

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Μελέτη επίδρασης ενός προγράμματος καρδιοπνευμονικής αποκατάστασης, στην ενδοθηλιακή λειτουργία, αρτηριακή σκληρία και καρδιακή λειτουργία ασθενών μετά από λοίμωξη SARS-CoV2

Υποψήφια Διδάκτωρ : Μαρία Ιωάννα Γουναρίδη

Τριμελής Συμβουλευτική επιτροπή :

- 1) Καθηγητής Γεράσιμος Σιάσος (Επιβλέπων)
- 2) Καθηγητής Εμμανουήλ Βαβουρανάκης
- 3) Καθηγητής Νικόλαος Κουλούρης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λοίμωξη COVID-19 στους ανθρώπους εκδηλώνεται με ήπια έως σοβαρά συμπτώματα με υψηλό πυρετό, βήχα, κόπωση έως και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), σοβαρή φλεγμονή, σήψη, δυσλειτουργία των ζωτικών οργάνων και μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στο θάνατο. Έχει αποδειχθεί ότι στη σοβαρή λοίμωξη COVID-19, παρατηρείται έντονη ενεργοποίηση της πήξης και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που οδηγούν συχνά σε θρομβωτικές επιπλοκές τόσο στη φλεβική όσο και στην αρτηριακή κυκλοφορία. Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει την επαγόμενη από τον SARS-CoV-2 ενδοθηλιακή βλάβη στην οξεία αλλά και στη μετα-οξεία φάση της νόσου, η οποία πιθανώς να συμβάλλει στις επιπτώσεις του συνδρόμου «Long COVID-19» και στον εμμένοντα κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων. Φαίνεται ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στους νοσήσαντες ασθενείς μπορεί να παραμείνει σε σχέση με τους μη νοσήσαντες αρκετούς μήνες μετά τη μόλυνση ακόμα και σε ασθενείς που δεν χρειάστηκαν νοσηλεία, ούτε οξυγονοθεραπεία. Ταυτόχρονα η λοίμωξη COVID-19 επηρεάζει και τη καρδιά. Έχουν περιγραφεί πλήθος από διαφορετικές καρδιακές επιδράσεις που κυμαίνονται από μεμονωμένες αυξήσεις βιοδεικτών νέκρωσης μυοκαρδίου έως οξεία καρδιακή δυσλειτουργία και μυοκαρδίτιδα .

Η καρδιοπνευμονική αποκατάσταση σε ασθενείς με πνευμονία ή καρδιακή ανεπάρκεια κατέχει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της ικανότητας άσκησης, στη βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών καθώς και στην αποτροπή μακροχρόνιων επιπλοκών. Συνολικά τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν την ιδέα ότι, σε καρδιοπαθείς ασθενείς, τα προγράμματα αποκατάστασης βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι σημαντικά μειωμένη.

Η πρωταρχική υπόθεση της μελέτης στοχεύει στη διερεύνηση της επίδρασης ενός προγράμματος καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης, στην βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και των διαταραχών στο αρτηριακό τοίχωμα των ασθενών με παρελθούσα λοίμωξη COVID-19 ενώ ταυτόχρονα θα

μελετηθούν και δείκτες καρδιακής λειτουργίας (συστολικής και διαστολικής). Πρωτεύων καταληκτικό σημείο της μελέτης θα είναι η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της αρτηριακής σκληρίας στην ομάδα της αποκατάστασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία θα είναι η μεταβολή δεικτών συστολικής και διαστολικής λειτουργίας και η μεταβολή σε δείκτες φόρτισης της αριστερής κοιλίας καθώς και μεταβολή σε δείκτες φλεγμονής στον ορό.

Στη παρούσα μελέτη θα συμμετάσχουν ενήλικες ασθενείς με επιβεβαιωμένη παρελθούσα λοίμωξη COVID-19 οι οποίοι είτε νοσηλεύτηκαν είτε όχι. Για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν θα συμμετάσχουν ασθενείς όλων των σταδίων κατάταξης της βαρύτητας νόσου σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ). Οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν σε 2 ομάδες. Η μία ομάδα ασθενών θα συμμετέχει σε ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα αποκατάστασης (rehabilitation) διάρκειας 3 μηνών σε συνεργασία με την Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του ΓΝΝΘΑ "ΣΩΤΗΡΙΑ" και η δεύτερη ομάδα (ελέγχου) δε θα συμμετέχει. Οι ασθενείς θα ενταχθούν στο πρόγραμμα αποκατάστασης τουλάχιστον 6 εβδομάδες από την ημέρα που έλαβαν το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Προ και μετά της ένταξης στο πρόγραμμα αποκατάστασης θα μελετηθεί: α) η λειτουργική κατάσταση του αρτηριακού δικτύου και του ενδοθηλίου, β) η καρδιακή λειτουργία με ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών καθώς και διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη γ) θα μετρηθούν δείκτες φλεγμονής και πήξης, μυοκαρδιακά ένζυμα και νατριουρητικά πεπτίδια.

Ειδικότερα, η ενδοθηλιακή λειτουργία θα εκτιμηθεί με μέτρηση του FMD (Flow-Mediated Dilation) και η αρτηριακή σκληρία θα εκτιμηθεί με υπολογισμό του PWV (Pulse Wave Velocity) και του AI (Augmentation index). Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη θα περιλαμβάνει εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας αριστερής και δεξιάς κοιλιάς, καθώς και εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας.

PH.D. THESIS TITLE

Study of the effect of a cardiopulmonary rehabilitation program on endothelial function, arterial stiffness, and cardiac function in patients after SARS-COV2 infection

PhD candidate: Maria Ioanna Gounaridi

Three-member advisory committee:

- 1) Professor Gerasimos Siasos (Supervisor)
- 2) Professor Emmanouil Vavouranakis
- 3) Professor Nikolaos Koulouris

ABSTRACT

COVID-19 infection in humans manifests with mild to severe symptoms ranging from fatigue, cough, high fever, up to acute respiratory distress syndrome (ARDS), severe inflammation, sepsis, and dysfunction of vital organs and can even lead to death. It has been shown that in severe COVID-19 infection, marked activation of the coagulation cascade and endothelial dysfunction are observed, often leading to thrombotic complications in both venous and arterial circulation. Several studies have described the SARS-CoV-2-induced endothelial damage in the acute as well as in the post-acute phase of the disease, which may contribute to the effects of the “Long COVID-19” syndrome and the persistent risk of adverse cardiovascular events. It appears that endothelial dysfunction in convalescent COVID-19 patients may last for several months after the acute disease, even in patients who did not required hospitalization or oxygen supply therapy. Moreover, several different cardiac effects have been described ranging from isolated increases in biomarkers of myocardial necrosis to acute cardiac dysfunction and myocarditis.

Cardiopulmonary rehabilitation in patients with pneumonia or heart failure has an important role in increasing exercise capacity, improving patients' functional status, and preventing long-term complications. Overall, the available data support the idea that, in cardiovascular patients, rehabilitation programs improve endothelial function, particularly when it is significantly impaired.

The purpose of this study is to investigate the effect of a cardiorespiratory rehabilitation program on the improvement of endothelial dysfunction and arterial wall properties of patients with convalescent COVID-19 infection. The impact of cardiopulmonary rehabilitation program on systolic and diastolic cardiac function parameters will also be studied. For the purpose of the study patients with confirmed past COVID-19 infection who were either hospitalized or not will be enrolled. All participants will be randomly allocated into 2 groups

The first one group (Rehabilitation group) additional to instructions for gradual recovery of their usual physical activities will be assigned to a comprehensive rehabilitation program lasting 3 months and the second group (Not Rehabilitation-Control group) will be given instructions for gradual recovery of their usually physical activities. Patients will join the rehabilitation program at least 6 weeks from the day they were discharged from the hospital. At the beginning of the study and at the end of the study (following the 3 months recovery period) the following parameters will be studied: a) the endothelial function and the arterial wall properties, b) cardiac function with a 12-lead electrocardiogram as well as a transthoracic echocardiographic study c) blood biomarkers of inflammation and coagulation, cardiac troponic levels as an index of myocardial injury and natriuretic peptides.

In particular, endothelial function will be assessed by measuring FMD (Flow-Mediated Dilation) and arterial stiffness will be assessed by calculating PWV (Pulse Wave Velocity) and AIx (Augmentation index). The echocardiographic study will include an assessment of left and right ventricular systolic function, as well as an assessment of diastolic function.