

Η αναπνευστική απόκριση στην κόπωση ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης επιβίωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια

ΣΚΟΠΟΣ Οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) παρουσιάζουν υπεραερισμό κατά τη διάρκεια της άσκησης. Ωστόσο, ο προγνωστικός ρόλος της αυξημένης αυτής απόκρισης καθώς και ο παθοφυσιολογικός της μηχανισμός δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν ο προσδιορισμός της σχέσης ανάμεσα στον υπεραερισμό κατά τη διάρκεια της άσκησης και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους ηρεμίας καθώς και την αξία του V_E/V_{CO_2} ως προγνωστικού παράγοντα σε ασθενείς με ΧΚΑ. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Η μελέτη περιλάμβανε 90 άνδρες και 8 γυναίκες με ΧΚΑ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) σε κυλιόμενο τάπητα. Δεξιός καθετηριασμός και ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία διενεργήθηκαν 72 ώρες πριν από την ΚΑΔΚ. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 20 ± 6 μήνες. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (SD) του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν $31 \pm 12\%$ και της πίεσης ενσφύνησης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) $13,8 \pm 7,9$ mmHg. Είκοσι επτά άτομα πέθαναν από καρδιακά αίτια κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι αποθνήσκοντες, συγκρινόμενοι με τους επιβιώσαντες, είχαν χαμηλότερο VO_2 peak ($16,5 \pm 4,9$ έναντι $20,2 \pm 6,1$ mL/kg/min, $P=0,003$), υψηλότερη κλίση V_E/V_{CO_2} ($33,4 \pm 7,0$ έναντι $29,3 \pm 5,8$, $P=0,004$) και υψηλότερη PCWP ($19,5 \pm 8,6$ έναντι $11,7 \pm 6,5$ mmHg, $P=0,008$). Από την πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης, η κλίση V_E/V_{CO_2} αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα (χ^2 : 20,3, σχετικός κίνδυνος: 2,9, 95% CI: 1,2–6,7, $P=0,01$). Το συνολικό ποσοστό θνητότητας ήταν 52% σε ασθενείς με κλίση $V_E/V_{CO_2} \geq 34$ και 18% σε αυτούς με κλίση $V_E/V_{CO_2} < 34$ (log rank χ^2 : 13,0, $P < 0,001$). Στην υποκατηγορία των ασθενών με VO_2 peak: 10–18 mL/kg/min, η κλίση V_E/V_{CO_2} ήταν επίσης προγνωστικός δείκτης (σχετικός κίνδυνος: 6,2, 95% CI: 1,72–22,2, $P=0,002$). Οι ασθενείς με υψηλή κλίση V_E/V_{CO_2} είχαν και υψηλότερη PCWP ($19,7 \pm 9,2$ έναντι $11,6 \pm 6,1$ mmHg, $P < 0,001$) και η κλίση V_E/V_{CO_2} σχετιζόταν στατιστικώς σημαντικά με την PCWP (r : 0,57, $P < 0,001$). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η κλίση V_E/V_{CO_2} , που αποτελεί δείκτη της αναπνευστικής απόκρισης στην άσκηση, συντελεί στη διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς με ΧΚΑ. Το διάμεσο πνευμονικό οίδημα φαίνεται να αποτελεί έναν από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του υπεραερισμού κατά τη διάρκεια της άσκησης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η έλλειψη ανοχής στην κόπωση είναι ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) και οι ασθενείς αυτοί συχνά παρουσιάζουν υπέρπνοια τόσο σε ηρεμία όσο και στην ήπια άσκηση. Η υπέρπνοια αυτή κατά τη διάρκεια της άσκησης τεκμηριώνεται από την αύξηση του αερισμού σε σχέση με το παραγόμενο διοξείδιο του άνθρακα (κλίση V_E/V_{CO_2}), ενώ ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυ-

γόνο και η μερική αρτηριακή πίεση διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα.¹ Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η κλίση V_E/V_{CO_2} μπορεί να είναι ένας περισσότερο ευαίσθητος δείκτης διαστρωμάτωσης κινδύνου για ασθενείς με ΧΚΑ απ' ό,τι η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου VO_2 .²⁻⁴

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτής της υπέρπνοιας κατά τη διάρκεια της άσκησης δεν είναι πλήρως

Δ. Σακελληρίου,¹
Σ. Νανάς,¹
Σ. Δημόπουλος,¹
Σ. Καψιμαλάκου,¹
Ο. Παπαζάχου,¹
Π. Ροδίτης,¹
Η. Τσολλάκης,²
Ι. Βενετσιανάκος,²
Ι. Νανάς,²
Χ. Ρούσσος¹

¹Κλινική Εντατικής Θεραπείας και Πνευμονολογίας, Τμήμα Καρδιοαναπνευστικής Δοκιμασίας Κόπωσης και Αποκατάστασης, «Ευγενίδειο» Θεραπευτήριο, Πανεπιστήμιο Αθηνών
²Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Ventilatory response to exercise as an independent predictor of long-term survival in chronic heart failure

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αναπνευστική απόκριση
Άσκηση
Επιβίωση
Καρδιακή ανεπάρκεια
Πίεση ενσφύνησης

Υποβλήθηκε 18.2.2005
Εγκρίθηκε 28.11.2005

γνωστός. Οι ασθενείς με ΧΚΑ παρουσιάζουν αποφρακτικού και περιοριστικού τύπου αναπνευστικές διαταραχές,^{5,6} μειωμένη διαχυτική ικανότητα,⁷ αδυναμία αναπνευστικών μυών,^{8,9} διαταραχές των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών,¹⁰ διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης¹¹ και κυψελιδικό οίδημα.¹² Όλες αυτές οι διαταραχές πιθανολογείται ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση υπέρπνοιας και κυρίως κατά την άσκηση σε αυτούς τους ασθενείς. Η σχέση ανάμεσα στην κλίση V_E/VCO_2 και σε αιμοδυναμικές παραμέτρους δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΧΚΑ, αν και έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες όπου διερευνήθηκε η συσχέτιση ανάμεσα σε αιμοδυναμικές παραμέτρους κατά την ηρεμία και στην ικανότητα για άσκηση.^{13,14}

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η προγνωστική αξία της αναπνευστικής απόκρισης στην άσκηση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και να μελετηθεί η συσχέτισή της με αιμοδυναμικές παραμέτρους στην ηρεμία, ώστε να διερευνηθεί ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της έντονης αυτής υπέρπνοιας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 98 διαδοχικοί ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που παραπέμφθηκαν για καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) στο εργαστήριό μας. Όλοι οι ασθενείς ήταν κλινικά σταθεροί. Τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά όλων των ασθενών, την ημέρα που διενεργήθηκε η ΚΑΔΚ, φαίνονται στον πίνακα 1. Η διάγνωση της ΧΚΑ βασίστηκε σε λεπτομερή κλινική εκτίμηση και εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων αιματολογικών-βιοχημικών, ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), υπερηχοκαρδιογραφήματος, καθετηριασμού δεξιάς καρδιάς, ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας, στεφανιαίας αγγειογραφίας σε όλους τους ασθενείς και, όπου κλινικά ενδεικνυόταν, βιοψίας μυοκαρδίου. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης λαμβάνονταν από το 97% των ασθενών, διουρητικά από το 85%, δακτυλίτιδα από το 82%, β-αναστολείς από το 27% και νιτρώδη από το 44%. Ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου ή εκείνοι που έπασχαν από νευρομυϊκά, ορθοπαιδικά ή άλλα μη καρδιακά νοσήματα, τα οποία επηρέαζαν την ικανότητα για άσκηση, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Άλλα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ασταθής στηθάγχη, η ζάλη, οι σοβαρές αρρυθμίες και τα συμβατά με ισχαιμία ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια κατά τη διάρκεια της άσκησης. Όλοι οι ασθενείς αποδέχθηκαν εγγράφως τη συμμετοχή τους στη μελέτη, το πρωτόκολλο της οποίας ήταν αποδεκτό από την Επιτροπή Ανθρώπινων Μελετών και σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι (1975).

Αιμοδυναμικές μετρήσεις

Δεξιός καθετηριασμός πραγματοποιήθηκε 72 ώρες πριν από την ΚΑΔΚ. Το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ)

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών συνολικά και με βάση την επιβίωσή τους στα δύο έτη.

	Σύνολο n=98	Επιζώντες n=71	Αποβιώσαντες n=27
Ηλικία (έτη)	51±12	52±12	47±12
Φύλο (σ/φ)	90/8	64/7	26/1
Ύψος (cm)	171±7	170±7	173±6
Βάρος (kg)	79,3±13,0	78,8±13,9	80,4±10,4
BMI (kg/cm ²)	26,9±3,3	27,0±3,6	26,9±2,7
Κατηγορία NYHA			
I	36	30	6
II	52	37	15
III	10	4	6

Οι παράμετροι εκφράζονται ως μέσες τιμές±σταθερή απόκλιση

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, NYHA: New York Heart Association

Οι τιμές μεταξύ των δύο κατηγοριών δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά

μετρήθηκε με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία. Ο καρδιακός δείκτης (ΚΔ) υπολογίστηκε ακριβώς πριν από την ΚΑΔΚ με τη μη επεμβατική μέθοδο της εισπνοής ασετιλίνης.¹⁵

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα (model 2000, Marquette Electronics, Milwaukee, WI). Επιλέχθηκε πρωτόκολλο άσκησης τροποποιημένο κατά Bruce ή Naughton, ανάλογα με την κατηγορία κατά NYHA (New York Heart Association), με στόχο η μέγιστη δοκιμασία κόπωσης να έχει διάρκεια 8–12 min.

Η ανταλλαγή αερίων υπολογίστηκε με τον ασθενή να αναπνέει διαμέσου βαλβίδας μικρής αντίστασης και με τη μύτη κλειστή με ρινοπίεστρο, μέσω ειδικού software Vmax 229 (Sensormedics, Yorba Linda, CA), που προηγουμένως είχε βαθμονομηθεί με γνωστό αέριο μίγμα. Οι μεταβλητές VO_2 , VCO_2 και V_E μετρήθηκαν αναπνοή προς αναπνοή καθόλη τη διάρκεια της άσκησης.

Όλες οι μεταβλητές καταγράφονταν για 2 min κατά την ηρεμία πριν από την έναρξη της άσκησης, καθόλη τη διάρκεια της άσκησης και για τα 5 πρώτα min της ανάκαμψης. Το VO_2 στην ηρεμία ελήφθη ως η μέση τιμή όλων των μετρήσεων που καταγράφηκαν στα 2 πρώτα min πριν από την έναρξη της άσκησης και με τον ασθενή σε όρθια θέση. Η αναπνευστική συχνότητα καταγράφηκε καθόλη τη διάρκεια της άσκησης και κατά τη διάρκεια της ανάκαμψης. Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο στην περιφέρεια μετρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας με παλμικό οξύμετρο. Η καρδιακή συχνότητα και ο ρυθμός καταγράφηκαν από ένα 12-κάναλο ΗΚΓφικό σύστημα MAX 1 (Marquette Electronics, General Electric Healthcare), ενώ η αρτηριακή πίεση μετριόταν κάθε 2 min με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο. Όλοι οι ασθενείς ευχαριστούν

θηκαν να φθάσουν μέχρι την εξάντληση, που ορίστηκε ως μη αντιπροσώπευτη μυϊκή κόπωση ή δύσπνοια.

Καρδιοαναπνευστικές μεταβλητές

Από τις συγκεντρώσεις των αερίων και τον αερισμό κατά την ΚΑΔΚ υπολογίστηκαν ο αναερόβιος ουδός (ΑΤ), το οξυγόνο παλμού (VO_2/HR) και η κλίση V_E/VCO_2 . Οι μέγιστες τιμές συγκέντρωσης των αερίων και του αερισμού (VO_{2peak} , VCO_{2peak} και V_{Epeak}) υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος των μετρήσεων που καταγράφηκαν από το μηχανήμα τα τελευταία 20 sec πριν από το τέλος της άσκησης. Ο αναερόβιος ουδός μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο V-slope.¹⁶ Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από ένα διάγραμμα αναπνευστικού ισοδύναμου για το οξυγόνο (V_E/VO_2) και για το διοξείδιο του άνθρακα (V_E/VCO_2) προς το χρόνο. Η αναπνευστική απόκριση στην άσκηση υπολογίστηκε από την κλίση της γραμμικής συσχέτισης του V_E προς το VCO_2 από την έναρξη της άσκησης μέχρι τον αναερόβιο ουδό, όπου και η συσχέτιση είναι γραμμική.^{17,18} Η αναπνευστική εφεδρεία (BR) στο μέγιστο της άσκησης υπολογίστηκε από τον τύπο: $(MVV - V_{Epeak})/MVV$, όπου MVV ο μέγιστος εκούσιος αερισμός που μπορεί να υπολογιστεί από τον τύπο $40 \times FEV_1$ (βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1 sec).

Οι ασθενείς χωρίστηκαν βάσει του VO_{2p} σε 3 ομάδες, σύμφωνα με την κλίμακα κατά Weber. Η ομάδα Α περιλάμβανε ασθενείς με $VO_{2p} > 20$ mL/kg/min, η ομάδα Β 16–20, η ομάδα Γ 10–15 και η ομάδα Δ <10 mL/kg/min.¹⁹

Παρακολούθηση ασθενών

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν τακτικά από τους ερευνητές της μελέτης στο εξωτερικό ιατρείο καρδιακής ανεπάρκειας του Νοσοκομείου μας. Η επιβίωση ή μη των ασθενών επιβεβαιώθηκε από το σύστημα πληροφορικής του Νοσοκομείου, καθώς και από τηλεφωνικές επικοινωνίες που είχαμε με τον ασθενή ή με την οικογένειά του. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 20 ± 6 μήνες.

Στατιστικές αναλύσεις

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm σταθερή απόκλιση, εκτός και αν αναφέρεται κάτι διαφορετικό. Η συσχέτιση κατά Pearson χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει τη συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών. Ανάλυση διακύμανσης ANOVA και διόρθωση κατά Bonferroni του post hoc test ειδικότητας χρησιμοποιήθηκε για στατιστική εκτίμηση των διαφορών μεταξύ των ομάδων των ασθενών κατά Weber. Η δοκιμασία χ^2 εφαρμόστηκε για την εκτίμηση των κατηγορικών μεταβλητών. Η σύγκριση των μεταβλητών της ΚΑΔΚ βάσει της κλίσης V_E/VCO_2 (≥ 34 και < 34) επίσης πραγματοποιήθηκε με δοκιμασία χ^2 . Η προγνωστική αξία όλων των παραπάνω μεταβλητών διερευνήθηκε από ένα μονοπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης κινδύνου κατά Cox για κάθε μεταβλητή χωριστά. Για την εκτίμηση της ανεξάρτητης προγνωστικής αξίας του V_E/VCO_2 slope από τις άλλες κλινικές μεταβλητές που αποδείχθηκαν στατιστι-

κά σημαντικές στο μονοπαραγοντικό μοντέλο, χρησιμοποιήσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης κατά Cox. Οι καμπύλες επιβίωσης σχεδιάστηκαν με τη μέθοδο Kaplan Meier και συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία log rank. Ως χαμηλότερο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις αναλύσεις ελήφθη το $P < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση ηλικία ολόκληρου του πληθυσμού ήταν 51 ± 12 έτη (πίν. 1). Η μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης ήταν $31 \pm 12\%$, η FEV_1 $87 \pm 17\%$ της αναμενόμενης και η βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC) $93 \pm 16\%$ της αναμενόμενης τιμής. Η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα (DL_{CO}) ήταν $77 \pm 20\%$ της αναμενόμενης τιμής. Ο μέσος καρδιακός δείκτης (CI) ήταν $2,4 \pm 0,8$ L/min/m² και η μέση πίεση ενσφύωσης πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) $13,8 \pm 7,9$ mmHg, ενώ οι επιζώντες παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο μέσο κλάσμα εξώθησης (πίν. 2). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις των πνευμονικών λειτουργιών μεταξύ των 2 ομάδων, ωστόσο η μέση τιμή DL_{CO} ήταν χαμηλότερη στους αποθνήσκοντες. Η PCWP και η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (PAP) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες στους αποθνήσκοντες απ' ό,τι στους επιβίωσαντες, ενώ ο καρδιακός δείκτης ήταν ο ίδιος και στις δύο ομάδες (πίν. 2).

Από τον πίνακα 3 προκύπτει ότι οι αποθνήσκοντες είχαν χαμηλότερα VO_{2p} , ΑΤ και μέγιστη καρδιακή συχνότητα απ' ό,τι οι επιβίωσαντες, αλλά υψηλότερη κλίση V_E/VCO_2 . Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στα V_{Epeak} , VO_2/HR και αναπνευστική εφεδρεία μεταξύ των δύο ομάδων.

Όταν τα αιμοδυναμικά ευρήματα του κάθε ασθενούς κατηγοριοποιήθηκαν σε σχέση με την κλίμακα Weber, υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην PCWP και στη VO_{2p} μεταξύ των ομάδων Α και Β, καθώς και στην κλίση V_E/VCO_2 (εικ. 1) και στη VO_{2p} μεταξύ των ομάδων Β και Γ/Δ. Στην εικόνα 2 απεικονίζεται η στατιστικώς σημαντικά υψηλή συσχέτιση ($P < 0,001$) μεταξύ της αναπνευστικής απόκρισης στην άσκηση (εκφραζόμενη από την κλίση V_E/VCO_2) και των PCWP ηρεμίας και VO_{2p} (r : 0,57 και -0,56, αντίστοιχα). Ο πίνακας 4 δείχνει ότι οι ασθενείς με $V_E/VCO_2 = 34$ είχαν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα κλάσμα εξώθησης, VO_{2p} , μέγιστη καρδιακή συχνότητα, FEV_1 και DL_{CO} και υψηλότερη PCWP.

Αποτελέσματα επιβίωσης

Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, 26 άνδρες και μία γυναίκα πέθαναν από καρδιακά αίτια,

Πίνακας 2. Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής και αιμοδυναμικές μετρήσεις ηρεμίας στο σύνολο των ασθενών και με βάση την επιβίωσή τους στα δύο έτη.

	Σύνολο n=98	Επιζώντες n=71	Αποβιώσαντες n=27
FEV ₁ (L)	2,9±0,8	2,9±0,8	3,0±0,8
FEV ₁ (% προβλεπόμενης)	87±17	88±17	84±19
FVC (L)	3,8± 0,9	3,8±0,9	3,8±0,9
FVC (% προβλεπόμενης)	93±16	95±16	90±17
FEV ₁ /FVC	75,5±7,8	75,1±8,2	76,5±6,9
DL _{CO} (mL×min ⁻¹ ×mmHg ⁻¹)	25,1±8,34	25,7±8,6	23,2±7,2
DL _{CO} (% προβλεπόμενης)	77±20	87±21	72±19
<i>Αιμοδυναμικές μετρήσεις ηρεμίας</i>			
Κλάσμα εξώθησης (%)	31,2±12,4	33,8±11,9*	23,1±10,8*
Καρδιακός δείκτης (L/min/m ²)	2,4±0,8	2,4±0,7	2,5±1
PAP (mmHg)	23,7±11,3	21,5±9,8	29,8±10,8*
PCWP (mmHg)	13,8±7,9	11,7±6,5	19,5±8,6*
RAP (mmHg)	5,5±3,8	4,9±3,0	6,9±5,2

Οι παράμετροι εκφράζονται ως μέσες τιμές±σταθερή απόκλιση

FEV₁: Βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1 sec

FVC: Βίαιη ζωτική χωρητικότητα

DL_{CO}: Διαχυτική ικανότητα πνευμόνων

PAP: Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας

PCWP: Πίεση ενσφίνωσης πνευμονικών τριχοειδών

RAP: Πίεση δεξιού κόλπου

*P<0,01

11 αιφνίδια και 16 από τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια. Στο μονοπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης κινδύνου κατά Cox, η υψηλή PCWP, η αυξημένη κλίση V_E/VCO₂, το χαμηλό VO_{2p}, το χαμηλό κλάσμα εξώθησης και τα στάδια κατά NYHA III και IV αποδείχθηκαν

στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες θανάτου (πίν. 5). Τα διαχωριστικά όρια (cut-off points) των μεταβλητών του πίνακα 5 επιλέχθηκαν σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία.^{2,4,22,29} Η κλίση V_E/VCO₂ ≥34 αποδείχθηκε ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας, ακολουθούμενος από το κλάσμα εξώθησης ≤25%. Τα παραπάνω επιβεβαιώθηκαν με το πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης του κινδύνου κατά Cox (multivariate Cox regression survival analysis), όπου προκύπτει ότι οι δύο αυτές μεταβλητές είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες. Τα αποτελέσματα από τη διετή ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan Meier (εικ. 3) αποκάλυψαν μια συνολική θνητότητα 52% όταν η κλίση V_E/VCO₂ ήταν ≥34, έναντι 18% όταν η κλίση V_E/VCO₂ ήταν <34 (log rank χ²: 18,5, P<0,001).

Στα 45 άτομα που παρουσίασαν μετρίου βαθμού περιορισμό της ικανότητας για άσκηση (VO_{2p} 10–18 mL/kg/min), η κλίση V_E/VCO₂ ≥34 αποδείχθηκε σημαντικός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης (σχετικός κίνδυνος: 6,2, 95% CI: 1,7–22,2, P=0,002). Οι ασθενείς με κλίση V_E/VCO₂ ≥34 είχαν 62% θνητότητα έναντι 13% των ασθενών με κλίση V_E/VCO₂ <34 (log rank χ²: 12,2, P<0,001) (εικ. 4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

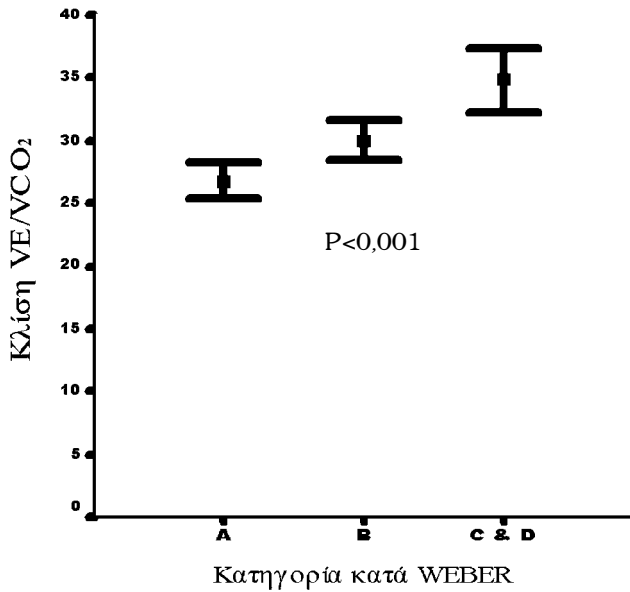
Από τη μέχρι τώρα γνωστή διεθνή βιβλιογραφία, αυτή είναι η πρώτη μελέτη με απευθείας συσχέτιση μεταξύ της κλίσης V_E/VCO₂ και της PCWP στη φάση ηρεμίας. Επίσης, στην παρούσα μελέτη, η αυξημένη αναπνευστική απόκριση στην άσκηση σχετίζεται με χαμηλή επιβίωση σε ασθενείς με σταθερή ΧΚΑ. Η συσχέτιση της κλίσης V_E/VCO₂ με την PCWP στη φάση ηρεμίας μπορεί να

Πίνακας 3. Παράμετροι καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης στο σύνολο των ασθενών και με βάση την επιβίωσή τους στα δύο έτη.

	Σύνολο n=98	Επιζώντες n=71	Αποβιώσαντες n=27	P
VO _{2p} (mL/kg/min)	19,1±5,9	20,2±6,1	16,5±4,9	0,003
AT (mL/kg/min)	13,7±4,03	14,3±4,2	12,4±3,04	0,03
Κλίση V _E /VCO ₂	30,4±6,4	28,9±4,8	34,8±8,3	<0,001
Μέγιστη HR (παλμοί/min)	140±22	143±18	130±27	0,008
V _{EP} (L/min)	55,6±14,9	57,4±16,8	55,7±14,3	NS
VO ₂ /HR (mL/παλμό)	11,0±3,8	11,4±4,0	10,1±3,1	NS
Αναπνευστική εφεδρεία (%)	40,9±16,8	39,9±16,9	44±16,3	NS

Οι παράμετροι εκφράζονται ως μέσες τιμές±σταθερή απόκλιση

VO_{2p}: Μέση κατανάλωση οξυγόνου στα τελευταία 20 sec της άσκησης, AT: Κατανάλωση οξυγόνου στο επίπεδο του αναερόβιου ουδού, V_E/VCO₂: Κλίση της σχέσης αερισμού και παραγωγής CO₂ από την έναρξη της άσκησης μέχρι τον αναερόβιο ουδό, HR: Καρδιακή συχνότητα, V_{EP}: Μέγιστος κατά λεπτό αερισμός, NS: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά



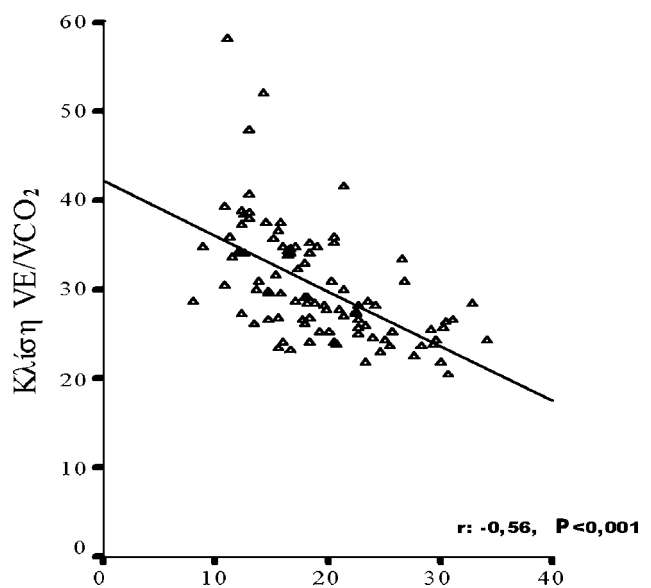
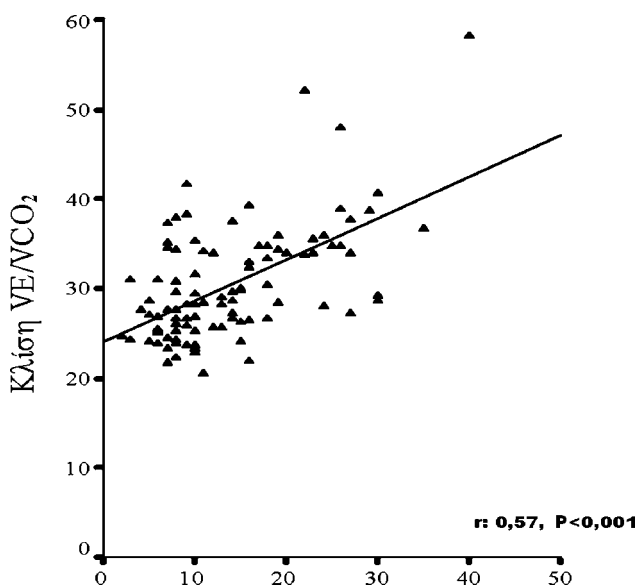
Εικόνα 1. Η μέση (\pm διπλάσιο σταθερού λάθους) κλίση V_E/V_{CO_2} στις 3 κατηγορίες ασθενών με βάση την κατηγορία κατά Weber (κατηγορία A: $VO_{2p} >20$ mL/kg/min, κατηγορία B: 16-20, κατηγορία C και D: 16 mL/kg/min).

είναι μια ένδειξη ότι κατά τη διάρκεια της άσκησης περαιτέρω αύξηση της τιμής της PCWP από την τιμή της σε φάση ηρεμίας μπορεί να προκαλέσει υποκλινικό κυψελιδικό και διάμεσο πνευμονικό οίδημα, το οποίο με τη σειρά του περιορίζει την ικανότητα για άσκηση.

Η ΚΑΔΚ είναι μια ευρέως αποδεκτή και αντικειμενική μέθοδος για λειτουργική σταδιοποίηση ασθενών με

ΧΚΑ^{19,20} και το VO_{2p} είναι ο πλέον διαδεδομένος δείκτης της ΚΑΔΚ που χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης για την επιβίωση των ασθενών αυτών.²¹ Για αρκετά έτη, το VO_{2p} αποτελούσε τη μόνη παράμετρο της ΚΑΔΚ που αξιολογούνταν και ακόμη παραμένει ως η πλέον διαδεδομένη μεταβλητή για την κατηγοριοποίηση των ασθενών αυτών.²² Ωστόσο, οι περιορισμοί της χρήσης της VO_{2p} δημιούργησαν την ανάγκη για αναζήτηση άλλων δεικτών της ΚΑΔΚ, που μπορούν να λειτουργήσουν ως προγνωστικοί παράγοντες. Το βασικό μειονέκτημα της VO_{2p} είναι ότι προϋποθέτει την επίτευξη μέγιστης κόπωσης, η οποία είναι δύσκολο να επιτευχθεί, ιδιαίτερα από ασθενείς με ΧΚΑ των οποίων οι καθημερινές δραστηριότητες είναι πολύ μικρότερες από το έργο που απαιτείται για τη διενέργεια μέγιστης κόπωσης. Επιπρόσθετα, η VO_{2p} μπορεί να υποεκτιμηθεί, γιατί εξαρτάται από τη φυσική κατάσταση των ασθενών, την κινητικότητά τους, την εξοικείωση με τη δοκιμασία, αλλά και την ενθάρρυνση του ιατρού που διενεργεί την κόπωση στον ασθενή για επίτευξη της μέγιστης δυνατής προσπάθειας. Τέλος, παρόλο που η VO_{2p} , μετρούμενη σε mL/kg/min, είναι καλύτερος δείκτης της ικανότητας για άσκηση από ό,τι η μέτρηση σε L/min,²³ έχει το μειονέκτημα ότι υποεκτιμά την ανοχή στην κόπωση σε παχύσαρκους ασθενείς και, αντίθετα, την υπερεκτιμά σε καχεκτικούς.^{24,25}

Αν και η προγνωστική αξία της VO_{2p} είναι σαφής με βάση τις παραπάνω απόψεις, παραμένει εξαιρετικά δύσκολο να οριστεί σαφής διαχωριστική τιμή της μεταβλητής αυτής. Ενώ, δηλαδή, τιμές της $VO_{2p} <14$ mL/kg/



Εικόνα 2. Διάγραμμα συσχέτισης της κλίσης V_E/V_{CO_2} με την πίεση ενσφίνωσης πνευμονικών τριχοειδών ηρεμίας και της κλίσης V_E/V_{CO_2} με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου.

Πίνακας 4. Αιμοδυναμικές μετρήσεις και παράμετροι της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης με βάση την κλίση V_E/VCO_2 (<34 έναντι ≥ 34).

	Κλίση V_E/VCO_2 <34 (n=69)	Κλίση V_E/VCO_2 ≥ 34 (n=29)	P
Ηλικία (έτη)	50±13	53±11	NS
Φύλο (σ/φ)	62/7	28/1	NS
Κατηγορία ΝΥΗΑ			NS
I	29	7	
II	37	15	
III	3	7	
Κλάσμα εξώθησης (%)	33,1±13,0	26,4±9,4	0,02
FEV ₁ (L)	3,0±0,8	2,6±0,7	0,03
FEV ₁ (% προβλεπόμενης)	90±17	80±19	0,02
FVC (L)	4,0±1,0	3,5±0,8	<0,001
FVC (% προβλεπόμενης)	96±15	87±18	<0,001
DL _{CO} (mL×min ⁻¹ ×mmHg ⁻¹)	26,8±8,2	20,1±6,5	0,001
DL _{CO} (% προβλεπόμενης)	83,3±19,9	68,2±18,6	NS
PCWP (mmHg)	11,3±5,7	19,9±9,1	<0,001
Κλίση V_E/VCO_2	27,3±3,3	38,4±5,8	<0,001
VO ₂ /HR (mL/παλμό)	11,8±3,8	9,0±2,8	<0,001
Αναπνευστική εφεδρεία (%)	42±16	39±18	NS
Μέγιστη HR (παλμοί/min)	144±19	130±24	0,003
Μέγιστη HR (% προβλεπόμενης)	85±11	77±14	0,007
VO _{2p} (mL/kg/min)	21,1±5,6	14,5±3,5	<0,001
VO _{2p} (% προβλεπόμενης)	65±18	49±14	<0,001

Οι παράμετροι εκφράζονται ως μέσες τιμές±σταθερή απόκλιση

ΝΥΗΑ: New York Heart Association, FEV₁: Βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1 sec, FVC: Βίαιη ζωτική χωρητικότητα, DL_{CO}: Διαχυτική ικανότητα πνευμόνων, PCWP: Πίεση ενσφύωσης πνευμονικών τριχοειδών, V_E/VCO_2 : Κλίση της σχέσης αερισμού και παραγωγής CO₂ από την έναρξη της άσκησης μέχρι τον αναερόβιο ουδό, HR: Καρδιακή συχνότητα, VO_{2p}: Μέση κατανάλωση οξυγόνου στα τελευταία 20 sec της άσκησης, NS: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά

min αποτελούν κριτήριο επιλογής ασθενών για μεταμόσχευση καρδιάς,²⁶ δεν υπάρχει διακριτός ουδός στην περιοχική τιμών της VO_{2p} μεταξύ 10–18 mL/kg/min,²⁷ η οποία αντιστοιχεί σε ενδιάμεση διαταραχή της ικανότητας για άσκηση, που είναι και το επίπεδο όπου φθάνει η πλειονότητα των ασθενών με ΧΚΑ. Για τους λόγους αυτούς, γίνεται προσπάθεια ανεύρεσης συμπληρωματικών δεικτών, που θα αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και θα βοηθήσουν στη διαστρωμάτωση του κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς. Μετά από την πρώτη συσχέτιση της αναπνευστικής απόκρισης κατά τη διάρκεια της άσκησης με την επιβίωση,²⁸ έχουν διενεργηθεί μελέτες, όπου η κλίση V_E/VCO_2 φαίνεται να είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης ασθενών με ΧΚΑ,^{29–31} ακόμα και σε ασθενείς με ενδιάμεση διαταραχή της ικανότητας για άσκηση.³ Αν και ο υπεραερισμός κατά τη διάρκεια της άσκησης σε ασθενείς με ΧΚΑ είναι

γνωστός,³² ο μηχανισμός που τον προκαλεί δεν είναι σαφής. Ένας πιθανός μηχανισμός μπορεί να είναι οι περιοριστικού τύπου διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΚΑ,³³ μια επιπλοκή κυρίως οφειλόμενη σε υποκλινικό κυψελιδικό και διάμεσο πνευμονικό οίδημα.³⁴ Η συμμετοχή του πλεονάζοντος πνευμονικού υγρού στον υπεραερισμό κατά την άσκηση υποστηρίζεται από μελέτες, στις οποίες παρατηρήθηκε επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας και της ανοχής στην άσκηση μετά από ταχεία έγχυση φυσιολογικού ορού.³⁵ Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται άθροιση υγρού στους πνεύμονες είναι η αυξημένη πνευμονική αγγειακή πίεση, εκφραζόμενη ως υψηλή PCWP κατά τη διάρκεια ηρεμίας.

Στην παρούσα μελέτη, η PCWP συσχετίστηκε με την VO_{2p} και την κλίση V_E/VCO_2 . Η συσχέτιση της VO_{2p} και της PCWP είναι παρόμοια με προηγούμενες μελέ-

Πίνακας 5. Αναλύσεις επιβίωσης.

Παράμετρος	χ^2	P	Σχετικός κίνδυνος	95% CI
<i>Μονοπαραγοντικές αναλύσεις επιβίωσης (univariate Cox regression analysis)</i>				
Κλάσμα εξώθησης (<25%)	10,07	0,002	3,7	1,5-8,9
ΝΥΗΑ (I, II έναντι III, IV)	6,94	0,008	3,2	1,3-7,9
PCWP (=12 mmHg)	6,67	0,01	2,8	1,2-6,5
ΑΤ (=11 mL/kg/min)	2,68	0,1	1,9	0,9-4,3
VO_{2p} (=14 mL/kg/min)	8,78	0,003	3,0	1,4-6,5
Κλίση V_E/VCO_2 (=34)	12,78	0,001	4,6	2,1-10,0
VO_2/HR (=10 mL/παλμό)	2,51	0,11	1,9	0,9-4,0
<i>Πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης (multivariate Cox regression survival analysis)</i>				
Κλάσμα εξώθησης (<25%)	20,51	0,01	3,1	1,4-7,7
VO_{2p} (=14 mL/kg/mL)	18,74	0,02	1,6	1,0-6,9
Κλίση V_E/VCO_2 (=34)	20,34	0,007	3,2	1,2-7,2

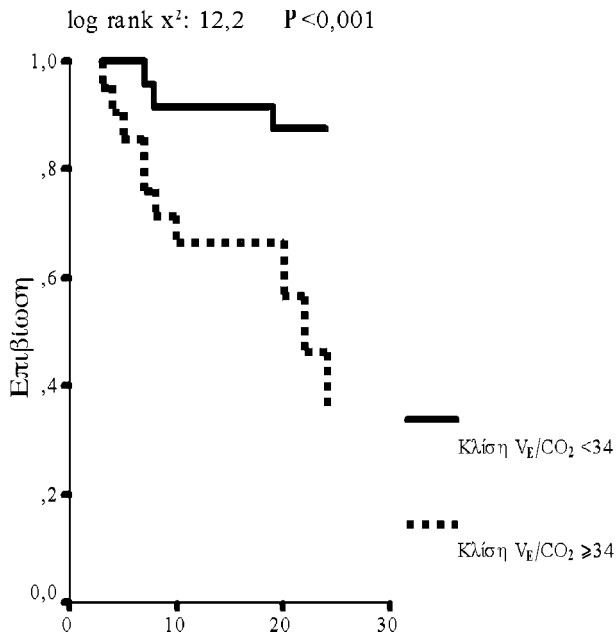
CI: Confidence interval, ΝΥΗΑ: New York Heart Association, PCWP: Πίεση ενσφύωσης πνευμονικών τριχοειδών, ΑΤ: Κατανάλωση οξυγόνου στο επίπεδο του αναερόβιου ουδού, VO_{2p} : Μέση κατανάλωση οξυγόνου στα τελευταία 20 sec της άσκησης, V_E/VCO_2 : Κλίση της σχέσης αερισμού και παραγωγής CO_2 από την έναρξη της άσκησης μέχρι τον αναερόβιο ουδό, HR: Καρδιακή συχνότητα.

τες.^{12,13} Η συσχέτιση της κλίσης V_E/VCO_2 και της PCWP δεν έχει αναφερθεί προηγούμενα. Το εύρημα αυτό υποστηρίζει την υπόθεση ότι το διάμεσο πνευμονικό οίδημα μπορεί να είναι ένας από τους κύριους μηχανισμούς για

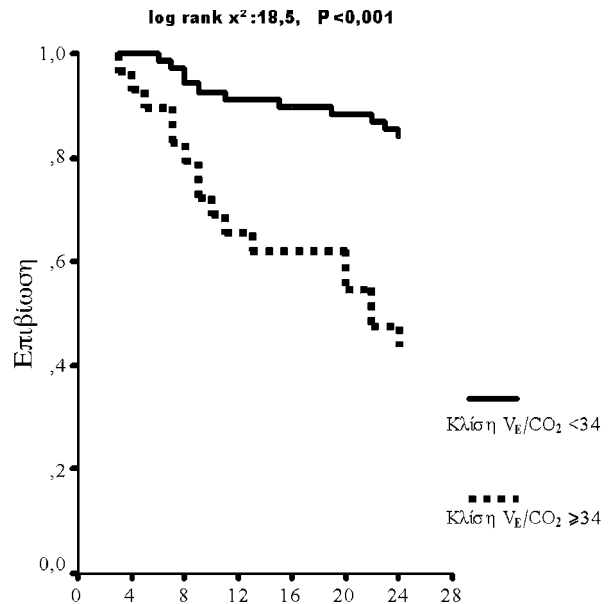
την ανάπτυξη υπεραερισμού κατά τη διάρκεια της άσκησης σε ασθενείς με ΧΚΑ. Ειδικότερα, η αύξηση της PCWP πάνω από τις τιμές ηρεμίας προκαλεί διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα, που με τη σειρά του έχει ως αποτέλεσμα υπεραερισμό και διακοπή της άσκησης.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα της μελέτης αυτής είναι η επιβεβαίωση ότι η κλίση V_E/VCO_2 είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ασθενών που πάσχουν από ΧΚΑ. Το εύρημα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, στις οποίες διερευνήθηκε η προγνωστική σημασία της κλίσης V_E/VCO_2 .^{2-4,29} Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με $V_E/VCO_2 \geq 34$ παρουσιάζουν τριπλάσιο κίνδυνο θνητότητας στη διάρκεια της διетуής παρακολούθησης. Επιπλέον, η κλίση V_E/VCO_2 αυξανόταν παράλληλα με τη σοβαρότητα της ΧΚΑ, καθώς επίσης και με την τιμή της PCWP στην ηρεμία, συμπεραίνοντας έτσι ότι το διάμεσο πνευμονικό οίδημα μπορεί να προκαλεί την αύξηση της κλίσης V_E/VCO_2 στους ασθενείς με ΧΚΑ. Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της παραμέτρου είναι ότι μπορεί να υπολογιστεί και από υπομέγιστη δοκιμασία κόπωσης, η οποία είναι ασφαλέστερη και ανετότερη για τον ασθενή.

Όπως παρατηρήθηκε και σε προηγούμενες μελέτες, στην παρούσα μελέτη ο καρδιακός δείκτης κατά την ηρεμία δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ομάδων των ασθενών κατά Weber.^{29,36} Ένα άλλο αξιοσημείωτο εύρημα είναι ότι στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης υπήρχε ευρεία διακύμανση στις τιμές της PCWP, παρά το ότι οι



Εικόνα 3. Καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan-Meier με βάση την κλίση V_E/VCO_2 (διαχωριστικό όριο: 34).



Εικόνα 4. Καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan-Meier με βάση την κλίση V_E/VCO_2 (διαχωριστικό όριο: 34) στην κατηγορία των ασθενών με VO_{2p} μεταξύ 10-18 mL/kg/min.

ασθενείς ήταν όλοι σε σταθερή κλινική κατάσταση. Το παραπάνω βρίσκεται σε συμφωνία με μελέτες που έγιναν σε παρόμοιους πληθυσμούς ασθενών.^{27,36,37}

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ενισχύουν την αξία της κλίσης V_E/VCO_2 στην πρό-

γνωση των ασθενών με ήπια έως σοβαρή ΧΚΑ. Επιπλέον, η συσχέτιση μεταξύ της κλίσης V_E/VCO_2 και της PCWP υποστηρίζει ότι το διάμεσο πνευμονικό οίδημα είναι ένας από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς υπεραερισμού των ασθενών με ΧΚΑ.

ABSTRACT

Ventilatory response to exercise as an independent predictor of long-term survival in chronic heart failure

D. SAKELLARIOU,¹ S. NANAS,¹ S. DIMOPOULOS,¹ S. KAPSIMALAKOU,¹ O. PAPAZACHOU,¹ P. RODITIS,¹ E. TSOLAKIS,² I. VENETSIAKOS,² I. NANAS,² C. ROUSSOS¹

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Laboratory of Cardiopulmonary Exercise Testing and Rehabilitation, "Evgenidio" Hospital, University of Athens, ²Department of Clinical Therapeutics, "Alexandra" Hospital, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(6):585-594

OBJECTIVE Patients with chronic heart failure (CHF) present exercise-induced hyperpnea, but the predictive role of this abnormal ventilatory response in risk stratification and its pathophysiological mechanism have not been thoroughly investigated. The objective of this study was to determine the relationship between exercise hyperpnea and resting hemodynamic measurements and evaluate the validity of V_E/VCO_2 as a risk predictor in patients with CHF. **METHOD** The study included 90 men and 8 women with CHF, who underwent a symptom-limited treadmill cardiopulmonary exercise test (CPET). Right heart catheterization and radionuclide ventriculography were performed within 72 hours of CPET. The follow-up period was 20±6 months. **RESULTS** The mean (±SD) left ventricular ejection fraction was 31±12% and the pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) was 13.8±7.9 mmHg. Twenty-seven patients died from cardiac causes during follow-up. Non-survivors compared to survivors had a lower peak VO_2 (16.5±4.9 vs 20.2±6.1 mL/kg/min, $P=0.003$), a steeper V_E/VCO_2 slope (34.8±8.3 vs 28.9±4.8, $P<0.001$) and a higher PCWP (19.5±8.6 vs 11.7±6.5 mmHg, $P=0.008$). On multivariate survival analysis, the V_E/VCO_2 slope was an independent prognostic factor (χ^2 : 20.3, relative risk: 3.2, 95% CI: 1.2-7.2, $P=0.007$). The overall mortality rate was 52% in patients with $V_E/VCO_2 \geq 34$ and 18% in those with $V_E/VCO_2 < 34$ (log rank χ^2 : 18.5, $P<0.001$). In a subgroup of patients (VO_{2p} : 10-18 mL/kg/min), the V_E/VCO_2 slope was also a significant predictor of mortality (relative risk: 6.2, 95% CI: 1.7-22.2, $P=0.002$). Patients with high V_E/VCO_2 had higher resting PCWP (19.9±9.1 vs 11.3±5.7 mmHg, $P<0.001$) and V_E/VCO_2 correlated significantly with PCWP (r : 0.57, $P<0.001$). **CONCLUSIONS** The V_E/VCO_2 slope, as an index of ventilatory response to exercise, sharpens the risk stratification of CHF patients. Interstitial pulmonary edema may be a pathophysiological mechanism of inefficient ventilation during exercise in these patients.

Key words: Exercise testing, Heart failure, PCWP, Survival, Ventilatory response

Βιβλιογραφία

1. WASSERMAN K, ZHANG YY, GITT A, BELLARDINELLI R, KOIKE A, LUBARSKY L ET AL. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997, 96:2221-2227
2. GITT AK, WASSERMAN K, KILKOWSKI C, KLEEMANN T, KILKOWSKI A, BANGERT M ET AL. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk or early death. *Circulation* 2002, 106:3079-3084
3. CORRA U, MEZANNI A, BOSIMINI E, SCAPELLATO F, IMPARATO F, GIANNUZZI P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002, 143:418-426
4. GUAZZI M, DE VITA S, CARDANO P, BARLERA S, GUAZZI MD. Normalization for peak oxygen uptake increases the prognostic power of the ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2003, 146:542-548

5. RIES AL, GREGORATOS G, FRIEDMAN PJ, CLANSEN JL. Pulmonary function tests in the detection of heart failure: Correlation with pulmonary artery wedge pressure. *Respiration* 1986, 49:241–250
6. GUAZZI M, AGOSTONI P, MATTURI M, PONTONE G. Pulmonary function, cardiac function and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol. *Am Heart J* 1999, 138:460–467
7. PURI S, BAKER BL, DUTKA DP, OAKLEY CM, HUGHES JMB, CLELAND JGF. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure: Its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation* 1995, 91:2769–2774
8. MANCINI DM, HENSON D, LAMANCA J, LENINE S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992, 86:909–918
9. NANAS S, NANAS J, KASSIOTIS C, ALEXOPOULOS G, SAMAKOVLIA, 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, 100:503–508
10. PONIKOWSKI P, FRANCIS DP, PIEPOLI MF, CERI DAVIES L, CHUA TP, DAVOS CH ET AL. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001, 103:967–972
11. CLARK AL, VOLTERANI M, SWAN JW, COATS AJS. Ventilation-perfusion matching in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1995, 48:259–270
12. NANAS S, NANAS J, PAPAACHOU O, KASSIOTIS CH, PAPAMICHALOPOULOS A, MILIC-EMILI J ET AL. Resting lung function and hemodynamic parameters as predictors of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Chest* 2003, 123:1–8
13. METRA M, DEI CAS L, PANINA G, VISIOLI O. Exercise hyperventilation, chronic heart failure and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol* 1992, 70:622–628
14. CHOMSKY DB, LANG CC, RAYOS GH, SHY Y, YEOH TK, PIERSON RN ET AL. Hemodynamic exercise testing: A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation* 1996, 94:3176–3183
15. ZENGER MR, BRENNER M, HARUNO M, MAHON D, WILSON AF. Measurement of cardiac output by automated single breath technique and comparison with thermodilution and Fick methods in patients with cardiac disease. *Am J Cardiol* 1993, 71:105–109
16. BEAVER WL, WASSERMAN K, WHIPP BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986, 60:2020–2027
17. WASSERMAN K, WHIPP BJ, KOYAL SN. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973, 35:236–243
18. WHIPP BJ, WARD SA, WASSERMAN K. Ventilatory responses to exercise and their control in man. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129(Suppl):S17–S20
19. WEBER KT, KINASEWITZ GT, JANICKI JS, FISHMAN AP. Oxygen utilization and ventilatory during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1982, 65:1213–1223
20. FRANCIOSA JA. Exercise testing in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1984, 53:1447–1450
21. MANCINI D, EISEN H, KUSSMAUL W, MULL R, EDMUNDS LH, WILSON JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991, 83:778–786
22. MANCINI D, LE JEMTEL T, AARONSON K. Peak VO_2 : A simple yet enduring standard. *Circulation* 2000, 101:1152–1157
23. STEVENSON LW. Role of exercise testing in the evaluation of candidates for cardiac transplantation. In: Wasserman K (ed) *Exercise gas exchange in heart disease*. Armonk, NY, Future Publ Co, 1996:271–286
24. HANSEN JE, SUE DY, WASSERMAN K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129(Suppl):S49–S55
25. CICOIRA M, ZANOLLA L, FRANCENCHINI L. Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in non cachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:2080–2085
26. CONTANZO MR, AUGUSTINE S, BOURGE R, BRISTOW M, O'CONNELL JB, DRISCOLL D ET AL. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. *Circulation* 1995, 92:3595–3612
27. MYERS J, GULLESTAD L, VAGELOS R, BELLIN D, FOWLER MB. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J* 2000, 139:78–84
28. CHUA TP, PONIKOWSKI P, HARRINGTON D, ANKER SD, WEBB-PEPLOE K, CLARK A ET AL. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29:1585–1590
29. KLEBER FX, VIETZKE G, WERNECKE KD, BANER U, OPITZ C, WENSEL R ET AL. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure. Prognostic impact. *Circulation* 2000, 101:2803–2809
30. FRANCIS DP, SHAMIN W, CERI DAVIES L, PIEPOLI MF, PONIKOWSKI P, ANKER SD ET AL. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: Continuous and independent prognostic value for V_E/VCO_2 slope and peak VO_2 . *Eur Heart J* 2000, 21:154–161
31. ROBBINS M, FRANCIS G, PASHKOW FJ, SNADER CE, HOERCHER K, YOUNG JB ET AL. Ventilatory and heart rate response to exercise: Better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation* 1999, 100:2411–2417
32. SULLIVAN MJ, HIGGINBOTHAM MB, CABB FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: Intact ventilation control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988, 77:552–559
33. FAGGIANO P, LOMBARDI C, SORGATO A. Pulmonary function tests in patients with congestive heart failure: Effects of medical therapy. *Cardiology* 1993, 83:30–35
34. HANGE A, BO G, WAALER BA. Interrelations between pulmonary liquid volumes and lung compliance. *J Appl Physiol* 1975, 38:608–614

35. PURI S, DUTKA DP, BAKER L, HUGHES JMB, CLELAND JGF. Acute saline infusion reduces alveolar-capillary membrane conductance and increases airflow obstruction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999, 99:1190–1196
36. ROUL G, MOULICHON ME, BAREISS P, GRIES P, KOEGLER A, SACREZ J ET AL. Prognostic factors of chronic heart failure in NYHA class II or III: Value of invasive exercise hemodynamic data. *Eur Heart J* 1995, 26:1387–1398
37. SZLACHCIC J, MASSIE BM, KRAME BL, TOPIC N, TUBAU J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985, 55:1037–1042

Corresponding author:

S. Nanas, University of Athens, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, “Evgenidio” Hospital, 20 Papadimantopoulou street, GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: snanas@cc.uoa.gr

