και συν.,. Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως & Προγράμματα Καρδιοαναπνευστικής Αποκατάστασης. Εκδόσεις Σταμούλη, 2006.
12. Tzanis G, Dimopoulos S, Agapitou V, Nanas S. Exercise intolerance in chronic heart failure: the role of cortisol and the catabolic state. *Current heart failure reports*. 2014;11(1):70-9.
13. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European heart journal*. 2012;33(23):2917-27.
14. Mancini D, LeJemtel T, Aaronson K. Peak VO<sub>2</sub>: a simple yet enduring standard. *Circulation*. 2000;101(10):1080-2.
15. Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou D, Dimopoulos SK, Drakos SG, Kapsimalakou SG, et al. VE/VCO<sub>2</sub> slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2006;8(4):420-7.
16. Tasoulis A, Dimopoulos S, Repasos E, Manetos C, Tzanis G, Sousonis V, et al. Respiratory drive and breathing pattern abnormalities are related to exercise

intolerance in chronic heart failure patients. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2014;192:90-4.

17. Nanas S, Anastasiou-Nana M, Dimopoulos S, Sakellariou D, Alexopoulos G, Kapsimalakou S, et al. Early heart rate recovery after exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2006;110(3):393-400.

18. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Alexopoulos G, Samakovli A, Kanakakis J, et al. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1999;100(5):503-8.

19. Dhakal BP, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation: Mechanisms and prognostic significance. *World journal of cardiology*. 2016;8(3):258-66.

20. Panagopoulou N, Karatzanos E, Dimopoulos S, Tasoulis A, Tachliabouris I, Vakrou S, et al. Exercise training improves characteristics of exercise oscillatory ventilation in chronic heart failure. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(8):825-32.

21. Corrà U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJ, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest*. 2002;121(5):1572-80.

22. Olson LJ, Arruda-Olson AM, Somers VK, Scott CG, Johnson BD. Exercise oscillatory ventilation: instability of breathing control associated with advanced heart failure. *Chest*. 2008;133(2):474-81.

23. Matsuki R, Kisaka T, Ozono R, Kinoshita H, Sada Y, Oda N, et al. Characteristics of patients with severe heart failure exhibiting exercise oscillatory ventilation. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)*. 2013;35(4):267-72.

24. Sato T, Yoshihisa A, Kanno Y, Suzuki S, Yamaki T, Sugimoto K, et al. Cardiopulmonary exercise testing as prognostic indicators: Comparisons among

heart failure patients with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(18):1979-87.

25. Murphy RM, Shah RV, Malhotra R, Pappagianopoulos PP, Hough SS, Systrom DM, et al. Exercise oscillatory ventilation in systolic heart failure: an indicator of impaired hemodynamic response to exercise. *Circulation*. 2011;124(13):1442-51.

26. Kato J, Koike A, Hoshimoto-Iwamoto M, Nagayama O, Sakurada K, Sato A, et al. Relation between oscillatory breathing and cardiopulmonary function during exercise in cardiac patients. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(3):661-6.

27. Reis HV, Sperandio PA, Correa CL, Guizilini S, Neder JA, Borghi-Silva A, et al. Association of Oscillatory Ventilation during Cardiopulmonary Test to Clinical and Functional Variables of Chronic Heart Failure Patients. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. 2018;33(2):176-82.

28. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, Proserpio C, Sarzi Braga S, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(4):299-308.

29. Ingle L, Isted A, Witte KK, Cleland JG, Clark AL. Impact of different diagnostic criteria on the prevalence and prognostic significance of exertional oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2009;16(4):451-6.

30. Rovai S, Corrà U, Piepoli M, Vignati C, Salvioni E, Bonomi A, et al. Exercise oscillatory ventilation and prognosis in heart failure patients with reduced and mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2019;21(12):1586-95.

31. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(2):211-77.
32. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal*. 2005;26(2):319-38.
33. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *The American review of respiratory disease*. 1984;129(2 Pt 2):S49-55.
34. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2175-81.
35. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(17):1814-23.
36. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circulation Heart failure*. 2015;8(2):286-94.
37. Cornelis J, Beckers P, Vanroy C, Volckaerts T, Vrints C, Vissers D. An overview of the applied definitions and diagnostic methods to assess exercise oscillatory ventilation--a systematic review. *International journal of cardiology*. 2015;190:161-9.
38. Nadruz W, Jr., West E, Sengeløv M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11).