



**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**



**ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ
ΝΟΣΗΛΕΥΘΗΚΑΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ SARS-COV-2**

ΘΑΜΝΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΑΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : ΔΑΝΙΗΛ ΖΩΗ, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Ιατρικού
Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΑΝΙΗΛ ΖΩΗ

ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ

ΦΩΤΕΙΝΗ ΜΑΛΛΗ

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	3
Abstract	4
Εισαγωγή.....	5
Γενικό μέρος.....	7
Κορωνοϊοί	7
SARS/MERS-CoV	7
SARS-CoV-2.....	8
Γενική συμπτωματολογία της νόσου Covid-19.....	9
Μηχανισμοί δράσης του SARS-CoV-2.....	11
Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις της νόσου COVID-19	14
Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης καρδιαγγειακών επιπλοκών από την ασθένεια COVID-19	17
Καρδιαγγειακή αποκατάσταση-βασικές αρχές	20
Ειδικό μέρος	26
Καρδιαγγειακή αποκατάσταση και COVID-19-Μηχανισμοί δράσης.....	26
Καρδιακή αποκατάσταση κατά την ανάρρωση από COVID-19-βασικές αρχές.....	30
Η προπόνηση αντοχής ως πρόγραμμα CR	38
Η ΗΙΠΤ ως πρόγραμμα CR	43
Τηλεαποκατάσταση.....	46
Συζήτηση.....	48
Βιβλιογραφία.....	50

Περίληψη

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές αποτελούν μια από τις πιο συχνές επιπτώσεις της COVID-19 και οι αιτίες τους έχουν μελετηθεί εκτενώς. Οι μηχανισμοί καρδιαγγειακής βλάβης φαίνεται να περιλαμβάνουν το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), στο οποίο ο ιός SARS CoV-2 δεσμεύεται ώστε να διεισδύσει στα κύτταρα, καθώς και άλλους μηχανισμούς, οι περισσότεροι από τους οποίους εξακολουθούν να βρίσκονται κάτω από μελέτη. Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές της COVID-19 περιλαμβάνουν καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθεια, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αρρυθμίες και φλεβικό θρομβοεμβολισμό. Η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει στη συλλογή επιστημονικών στοιχείων αξιοποιώντας τις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Pedro για να επισημάνει τις καρδιαγγειακές επιπλοκές της COVID-19 και να παρουσιάσει τα πρωτόκολλα αποκατάστασης που προτείνονται για αυτούς τους ασθενείς. Η σωματική άσκηση, ένα σημαντικό μέρος της καρδιακής αποκατάστασης, είναι ένα ισχυρό εργαλείο στη φυσιοθεραπεία ικανό να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα και συμβάλλει στην αποκατάσταση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και τον περιορισμό των θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Συμπερασματικά, λόγω της μεγάλης ποικιλίας πιθανών προγραμμάτων άσκησης που μπορούν να επιτευχθούν συνδυάζοντας την ένταση, τη διάρκεια και την ταχύτητα με διάφορους τρόπους και προσαρμόζοντας το πρόγραμμα με βάση τη συνεχή παρακολούθηση των ασθενών, η σωματική άσκηση ταιριάζει στη αποθεραπεία των ασθενών που βρίσκονται στην περίοδο ανάρρωσης από την COVID-19 και παρουσιάζουν εξασθενημένο καρδιαγγειακό σύστημα διαφόρων βαθμών.

Abstract

Cardiovascular implications of are one of the most common form of COVID-19 side effects and their cause has been extensively investigated. The mechanisms of cardiovascular damage seem to involve the protein angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), to which severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-2 (CoV-2) binds to penetrate cells and other mechanisms, most of which are still under study. Cardiovascular sequelae of COVID-19 include heart failure, cardiomyopathy, acute coronary syndrome, arrhythmias, and venous thromboembolism. The present thesis aims to collect scientific evidence by exploiting PubMed, Scopus, and Pedro databases to highlight the cardiovascular complications of COVID-19 and to define the physiotherapy treatment recommended for these patients. Exercise training (ET), an important part of cardiac rehabilitation, is a powerful tool in physiotherapy, capable of inducing significant changes in the cardiovascular system and facilitates the recovery of endothelial dysfunction and the containment of thromboembolic complications. In conclusion, due to the wide variety of possible exercise programs that can be obtained by combining intensity, duration, and speed in various ways, and by adjusting the program based on continuous patient monitoring, exercise training is well suited for the treatment of post-COVID patients with an impaired cardiovascular system of various degrees.

Εισαγωγή

Η νόσος του κορωνοϊού 2019 (Coronavirus 2019/COVID-19) είναι μια μεταδοτική ασθένεια που προκαλείται από το νέο στέλεχος κορωνοϊού SARS-CoV-2 και εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην πόλη Γουχάν της Κίνας τον Δεκέμβριο του 2019 και από τότε έχει πάρει εκτάσεις πανδημίας, επηρεάζοντας δυσμενώς τη λειτουργία του συστήματος υγείας, την παγκόσμια οικονομία και την καθημερινή ζωή. Η κλινική εκδήλωση του COVID-19 κυμαίνεται από την παντελή απουσία συμπτωμάτων έως απειλητικές για τη ζωή παθολογικές καταστάσεις, όπως αγγειίτιδα, μυοκαρδίτιδα, σοβαρή πνευμονία, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο. Αν και ο ιός προσβάλλει συχνότερα την αναπνευστική οδό, μπορεί άμεσα και έμμεσα (όπως καταιγίδα κυτταροκινών, οξειδωτικό στρες, αγγειακή φλεγμονή, θρόμβωση) να οδηγήσει σε πολλές μη πνευμονικές επιπλοκές (2-4).

Η πρωταρχική αιτία των καρδιαγγειακών επιπλοκών λόγω της ασθένειας COVID-19 φαίνεται να είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενώ επίσης υπάρχει σύνδεση με τις σοβαρές θρομβοεμβολικές επιπλοκές σε φλεβικό, πνευμονικό και εγκεφαλικό επίπεδο που έχουν καταγραφεί σε πολλούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και νέων ασθενών. Ο πρωταρχικός στόχος του ιού SARS CoV-2 είναι οι υποδοχείς ACE2 (ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2), στους οποίους προσδένεται ώστε να εισέλθει στα κύτταρα. Οι υποδοχείς αυτοί είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες που απαντώνται σε ένα μεγάλο αριθμό ιστών, όπως τους πνεύμονες, την καρδιά, τα νεφρά και το λεπτό έντερο, καθώς εκφράζονται όχι από τα επιθηλιακά κύτταρα αυτών των ιστών αλλά και από εξειδικευμένα κύτταρα, όπως τα καρδιομυοκύτταρα και τα κύτταρα των πνευμονικών κυψελίδων. Η ACE2 λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας σε μια ποικιλία οργάνων που λειτουργούν ως ρυθμιστές της αρτηριακής πίεσης και των μηχανισμών κατά της αθηροσκλήρωσης. Όταν ο ιός SARS-CoV-2 συνδέεται με τους υποδοχείς ACE2, οδηγεί σε μείωση της έκφρασης της ACE2, προάγοντας τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, κάτι που σχετίζεται άμεσα με τις καρδιαγγειακές αλλά και άλλες επιπλοκές που παρατηρούνται σε άτομα που αναρώνουν από την ασθένεια(2, 5-7) .

Η καρδιακή αποκατάσταση είναι μια πολύπλοκη, διεπαγγελματική παρέμβαση προσαρμοσμένη σε μεμονωμένους ασθενείς με διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις όπως ισχαιμική καρδιακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιαγγειακές παρεμβάσεις όπως στεφανιαία αγγειοπλαστική ή επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (bypass) (8). Ο σκοπός της φυσικοθεραπείας στο πλαίσιο των καρδιαγγειακών επιπλοκών της COVID-19 είναι να προκαλέσει τη συστηματική αντιοξειδωτική απόκριση ώστε να τεθεί υπό έλεγχο η φλεγμονώδης κατάσταση που δημιουργείται από τον ιό και να περιορίσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλείται από την ασθένεια (9). Με βάση τα μέχρι τώρα αποτελέσματα σε

ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφοροι τύποι ασκήσεων. Έχει πλέον αποδειχθεί ότι η τακτική αερόβια άσκηση μέτριας έντασης αυξάνει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή σε άτομα με μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία. Επιπλέον, οι διαλλειματικές ασκήσεις, σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, φαίνεται να είναι το ίδιο ή και περισσότερο αποτελεσματικές στην βελτίωση της καρδιαγγειακής και ενδοθηλιακής λειτουργίας σε σύγκριση με την προπόνηση αντοχής. Παρόλα αυτά, ασκήσεις αντίστασης σε συνδυασμό με ασκήσεις διαλλειματικής προπόνησης υψηλής έντασης (HIIT) αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερο έδαφος (1, 9-11).

Όπως παρατηρείται, λόγω της μεγάλης ποικιλίας πιθανών προγραμμάτων άσκησης που μπορούν να επιτευχθούν συνδυάζοντας την ένταση, τη διάρκεια, την ταχύτητα εκτέλεσης και το είδος της άσκησης με πολλούς διαφορετικούς τρόπους, και ορίζοντας το πρόγραμμα με βάση τη συνεχή παρακολούθηση των ασθενών, η προπόνηση είναι κατάλληλη για τη θεραπεία ασθενών μετά από COVID με εξασθενημένο καρδιαγγειακό σύστημα διαφόρων βαθμών(9). Μεγάλης σημασίας είναι επίσης μια διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει άσκηση, διατροφή και ψυχολογική υποστήριξη για τη άμβλυνση των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι οι συνθήκες του lockdown έχουν ωθήσει πολλούς ασθενείς και εργαζόμενους στην πραγματοποίηση τηλε-αποκατάστασης. Η καρδιακή τηλε-αποκατάσταση βασίζεται κυρίως στην εφαρμογή ασκήσεων διαλλειματικής προπόνησης ή αντοχής, παράλληλα με αεροβικές ασκήσεις ή με τη χρήση στατικού ποδήλατου ή διαδρόμου. Η απομακρυσμένη καρδιο-αποκατάσταση είναι ασφαλής και αποτελεσματική ακόμη και για ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση (9, 12).

Γενικό μέρος

Κορωνοϊοί

Οι κορωνοϊοί (ή κορωνοϊοί) ανήκουν στην οικογένεια των Coronoviridae της τάξης Nidovirales και για πρώτη φορά απομονώθηκαν το 1965 από τους Tyrell και Bynoe από ρινικά εκκρίματα παιδιού με τυπικά συμπτώματα κοινού κρυολογήματος. Το όνομά τους προέρχεται από τη λατινική λέξη corona, καθώς οι άκανθες του ελίτρου σχηματίζουν στέμμα γύρω από τον ιό, όταν αυτός παρατηρείται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Οι ιοί αυτοί έχουν σχήμα σφαιρικό ή ραβδοειδές και ο πυρήνας τους περιέχει μονή θετική γραμμική έλικα (+) RNA. Οι κορωνοϊοί προσβάλλουν μια μεγάλη ποικιλία θηλαστικών και πουλιών. Μέχρι πρόσφατα οι ανθρώπινοι κορωνοϊοί ήταν γνωστό ότι προκαλούν ελαφρά νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα, αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία του κοινού κρυολογήματος (10-30%) μετά τους ρινοϊούς (3, 4). Πρίν την εμφάνιση του νέου κορωνοϊού υπήρχαν 6 γνωστοί τύποι κορωνοϊών που μόλυναν τον άνθρωπο· οι 4 από αυτούς (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1) προκαλούν συμπτώματα παρόμοια με το κοινό κρυολόγημα, ενώ οι ιοί SARS-CoV και MERS-CoV έχουν σημαντικά σοβαρότερη συμπτωματολογία (3). Τα εκτιμώμενα ποσοστά μετάλλαξης των κορωνοϊών είναι μέτρια έως υψηλά σε σύγκριση με εκείνα άλλων ssRNA ιών (13). Η οργάνωση του γονιδιώματος και η γονιδιακή έκφραση είναι παρόμοιες για όλους τους κορωνοϊούς. Το ORF1a/b, που βρίσκεται στο 5' άκρο, κωδικοποιεί 16 μη δομικές πρωτεΐνες (nonstructural proteins-NSPs) (που ονομάζονται NSP1-NSP16), ενώ άλλα ORFs στο 3' άκρο κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών S, του περιβλήματος (E), της μεμβράνης (M) και του πυρηνοκασιδίου (N) (3).

SARS/MERS-CoV

Το 2003 εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην Κίνα η νόσος σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (Severe Acute Respiratory Syndrome-SARS), που προκλήθηκε από ένα ένα νέο στέλεχος κορωνοϊού (SARS-CoV-1). Τα συμπτώματα αυτής της νόσου είναι υψηλός πυρετός, ξηρός βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, κεφαλαλγία, μυαλγία, ανορεξία και διάρροια. Από αυτή την ασθένεια έχουν νοσήσει 8422 άτομα (κυρίως στην Κίνα) και παρουσιάζει θνησιμότητα περίπου 11% (3, 4, 13).

Σχεδόν μια δεκαετία αργότερα, το 2012 εμφανίστηκε ένας νέος κορωνοϊός που προκαλεί μια ασθένεια παρόμοια με την SARS, και ονομάστηκε μεσανατολικό αναπνευστικό σύνδρομο (Middle Eastern

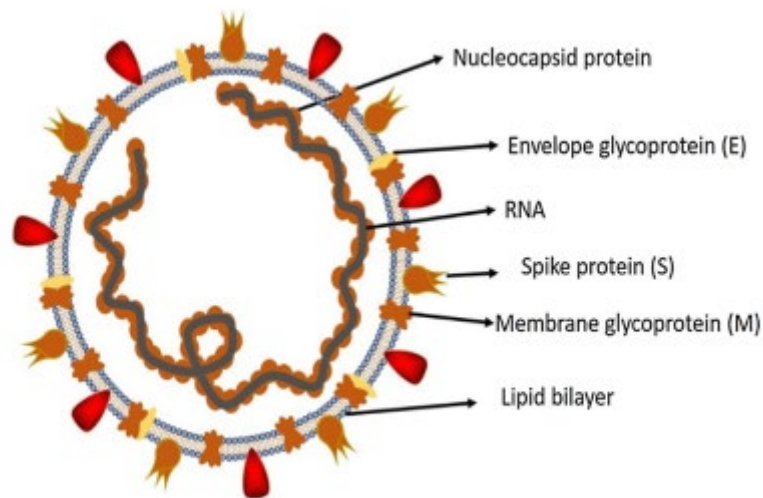
Respiratory Syndrome-MERS) MERS-CoV. Συνολικά έχουν νοσήσει 2520 άτομα από την ασθένεια, κυρίως στη Σαουδική Αραβία και τη Νότια Κορέα. Παρόμοια με το SARS, το MERS εκδηλώνεται ως σοβαρή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με παράλληλη εμφάνιση μη αναπνευστικών συμπτωμάτων και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (περίπου 35%) . Οι συμπτωματικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν πυρετό, ρίγη, δυσκαμψία, μυαλγία, δυσφορία, βήχα, δύσπνοια και γαστρεντερικά συμπτώματα διάρροιας, εμετού και κοιλιακού πόνου. Η πνευμονία είναι συχνή και η σοβαρή λοίμωξη με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια και σοκ είναι ιδιαίτερα συχνή μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών. Προηγούμενες μελέτες έχουν εκτιμήσει ότι περίπου το 12,5-25% των λοιμώξεων από τον MERS-CoV μπορεί να είναι ασυμπτωματικές (3, 14).

SARS-CoV-2

Η νόσος του κορωνοϊού 2019 (Coronavirus 2019/COVID-19) είναι μια μεταδοτική ασθένεια που προκαλείται από το νέο στέλεχος κορωνοϊού SARS-CoV-2 και εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην πόλη Γουχάν της Κίνας τον Δεκέμβριο του 2019 και από τότε έχει πάρει εκτάσεις πανδημίας. Το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 έχει αναφερθεί ότι είναι πάνω από 80% όμοιο με αυτό των SARS-CoV και MERS-CoV, οπότε οι ιοί αυτοί είναι παρόμοιοι στη δομή τους. Οι κύριες πρωτεΐνες τους είναι δομικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών S, E, M και N, της βοηθητικής πρωτεΐνης (accessory protein) και των NSPs (NSP1-16). Όλοι αυτοί οι ιοί βασίζονται στην πρωτεΐνη S για τον εντοπισμό κυτταρικών στόχων και την σύζευξη με τις μεμβράνες του κυττάρου. Οι πρωτεΐνες S αποτελούνται από τις υπομονάδες S1 και S2. Η υπομονάδα S1 περιέχει μια NTD και μια C περιοχή (domain), στην οποία υπάρχει μια περιοχή αναγνώρισης υποδοχέων (receptor binding domain RBD). Αυτή η περιοχή δεν είναι ισχυρά προσδεδεμένη στον ιό, με αποτέλεσμα αυτός να είναι ικανός να προσδένεται σε πολλαπλούς υποδοχείς ταυτοχρόνα. Ο SARS-CoV αναγνωρίζει μόνο τον υποδοχέα ACE2, ο SARS-CoV-2 αναγνωρίζει τον ACE2 και το CD147, ενώ ο MERS αναγνωρίζει τον DPP4, γεγονός που προκύπτει από τις διαφορές μεταξύ των RBD υποδομών του SARS-CoV, του SARS-CoV-2 και του MERS-CoV. Η λειτουργία των βοηθητικών και μη δομικών πρωτεϊνών αυτών των τριών ιών σχετίζεται με την αντιγραφή και τη συναρμολόγηση του ιού (3, 4).

Οι μεταλλάξεις στον SARS-CoV-2 έχουν γίνει αντικείμενο εκτενούς έρευνας. Οι επιφανειακές πρωτεΐνες του SARS-CoV και του BatCoV-RaTG13 (κορωνοϊός νυχτερίδας), των πλησιέστερων δυνητικών προδρόμων του SARS-CoV-2 έχουν 76 και 97% παρόμοια αλληλουχία, αντίστοιχα, με εκείνη του SARS-CoV-2. Σε σύγκριση με εκείνη του SARS-CoV, η αντιγονική επιφάνεια του SARS-CoV-2 είναι αρκετά διαφορετική σε σύγκριση με άλλους CoVs. Από την έναρξη της επιδημίας του στα τέλη του 2019, ο SARS-CoV-2 έχει αποκτήσει μεταλλάξεις σε όλο το γονιδίωμά του και υπάρχουν ήδη

εκατοντάδες στελέχη του ιού με παγκόσμια κατανομή. Μέχρι τα τέλη Μαΐου υπήρχαν 16.004 διαθέσιμες αλληλουχίες πλήρους γονιδιώματος του ιού και αποκαλύφθηκε ότι η περιοχή που έχει υποστεί τις περισσότερες μεταλλάξεις είναι το ORF8-L84S. Η χρονική ανάλυση υποθέτει μέσο ρυθμό νουκλεοτιδικών αντικαταστάσεων 5×10^{-4} αντικαταστάσεις ανά θέση ανά έτος. Με βάση αυτές τις μεταλλάξεις, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να χωριστεί σε δύο υποτύπους, S και L. Ο τύπος "L" φαίνεται να είναι πιο διαδεδομένος και επιθετικός. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μολυνθεί από έναν ή και από τους δύο τύπους (3, 15).



Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση του ιού SARS-CoV-2 (4)

Γενική συμπτωματολογία της νόσου Covid-19

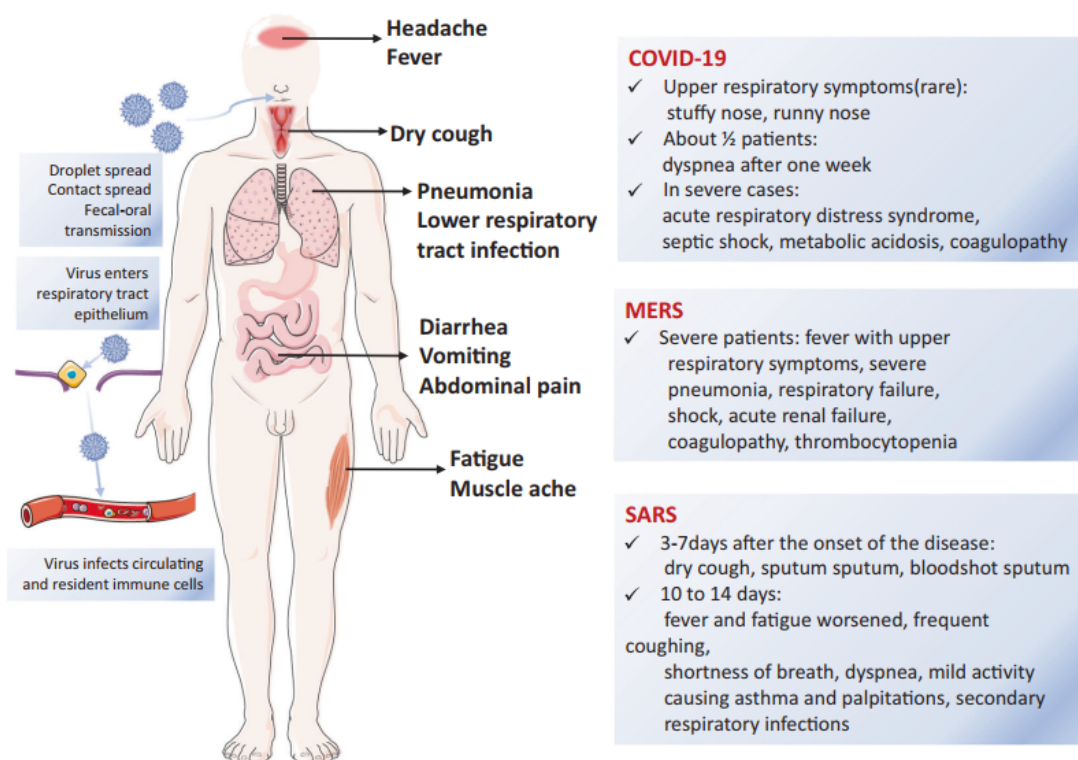
Ο κύκλος ζωής του SARS-CoV-2 ξεκινά με την πρόσδεση του ιού στα κύτταρα μέσω του υποδοχέα ACE2, που είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη (16). Μόλις δεσμευτεί στον ACE2, ο ιός εισέρχεται στο κύτταρο μέσω ενδοκύττωσης. Το επόμενο βήμα είναι η σύντηξη των μεμβρανών, όπου το ιικό γονιδίωμα RNA εισέρχεται στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα ώστε να μεταφραστεί. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των κωδικοποιημένων πρωτεϊνών και του ιικού RNA στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου και της συσκευής Golgi οδηγεί στη συναρμολόγηση του ισωματίου και την έξοδό του από το κύτταρο μέσω εξωκύττωσης (3).

Αν και η COVID-19 προκαλεί αναπνευστικά συμπτώματα, όπως βήχα (63,1% των ασθενών), σφίξιμο στο στήθος (35,7%), δύσπνοια (35%) και αναπνευστική ανεπάρκεια (19,5%), μπορεί επίσης να

αναπτύξει μια ποικιλία μη αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως διάρροια (12,9%), πονοκέφαλο (15,4%), οφθαλμικές εκδηλώσεις (32%) και απώλεια της όσφρησης και της γεύσης (53%) (17, 18).

Τα πρώτα συμπτώματα κάνουν την εμφάνισή τους 3-7 ημέρες μετά την μόλυνση (3) και περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα, μυαλγία και κόπωση. Σπανιότερα παρατηρούνται, μεταξύ άλλων, παραγωγή πτυέλων, αιμόπτυση και πονοκέφαλος. Παρόμοια με το SARS και το MERS, ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome-ARDS) . Περίπου το 20% των ασθενών με COVID-19 είναι εντελώς ασυμπτωματικοί ενώ από αυτούς που νοσούν το 81% των ασθενών αναπτύσσουν μόνο ήπια συμπτώματα, με ήπια πνευμονία ή απουσία αυτής και το 5% είναι σε σοβαρή και κρίσιμη κατάσταση, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που χρειάζονται φροντίδα στη ΜΕΘ τείνουν να είναι πολύ μεγαλύτεροι σε ηλικία και είναι πιθανότερο να έχουν υποκείμενες συννοσηρότητες, όπως υπέρταση και διαβήτη. Επιπλέον, συμπτώματα όπως ο φαρυγγικός πόνος και η ανορεξία αναφέρονται σε υψηλότερα ποσοστά μεταξύ των ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ από ό,τι μεταξύ των ασθενών που δεν νοσηλεύονται (3, 17, 18).

Ένα μέρος των ασθενών που έχουν αναρρώσει από την ασθένεια εμφανίζουν μετά-COVID σύνδρομο (Post-COVID-19 Syndrome), το οποίο μπορεί να διαρκέσει ακόμα και 6 μήνες μετά την ανάρρωση από τη βασική ασθένεια. Οι επιπλοκές που έχουν αναφερθεί είναι πνευμονική δυσλειτουργία (20.7%), νευρολογικές και οσφρητικές διαταραχές (24.13%), και μια σειρά μη ειδικών επιπλοκών όπως πόνος, κόπωση, αϋπνία, πονοκέφαλος, ταχυκαρδία, μειωμένη όρεξη κλπ (55.17%) (19).



Εικόνα 2: Γενική συμπτωματολογία των νόσων SARS, MERS, COVID-19 (3)

Μηχανισμοί δράσης του SARS-CoV-2

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο SARS-CoV-2, χρησιμοποιεί τον ACE2 υποδοχέα για να εισέλθει στον ξενιστή. Το ένζυμο ACE2 είναι μια πολυλειτουργική πρωτεΐνη που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην καρδιά, τους πνεύμονες και τα επιθηλιακά κύτταρα των αγγείων (και σε μικρότερο βαθμό στα νεφρά, το λεπτό έντερο και τους όρχεις) (7, 18, 20, 21) και ο πρωταρχικός φυσιολογικός του ρόλος είναι η ενζυμική μετατροπή της αγγιοτενσίνης (Ang) II σε Ang1-7 και της Ang-I σε Ang1-9, τα οποία είναι προστατευτικά πεπτίδια του καρδιαγγειακού συστήματος (20). Αξίζει να σημειωθεί ότι SARS-CoV-2 έχει σημαντικά υψηλότερη συγγένεια πρόσδεσης του ACE2 σε σύγκριση με τον SARSCoV (22).

Καθώς οι πιο συχνές αλλά και οι πιο σοβαρές επιπλοκές της COVID-19 εμφανίζονται κυρίως στο αναπνευστικό σύστημα, ορισμένες μελέτες υποστήριξαν ότι ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα ως πρωταρχικό στόχο, δεδομένου ότι ο ACE2 εκφράζεται επίσης στην κατώτερη αναπνευστική οδό. Ωστόσο, ο ACE2 φαίνεται να εκφράζεται σε υψηλότερα επίπεδα σε πολλούς άλλους ανθρώπινους ιστούς, όπως στο λεπτό έντερο, στους όρχεις, στους νεφρούς, στην καρδιά, στον θυρεοειδή και στον λιπώδη ιστό. Έτσι, όσον αφορά την έκφραση του ACE2, οι πνεύμονες και άλλα συστήματα μπορεί να αποτελούν στόχο για τον ιό (21).

Η ανοσολογική απόκριση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθολογία των λοιμώξεων από κορωνοϊούς, καθώς οι λοιμώξεις αυτές προκαλούν υπεραντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος (3, 17). Όπως ο SARS-CoV και ο MERS-CoV, έτσι και ο SARS-CoV-2 επάγει χαμηλά επίπεδα αντιικών παραγόντων ιντερφερόνης και υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως οι ιντερλευκίνες (IL - IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (Tumour Necrosis Factor α-TNFα) και υψηλά επίπεδα χημειοκινών, προκαλώντας δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών και χημειοκινών οδηγούν σε αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων στον πνευμονικό ιστό προκαλώντας πνευμονική βλάβη (23, 24).

Η ανοσολογική δυσλειτουργία που παρατηρείται στη λοίμωξη SARS-CoV-2 δείχνει ότι η καταγίδα κυτταροκινών συνδέεται στενά με την ανάπτυξη του SARS και τη σοβαρότητα και τον κίνδυνο θανάτου, δεδομένου ότι η καταγίδα κυτταροκινών θεωρείται μία από τις κύριες αιτίες της πολυοργανικής ανεπάρκειας που παρατηρείται σε ασθενείς με βαριά μορφή COVID-19 (18, 23, 24). Επομένως, η ανοσολογική δυσλειτουργία και η προφλεγμονώδης κατάσταση συνδέονται στενά με τη βλάβη των αναπνευστικών ιστών. Επιπλέον, ένας δυνητικά μεγαλύτερος κίνδυνος λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος λόγω κοροναϊού έχει καταδειχθεί προηγουμένως σε άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (25).

Σε συνδυασμό με τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ένα σημαντικό στοιχείο που παρατηρείται σε ασθενείς με COVID-19 (26), το οποίο σχετίζεται με το γεγονός ότι οι υποδοχείς ACE2 παράγονται επίσης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο ACE2 λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας σε μια ποικιλία οργάνων δρώντας ως ρυθμιστής της αρτηριακής πίεσης και των μηχανισμών κατά της αθηροσκλήρωσης (27). Στο πλαίσιο αυτό, ο SARS-CoV-2 συνδέεται με τους υποδοχείς ACE2, οδηγώντας σε μειωμένη έκφραση του ACE2, προάγοντας τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση και άλλες καρδιαγγειακές ανωμαλίες (7). Η μόλυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή μικροαγγειακή και μακροαγγειακή δυσλειτουργία και υπερπηκτικότητα(7, 18).

Αρκετοί ασθενείς με SARS-CoV-2 εμφανίζουν ενδοθηλίτιδα και αυτή η εκτεταμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με την προπηκτική κατάσταση και την απόπτωση των κυττάρων, βλάπτοντας το καρδιαγγειακό σύστημα (26). Η ενδοθηλίτιδα χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη διαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο μειώνει την ικανότητα αγγειοδιαστολής και προκαλεί προφλεγμονώδη και προθρομβωτική κατάσταση (9).

Εκτός από αυτές τις διαταραχές, η COVID-19 επηρεάζει επίσης το περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (28). Λόγω των νευροτροπικών χαρακτηριστικών του, ο SARS-CoV-2 μπορεί να εισβάλει

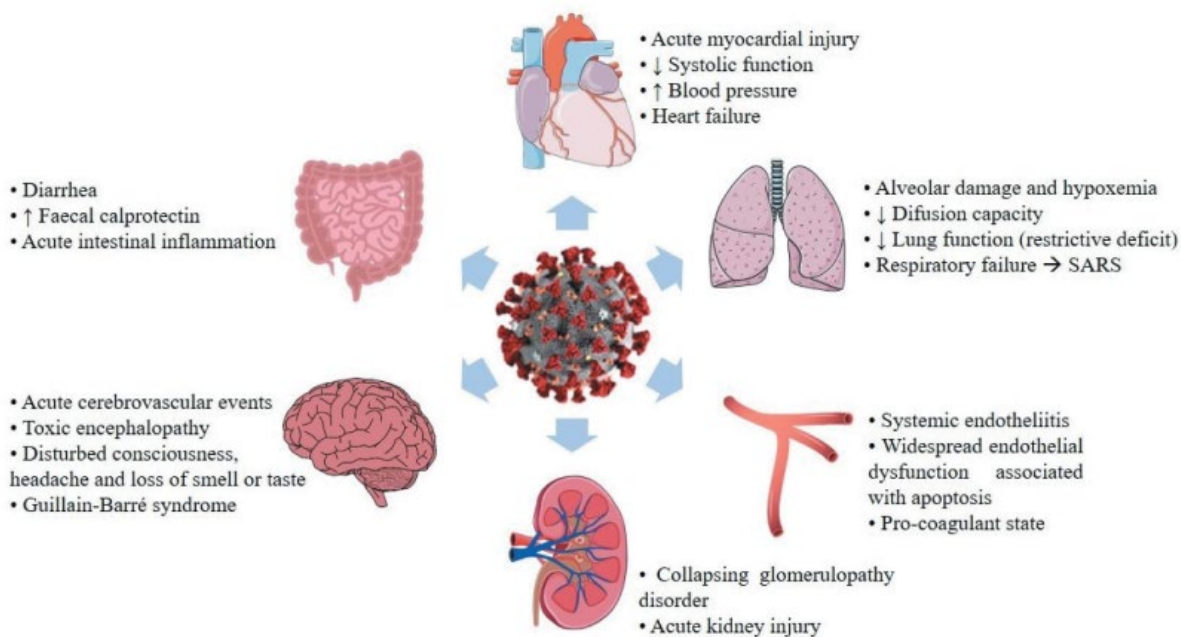
στον νευρικό ιστό, οδηγώντας δυνητικά σε τοξική εγκεφαλοπάθεια και άλλες οξείες εγκεφαλοαγγειακές διαταραχές, ιδίως λόγω των αυξημένων προφλεγμονωδών κυτταροκινών (24).

Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος συνδέεται στενά με την ικανότητα του ιού να εισβάλλει στο νευρικό σύστημα (ΝΣ) . Κατά τη διάρκεια μιας ιογενούς λοίμωξης, τα μολυσμένα κύτταρα επάγουν μια αντι-ική απόκριση ως στρατηγική εγγενούς ανοσίας, ενώ ταυτόχρονα πυροδοτείται και η παρακρινής σηματοδότηση από τα μολυσμένα κύτταρα προς τα κύτταρα που δεν έχουν μολυνθεί ακόμα ως έμφυτη ανοσία (29). Όταν το σημείο της πρωτογενούς λοίμωξης χάνει τον τοπικό έλεγχο της λοίμωξης, αυτή μπορεί να διαδοθεί γρήγορα σε άλλους ευπαθείς ιστούς , οδηγώντας σε πολλαπλασιασμό του ιού και ενδεχομένως σε υπερβολική αντίδραση της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης (29). Αυτή η επιβλαβής αντίδραση στο ΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και θάνατο (29).

Η λοίμωξη COVID-19 ενέχει τις προαναφερθείσες ανησυχίες, όπως αποδεικνύεται από το γεγονός ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να εισβάλει στο NS (30). Σε ασθενείς με ήπια μορφή COVID-19, τα συμπτώματα της εισβολής στο NS σχετίζονται περισσότερο με την απώλεια της όσφρησης και της γεύσης, τη ζάλη και τον πονοκέφαλο. Ωστόσο, νευρολογικές ανωμαλίες έχουν περιγραφεί σε περίπου 30% των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19, 85% αυτών με ARDS (31). Η απορρύθμιση των κυτταροκινών, η υποξία και η μεταβολική δυσλειτουργία λόγω της COVID-19 μπορεί να προκαλέσουν εγκεφαλοπάθεια σε ορισμένους ασθενείς, ενώ η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η υπερπηκτικότητα φαίνεται να σχετίζονται με τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (31).

Επιπλέον, η ανάπτυξη του συνδρόμου Guillain-Barré που σχετίζεται με τη λοίμωξη SARS-CoV-2 αναφέρθηκε για πρώτη φορά την 1η Απριλίου 2020 και έκτοτε έχει αναφερθεί και σε άλλους ασθενείς (31). Οι νευρολογικές διαταραχές μπορούν επίσης να θέσουν σε κίνδυνο το αναπνευστικό σύστημα λόγω της μυϊκής δυσλειτουργίας που υπάρχει σε αυτούς τους ασθενείς, η οποία μπορεί να μεταβάλει την αναπνευστική λειτουργία αυξάνοντας την κεντρική αναπνευστική κίνηση (18). Η λειτουργία των αναπνευστικών μυών μπορεί επίσης να επηρεαστεί λόγω νευρομυϊκής δυσλειτουργίας, όπως συμβαίνει σε οξεία νευρομυϊκή αναπνευστική νόσο, ενώ το σύνδρομο Guillain-Barré έχει επίσης συσχετιστεί με αναπνευστική δυσλειτουργία σε προηγούμενες μελέτες (18).

Τέλος, ο SARS-CoV-2 μπορεί επίσης να προκαλέσει οξεία νεφρική βλάβη (ONB) ως σοβαρή επιπλοκή της COVID-19. Η AKI συνδέεται επίσης με τις αυξημένες προφλεγμονώδεις αντιδράσεις κυτταροκινών που οδηγούν σε διάμεση φλεγμονή των νεφρών και σε σπειραματοωφρίτιδα (glomerulopathy disorder) (32). Αξίζει να σημειωθεί ότι η επικοινωνία μεταξύ των τραυματισμένων νεφρών, της καρδιάς και των πνευμόνων μπορεί να προάγει περαιτέρω τη βλάβη που έχουν υποστεί . Επιπλέον, είναι ήδη γνωστό ότι η AKI σχετίζεται με την ανάπτυξη πνευμονικών επιπλοκών, όπως το πνευμονικό οίδημα. Πιστεύεται ότι ο ACE2 παίζει πολύ κρίσιμο ρόλο σε αυτά τα φαινόμενα (33).



Εικόνα 3: Συνοπτική αναπαράσταση των πολυοργανικών επιπλοκών της COVID-19 (18)

Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις της νόσου COVID-19

Ο καρδιακός τραυματισμός έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες ως σημαντική επιπλοκή της ασθένειας COVID-19. Η οξεία καρδιακή βλάβη, στις μέχρι σήμερα μελέτες, έχει προσδιοριστεί με διάφορους τρόπους όπως η αύξηση της τροπονίνης, οι ηλεκτροκαρδιογραφικές ή ηχοκαρδιογραφικές ανωμαλίες (5, 34-36). Σε ασθενείς που νοσηλεύονται, το ποσοστό καρδιακής επιπλοκής λόγω COVID-19 κυμαίνεται μεταξύ 7-28%. Αυτό το ποσοστό εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον ορισμό που χρησιμοποιείται και τη σοβαρότητα των μεμονωμένων περιπτώσεων (5, 34-36). Τα μέχρι τώρα στατιστικά δείχνουν ότι οι ασθενείς με καρδιαγγειακές επιπλοκές λόγω COVID-19 είχαν χειρότερη πρόγνωση με υψηλότερα ποσοστά τόσο εισαγωγής στις ΜΕΘ όσο και θανάτων (5, 34-36). Μάλιστα, έχουν υπάρξει αναφορές για πρόωρο καρδιακό τραυματισμό απουσία αναπνευστικών συμπτωμάτων (37).

Καρδιακή ανεπάρκεια και δυσλειτουργία του μυοκαρδίου εμφανίζονται στο 10–52% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν για COVID-19 (36, 38). Αυτό το ποσοστό αυξάνεται δραματικά σε ασθενείς με ταυτόχρονη καρδιακή νόσο (39). Δεν είναι ακόμα σαφές εάν η καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται περισσότερο στην επιδείνωση ήδη προϋπάρχουσας δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή από την εμφάνιση καρδιομυοπάθειας εξαιτίας της COVID-19 (λόγω μυοκαρδίτιδας ή καρδιομυοπάθειας προκαλούμενης από στρες) (40). Το ίδιο ισχύει και για τη συχνότητα εμφάνισης συστολικής

δυσλειτουργίας και καρδιογενούς σοκ (41). Θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη ως πιθανοί υπαίτιοι η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και η σχετιζόμενη πνευμονική υπέρταση, ιδιαίτερα στην περίπτωση που ο ασθενής εμφανίζει σοβαρή παρεγχυματική πνευμονική νόσο ή και ARDS (42). Η μυοκαρδίτιδα έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες και επηρεάζει περίπου το 8-12% των νοσηλευμένων ασθενών με COVID-19 (5). Η παρουσία οξείας βλάβης του μυοκαρδίου αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών (43). Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί βλάβης είναι η ιογενής μυοκαρδίτιδα, η οποία καταδεικνύεται από δοκιμές αυτοψίας που έχουν ανιχνεύσει την παρουσία ιογενούς γενετικού υλικού (RNA) εντός των κυττάρων του μυοκαρδίου και συστημακή φλεγμονή (42). Λόγω της μη διαθεσιμότητας του καρδιαγγειακού μαγνητικού συντονισμού (CMR), είναι συχνά αδύνατο να γίνει διάκριση της μυοκαρδίτιδας από την καρδιομυοπάθεια που προκαλείται από στρες ή από το σύνδρομο απελευθέρωσης μυοκαρδιακής κυτοκίνης. Η καρδιομυοπάθεια άγχους Takotsubo και αντίστροφης τάσης Takotsubo έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με COVID-19, και χαρακτηρίζονται από υπολειτουργία της αριστερής κοιλίας (44). Επιπλέον, η COVID-19 μπορεί επίσης να συμβάλλει στην έντονη απελευθέρωση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών με αποτέλεσμα την σταδιακή επιβάρυνση της λειτουργίας του μυοκαρδίου (45). Η καταιγίδα κυτοκινών σε ασθενείς με COVID-19 προκαλείται κυρίως από τα αυξημένα επίπεδα TNF-α και ιντερλευκίνης στο πλάσμα μέσω της νευρικής σφιγγομυελινάσης, η οποία επηρεάζει αρνητικά την σηματοδότηση που οφείλεται στο μονοξειδίο του αζώτου και των β-αδρενεργικών υποδοχέων (24, 46).

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου τύπου 1 που δημιουργείται από ρήξη μιας πλάκας με σχηματισμό θρόμβου μπορεί να επιταχυνθεί σε ασθενείς με COVID-19 λόγω της παρουσίας κυκλοφορούντων κυτοκινών, της συστημακής φλεγμονώδους κατάστασης και της μείωσης της έκφρασης ACE2, και ως εκ τούτου, της αυξημένης έκφρασης της αγγειοτενσίνης II (24). Η υπερπηκτικότητα του αίματος είναι ένα σύμπτωμα που παρατηρείται στο 19% των ασθενών με COVID-19 (34). Από την ανοσολογική υπερδραστηριότητα και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που δημιουργείται, οι ασθενείς αυτοί είναι πιο επιρρεπείς στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, στη μικροθρόμβωση της πνευμονικής αρτηρίας και στην απομακρυσμένη αρτηριακή μικροθρόμβωση, οι οποίες δυνητικά μπορούν να αποσταθεροποιήσουν τις αθηρωματικές πλάκες. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την ανάπτυξη οξέων στεφανιαίων συνδρόμων όπως η ισχαιμία του μυοκαρδίου, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και η πνευμονική εμβολή σε ασθενείς με COVID-19 (47, 48).

Σε ασθενείς με COVID-19, λόγω μείωσης της πνευμονικής διάχυσης, είναι επίσης πιθανή η εμφάνιση εμφράγματος τύπου 2, που προκαλείται από υποξία που σχετίζεται με την ανεπαρκή σχέση μεταξύ της ζήτησης και της παροχής οξυγόνου από τα κύτταρα του μυοκαρδίου (24). Σε ασθενείς με COVID-19 υπάρχουν επίσης ενδείξεις τραυματισμού του μυοκαρδίου (μεταξύ 4,2% και 25% λόγω διάχυτης

ενδοαγγειακής πήξης- disseminated intravascular coagulation/DIC) (49). Αυτή η κατάσταση οδηγεί συνήθως σε πολυοργανική ανεπάρκεια μέσω της σχετιζόμενης με θρόμβωση μείωσης της αιμάτωσης και, τέλος, στην αιμορραγία (50-52). Η θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών λόγω DIC προκαλεί ταυτόχρονα εστιασμένη νέκρωση του μυοκαρδίου με πιθανή σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία (52).

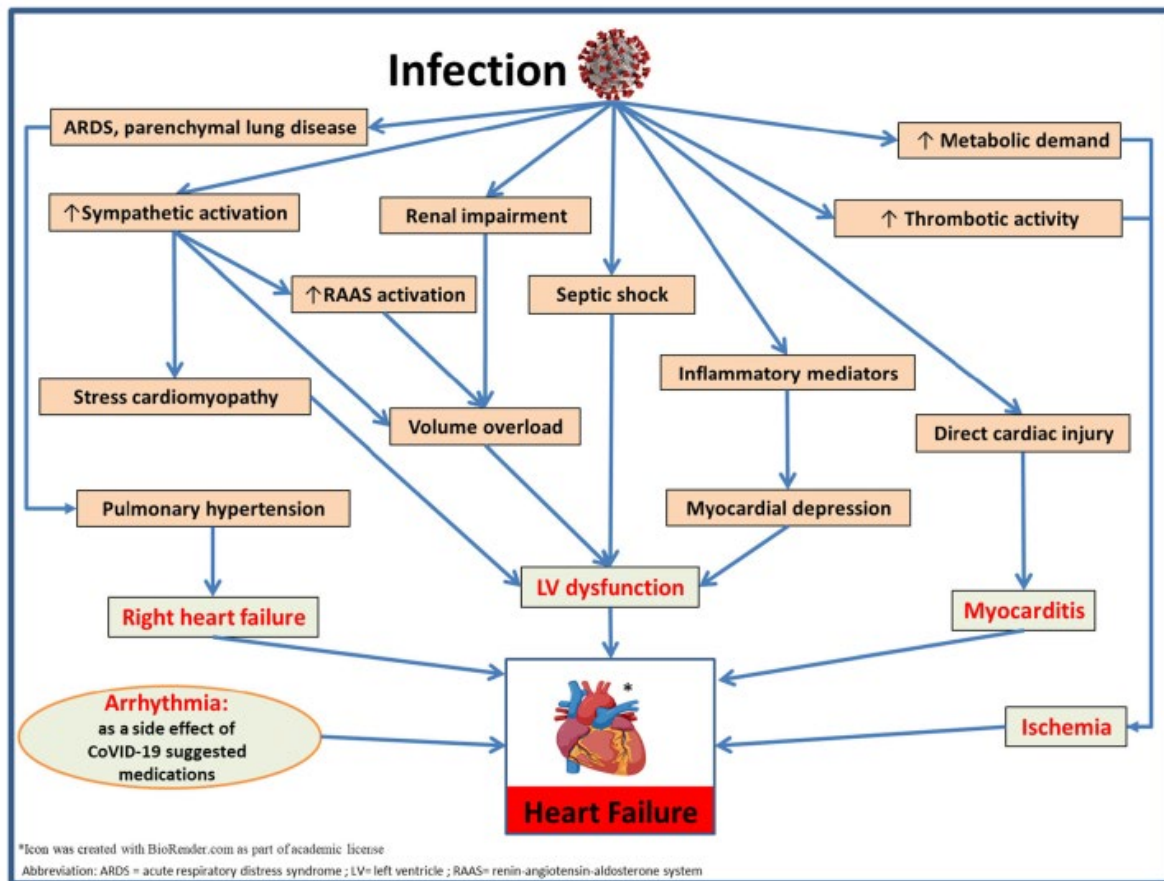
Επιπλέον, είναι πιθανό ότι άλλοι μηχανισμοί, όπως οι μη ισορροπημένες αποκρίσεις των T-κυττάρων και των κυτταροκινών, ενεργοποιούν μακροφάγα που διηθούν το μολυσμένο μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση οξείας μυοκαρδίτιδας και σοβαρής καρδιακής βλάβης (23, 53). Επομένως, η ιική εισβολή μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα καρδιακά μυοκύτταρα, οδηγώντας σε δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και αρρυθμίες (5, 18).

Αρρυθμίες

Η αρρυθμία είναι ένα συνηθισμένο σύμπτωμα που απαντάται σε αρκετούς ασθενείς με COVID-19, συμπεριλαμβανομένου του 44% των ασθενών που εισήχθησαν σε ΜΕΘ (5, 17, 51). Σχετικά με τον συγκεκριμένο τύπο αρρυθμίας, μια μελέτη περίπτωσης 187 νοσηλευόμενων ασθενών έδειξε παρατεταμένη κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή στο 5,9% των ασθενών (34, 35). Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η πιο κοινή αρρυθμία σε ασθενείς με COVID-19 και εμφανίζεται πολύ συχνά στην οξεία φάση της νόσου (54). Οι ασθενείς με προηγούμενη εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής παρουσιάζουν επιδείνωση της διαχείρισης νέων περιστατικών (54). Ο υψηλός επιπολασμός της αρρυθμίας μπορεί, εν μέρει, να αποδοθεί σε μεταβολικά προβλήματα, υποξία, νευρο-ορμονικό ή φλεγμονώδες στρες, ωστόσο, η νέα εμφάνιση κακοηθών ταχυαρρυθμιών που συνοδεύεται από αύξηση της τροπονίνης θα πρέπει να προκαλέσει υποψίες για υποκείμενη μυοκαρδίτιδα (9, 43, 51).

Φλεβικός θρομβοεμβολισμός

Οι μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με COVID-19 διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικού θρομβοεμβολισμού (Venous Thromboembolism-VTE) και πνευμονικής εμβολής (Pulmonary Embolism-PE). Στην πραγματικότητα, τα στοιχεία δείχνουν αύξηση των επιπέδων D-Dimer, μιας σημαντικής παραμέτρου πήξης (34, 35, 55, 56). Τα κριτήρια για DIC βρέθηκαν στο 71,4% των ασθενών μετά το θάνατο (55, 56). Η παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, κάτι το οποίο βιώνουν πολλοί ασθενείς με COVID-19 προκαλεί ακινησία και επομένως συμβάλλει στην εμφάνιση θρομβοεμβολικών φαινομένων (57). Τα στοιχεία δείχνουν ότι περίπου το 25% των ασθενών με COVID-19 έχουν εμφανίσει βαθιά φλεβική θρόμβωση επιβεβαιωμένη μέσω υπερηχογραφήματος (5, 9, 51).



Εικόνα 4: Συνοπτική παρουσίαση των καρδιαγγειακών επιπλοκών της COVID-19 (50)

Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης καρδιαγγειακών επιπλοκών από την ασθένεια COVID-19

Λαμβάνοντας υπόψη όσα έχουν προαναφερθεί, έχει προταθεί ότι η εξέλιξη της COVID-19 έχει ορισμένα χαρακτηριστικά μεταβολικής νόσου, δεδομένου ότι τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και λιπιδίων αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι ο SARS-CoV-2 επιδρά στον μεταβολισμό των λιπιδίων στα επιθηλιακά κύτταρα επηρεάζοντας τη λειτουργία του υποδοχέα PPAR α , συμβάλλοντας ενδεχομένως στη λιποτοξικότητα και τις λοιπές παρενέργειες στη λειτουργικότητα αυτών των κυττάρων (58).

Οι PPARs (Peroxisome proliferator-activated receptors/ υποδοχείς ενεργοποιούμενοι από τον πολλαπλασιαστή περοξισώματος) είναι μια οικογένεια πυρηνικών υποδοχέων και αποτελούν βασικούς μεταγραφικούς παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται σε ένα μεγάλο εύρος λειτουργιών, όπως ο μεταβολισμός των λιπιδίων και των υδατανθράκων, η καρκινογένεση, η ανάπτυξη και η κυτταρική διαφοροποίηση (58). Από αυτούς, ο PPAR α εκφράζεται σε αρκετούς ιστούς που αποτελούν στόχους του SARS-CoV-2 όπως ο πνεύμονας και η καρδιά (59, 60).

Ο ρόλος του PPAR α στην ομαλή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος είναι πολύ καλά μελετημένος. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι αυτός ο υποδοχέας είναι ένας ισχυρός ανταγωνιστής της φλεγμονής (61). Μάλιστα, ο συνθετικός ενεργοποιητής του PPAR α φαινοφιμπράτη αποτρέπει την ανάπτυξη υπέρτασης και βελτιώνει τη φλεγμονή και την ίνωση του μυοκαρδίου σε αρουραίους που έχουν υποβληθεί σε έγχυση αγγειοτενσίνης II (62). Και οι τρεις PPAR ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση παρεμβαίνοντας σε προφλεγμονώδη σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως το NF- κ B. Η ενεργοποίηση του PPAR α αναστέλλει την καρδιακή έκφραση του TNF- α εν μέρει μέσω του ανταγωνισμού της πυρηνικής δραστηριότητας του NF- κ B σε καρδιακά μυοκύτταρα νεογνών αρουραίων (63). Επιπλέον, η μειωμένη ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινασών, όπως η MAPK1/2, η c-Jun N-τελική κινάση, η Akt και η κινάση GSK3B, μπορεί επίσης να συμβάλλει στην επίδραση του PPAR α στην καρδιά (60).

Παράλληλα, ο PPAR α ρυθμίζει τον καρδιακό μεταβολισμό ενέργειας και λιπιδίων και παίζει ρόλο στη μιτοχονδριακή β -οξειδωση των λιπαρών οξέων, η οποία είναι κρίσιμη για την παραγωγή καυσίμων στην καρδιά μέσω της μεταγραφικής ενεργοποίησης της καρνιτινικής παλμιτοϋλοτρανσφεράσης I (Carnitine palmitoyltransferase I - CPT1) (64). Παρόλο που η καρδιά βασίζεται κυρίως στη μιτοχονδριακή οξείδωση των λιπαρών οξέων για να εξασφαλίσει την παραγωγή ATP, διαθέτει μεταβολική ευελιξία κι έτσι μπορεί να στραφεί σε άλλα ενεργειακά υποστρώματα, κυρίως στη γλυκόζη. Αυτή η εναλλαγή στην προτίμηση υποστρώματος παρατηρείται κατά την ισχαιμία του μυοκαρδίου, την καρδιακή υπερτροφία και την καρδιακή ανεπάρκεια (65). Η καλύτερη απόδειξη για την υποστήριξη ενός αιτιώδους ρόλου των μεταβολικών διαταραχών στην ανάπτυξη καρδιακής δυσλειτουργίας είναι η παρατήρηση στα παιδιά με γενετικά ελαττώματα στα ένζυμα οξείδωσης των λιπαρών οξέων, κάτι που αναγκάζει την καρδιά να χρησιμοποιεί τη γλυκόζη για την παραγωγή ενέργειας, συχνά αναπτύσσουν μυοκαρδιοπάθεια (66). Επίσης, η ίδια γλυκόζη μπορεί να προκαλεί μείωση της έκφρασης του PPAR α , κάτι που μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της οξείδωσης των λιπαρών οξέων (67).

Εκτός από τις άμεσες αντιφλεγμονώδεις και αντιαθηροσκληρωτικές επιδράσεις τους στο αρτηριακό τοίχωμα, ο PPAR α και οι αγωνιστές του εμφανίζουν ευεργετική δράση στον μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών (68). Ο PPAR α μπορεί να μεταβάλλει τον μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω πολλαπλών μηχανισμών που διευκολύνουν τη μεταφορά των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια (60). Επιπλέον, ο PPAR α συνδέεται με συνθετικούς και φυσικούς προσδέτες (ligands) για να μειώσει τον χρόνο ημιζωής του υποδοχέα του PPAR α και μεταβάλλει τον μεταβολισμό των λιπιδίων για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας, ενός σημαντικού παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων. Για παράδειγμα, οι φιμπράτες, οι οποίες είναι αγωνιστές του PPAR α , συνταγογραφούνται ευρέως για τη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και την αύξηση των επιπέδων λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) με μέτρια επίδραση στη μείωση των επιπέδων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Κατά τη διάρκεια της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, η υπορύθμιση του PPAR α οδηγεί σε

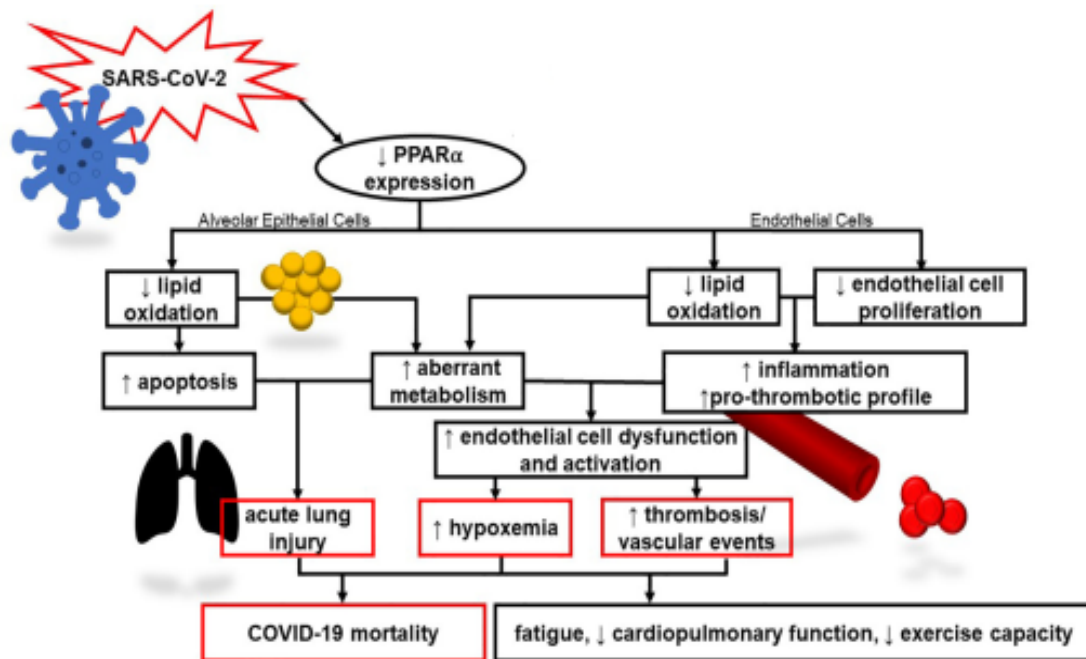
μείωση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και αύξηση της συσσώρευσης λιπιδίων στα καρδιακά μυοκύτταρα (69).

Οι μηχανισμοί που μεσολαβούν στις υπολιπιδαιμικές επιδράσεις του PPARα μπορεί να περιλαμβάνουν: (1) τη ρύθμιση του μεταβολισμού της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και τη μείωση της παραγωγής λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας και (2) οι PPARα και οι προσδέτες τους μειώνουν την έκφραση των γονιδίων που διέπουν την ενδοαγγειακή υδρόλυση των τριγλυκεριδίων και της LDL, ενώ αυξάνουν την έκφραση των γονιδίων που διέπουν την παραγωγή HDL. Εν ολίγοις, ο PPARα ρυθμίζει την λιποπρωτεϊνική λιπάση και διατηρεί την HDL αναδιαμορφώνοντας το μέγεθος και τη σύνθεση των HDL και διευκολύνοντας τον μεταβολισμό των TG μέσω της αυξημένης μεταφοράς της μη εστεροποιημένης χοληστερόλης στις HDL (60).

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η COVID-19 προκαλεί ανεπιθύμητες μεταβολές στην ενδοθηλιακή λειτουργία, με αποτέλεσμα να έχει αρκετά χαρακτηριστικά αγγειακής νόσου· οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand και της P-σελεκτίνης, ενώ τα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης συσχετίζονται με τη θνησιμότητα (70). Επιπλέον, Ο SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει μόλυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενδοθηλίτιδα (δηλαδή φλεγμονή του ενδοθηλίου), απόπτωση/πυρόπτωση και τελικά μικροαγγειακή δυσλειτουργία (26). Σε αντίθεση με τη γρίπη, οι ασθενείς που πεθαίνουν από αναπνευστική ανεπάρκεια σχετιζόμενη με τον COVID-19 παρουσιάζουν έναν ξεχωριστό αγγειακό φαινότυπο. Η ιστολογική ανάλυση των πνευμονικών μικροαγγείων αποκαλύπτει διάχυτη ενδοθηλιακή βλάβη και διαταραγμένες μεμβράνες ενδοθηλιακών κυττάρων (71). Καθώς ο ρόλος της διαταραχής της ομαλής ενδοθηλιακής λειτουργίας στις καρδιαγγειακές παθήσεις είναι εδώ και χρόνια γνωστός, αναμένεται ότι οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες επηρεάζουν το καρδιαγγειακό σύστημα ανάλογα με το αναπνευστικό. Συνεπώς, η ενδοθηλιοπάθεια μπορεί να είναι συνέπεια και να συμβάλλει στην παθογένεια του COVID-19 (26, 70-72).

Από την άλλη, ο PPARα θεωρείται ενδογενής ρυθμιστής της μοίρας των ενδοθηλιακών κυττάρων που σχηματίζουν αποικίες και των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (73). Η διαταραχή αυτής της διαδικασίας στο ενδοθηλιακό κύτταρο (όπως περιγράφηκε παραπάνω) οδηγεί πιθανότατα σε φλεγμονή και παραγωγή κυτταροκινών (δηλ. σύνδρομο καταιγίδας κυτταροκινών), μείωση του μονοξειδίου του αζώτου και μειωμένη αγγειακή αντιδραστικότητα.

Συμπερασματικά, η μείωση της έκφρασης του PPARα από τον SARS-CoV-2 αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα ενδοθηλιακής φλεγμονής και εμπλέκεται μηχανιστικά στην εμφάνιση καρδιαγγειακής βλάβης (58).



Εικόνα 5: PPARα και COVID-19 (58)

Καρδιαγγειακή αποκατάσταση-βασικές αρχές

Η καρδιακή ή καρδιαγγειακή αποκατάσταση (Cardiac rehabilitation - CR) είναι μια ολοκληρωμένη παρέμβαση για τη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων (74). Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων στην κλινική πρακτική τονίζουν ότι η τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής είναι ουσιώδεις στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, κάτι που μπορεί να βελτιωθεί περαιτέρω μέσω προγραμμάτων CR, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης υποτροπιάζουσας καρδιακής νόσου και τον κίνδυνο θανάτου (75). Απώτερος στόχος αυτού του προγράμματος είναι η πρόληψη της υποτροπής της καρδιακής νόσου, η μείωση του κινδύνου άλλων καρδιακών επιπλοκών, όπως οι αρρυθμίες ή η καρδιακή ανεπάρκεια, και η βελτίωση της κατάστασης της ψυχικής υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών (76).

Τα προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης επικεντρώνονται στην αξιολόγηση του κινδύνου της ασθένειας και τη διαχείρισή της (75). Αυτό πραγματοποιείται μέσω της εφαρμογής ενός προληπτικού τρόπου ζωής για τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου των καρδιακών παθήσεων, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, ο διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία. Ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης συνήθως δεν περιορίζεται μόνο στη σωματική άσκηση αλλά περιλαμβάνει πολλές άλλες συνιστώσες, όπως η ιατρική αξιολόγηση, ο έλεγχος της διατροφής, των επιπέδων των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης, η εφαρμογή προγραμμάτων για τη μείωση του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ και η ψυχολογική υποστήριξη (75). Η σωματική άσκηση του προγράμματος CR μπορεί να περιλαμβάνει αερόβια προπόνηση, άσκηση δύναμης/αντίστασης, ασκήσεις ευλυγισίας και σωστής στάσης του σώματος (όπως ασκήσεις ισορροπίας) (75). Ο παρακάτω πίνακας απλοποιεί τους προγνωστικούς παράγοντες για την αξιολόγηση των ασθενών υψηλού κινδύνου κατά τη διάρκεια της καρδιακής αποκατάστασης (12).

Η καρδιακή αποκατάσταση χωρίζεται συνήθως σε τρεις φάσεις. Η πρώτη φάση είναι η οξεία φάση, η οποία ξεκινά από τη νοσηλεία μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο, και περιλαμβάνει προγράμματα πρώιμης κινητοποίησης. Η δεύτερη φάση είναι η φάση της επιβλεπόμενης αποκατάστασης που ξεκινά μετά την πλήρη ανάρρωση και χαρακτηρίζεται από εντατική εκπαίδευση στα πλαίσια του προγράμματος αποκατάστασης για την επίτευξη των επιθυμητών αποτελεσμάτων άσκησης. Η τρίτη φάση είναι η φάση που είναι αφιερωμένη στη διατήρηση των αποτελεσμάτων της φάσης II μέσω ενός τακτικού προγράμματος άσκησης (12).

Φάση I (οξεία φάση)

Η οξεία φάση περιλαμβάνει την αξιολόγηση του ασθενούς, την έγκαιρη κινητοποίηση, τον εντοπισμό των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και την αξιολόγηση πριν από την έξοδο. Σε αυτή τη φάση, οι εξωτερικοί ασθενείς προετοιμάζονται για να εισέλθουν στην CR. Στους ασθενείς παρέχεται πρωτοβάθμια εκπαίδευση σχετικά με τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου και την αυτοφροντίδα. Το πρόγραμμα CR έχει σχεδιαστεί ώστε τα άτομα να κινητοποιούνται από το κρεβάτι μέχρι να ανέβουν δύο σκάλες μέσα σε 3-5 ημέρες. Οι τύποι δραστηριοτήτων που χρησιμοποιούνται συνήθως στην πρώιμη κινητοποίηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 (12, 75).

Ο πρωταρχικός στόχος της Φάσης I είναι οι ασθενείς να είναι σε θέση να εκτελούν δραστηριότητες έως 4 μεταβολικά ισοδύναμα (Metabolic Equivalent Tasks-METs). Η τιμή αυτή αντιπροσωπεύει τον εκτιμώμενο αριθμό καθημερινών δραστηριοτήτων στο σπίτι μετά την έξοδο. Πριν από το εξιτήριο, οι ασθενείς εκτελούν μια σειρά συγκεκριμένων ασκήσεων για τον προσδιορισμό της λειτουργικής τους ικανότητας (12).

Types of activities	Methods	METs
Toileting	Bedpan	1.5–2.5
	Commode	
	Urinal (in bed)	
	Urinal (standing)	
Bathing	In bed	1.5–2.0
	In bathtub	
	Shower	
Walking	Flat surface	2.0–2.5 2.5–2.9 3.0–3.3
	2 m/h	
	2.5 m/h	
	3 m/h	
Upper body exercise	While standing	2.5–3.0
	Arms movement	
	Trunk movement	
Stairs climbing	One flight = 12 steps	3.0–4.0
	Down one flight	
	One to two flights	

METs metabolic equivalent tasks

Εικόνα 6: Η πρότυπη δομή αποκατάστασης κατά την οξεία φάση της ασθένειας (12)

Φάση II

Η δεύτερη φάση αρχίζει μόλις επιτραπεί η έξοδος των ασθενών από το νοσοκομείο. Σε αυτό το στάδιο τα προγράμματα αποκατάστασης πραγματοποιούνται σε ειδικά κέντρα (center-based cardiac rehabilitation - CBCR) τα οποία παρέχουν τόσο τους πόρους όσο και ένα κατάλληλο περιβάλλον, δηλαδή μια υποστηρικτική κοινότητα για τους ασθενείς, ώστε να ολοκληρώσουν επιτυχώς το πρόγραμμα αποκατάστασης (77). Σε γενικές γραμμές τα προγράμματα CR αποτελούνται από 3 συνεδρίες την εβδομάδα για \pm 8 εβδομάδες. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου του ασθενούς είναι απαραίτητη για τον καθορισμό του κατάλληλου προγράμματος. Τα κριτήρια των ασθενών υψηλού κινδύνου σε προγράμματα CR παρατίθενται στον Πίνακα 3 (12).

Σε κάθε κατηγορία κινδύνου θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεση επίβλεψη. Η επίβλεψη περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), αιμοδυναμική πνευμονική και νευρομυοσκελετική εξέταση, ΗΚΓ ηρεμίας και προφίλ κινδύνου για να λάβει δοκιμασία διάδρομου (12).

Φάση III (φάση συντήρησης)

Η τρίτη φάση είναι το ουσιαστικό μέρος του προγράμματος αλλά συνήθως λαμβάνει τη λιγότερη προσοχή. Τα οφέλη που έχουν αποκτηθεί από τη φάση II (CBCR) θα υποχωρήσουν μέσα σε λίγες εβδομάδες αν σταματήσουν να γυμνάζονται (75). Ως εκ τούτου, η κατ' οίκον καρδιακή αποκατάσταση (home-based cardiac rehabilitation - HBCR) μπορεί να ξεπεράσει αυτό το πρόβλημα και να χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα ή εναλλακτική λύση της CBCR (12).

Από την αρχή του προγράμματος CR, πρέπει να δοθεί σοβαρή έμφαση στη διατήρηση ενός προγράμματος άσκησης. Οι ασκήσεις πρέπει να ενσωματώνονται στον πραγματικό τρόπο ζωής των ασθενών, ώστε να διευκολύνεται η υιοθέτησή τους κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης. Συνήθως δίνεται έμφαση σε ασκήσεις μέτριας έντασης, που θα πρέπει να εκτελούνται στο στόχο της καρδιακής συχνότητας (heart rate target) για τουλάχιστον 30 λεπτά, τρεις φορές/εβδομάδα, ενώ οι ασκήσεις χαμηλής έντασης θα πρέπει να εκτελούνται πέντε φορές/εβδομάδα (12, 75, 76).

Εάν η μέγιστη καρδιακή συχνότητα (Maximum Heart rate- MHR) είναι άγνωστη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες κλίμακες, όπως η Borg, η Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) (κυρίως η Borg 6-20 RPE/BORG-RPE) και η Borg Category-Ratio-10 (BORG-CR10) για να καθοριστεί η ένταση της άσκησης. Οι ασκήσεις με μέτρια ένταση, που βαθμολογείται με 12-13 στην κλίμακα BORG RPE (4-6 στην κλίμακα BORG-CR10), είναι σε κάπως υψηλά κριτήρια ή έχουν στόχο το 40-59% του αποθεματικού HR, ενώ η χαμηλή ένταση που βαθμολογείται κάτω από 12 στην κλίμακα BORG RPE (<3 στην κλίμακα BORG-CR10) είναι σε ελαφρά κριτήρια ή έχει στόχο το <40% του αποθεματικού HR. Το αποθεματικό καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Reserve-HRR) είναι η διαφορά μεταξύ της μετρούμενης καρδιακής συχνότητας ενός ατόμου (προβλεπόμενη μέγιστη καρδιακή συχνότητα) και της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας (12, 75). Η παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ δεν είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης.

Γενικά οφέλη της καρδιακής αποκατάστασης

Η καρδιακή αποκατάσταση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) και μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) συνιστάται (κατηγορία IA) από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA) (78) και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) (79). Η καρδιακή αποκατάσταση επηρεάζει θετικά την καρδιοαναπνευστική αντοχή, τη μυϊκή μάζα και δύναμη, την κινητικότητα, τη σωματική δραστηριότητα, την κοινωνική αλληλεπίδραση, τη γνωστική απόδοση, τη διάθεση και τη ζωτικότητα των ασθενών (76). Το πρόγραμμα αυτό έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την αυτοφροντίδα των ηλικιωμένων, αποφεύγει τις περιττές νοσηλείες και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών (76). Η δευτερογενής πρόληψη, συμπεριλαμβανομένης της CR, είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της

μακροχρόνιας πρόγνωσης των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου (myocardial infraction-MI) και την αύξηση της λειτουργικής τους ικανότητας (12, 76). Η καρδιακή αποκατάσταση θεωρείται επίσης ότι βελτιώνει την καρδιοαναπνευστική ικανότητα και την αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού, που αποτελούν δείκτες της αυτόνομης λειτουργίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο με προηγούμενο ιστορικό MI. Η καρδιακή αποκατάσταση μπορεί να μειώσει επίσης το ποσοστό κατάθλιψης, τη συχνότητα εμφάνισης υποτροπιάζοντος οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, την αναπηρία, το εγκεφαλικό επεισόδιο και, από την άλλη πλευρά, να βελτιώσει τη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή (12, 76, 80).

Τα οφέλη του προγράμματος αποκατάστασης αποκτώνται από τις άμεσες φυσιολογικές επιδράσεις των σωματικών ασκήσεων και τις έμμεσες επιδράσεις του ελέγχου των παραγόντων κινδύνου, της τροποποίησης του τρόπου ζωής και της διάθεσης. Αρκετές μελέτες είχαν δείξει ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγράμματα CR μετά από πρωτογενή PCI είχαν χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας (12).

Τύποι καρδιακής αποκατάστασης

Τα προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης διατίθενται σε δύο μορφές: καρδιακή αποκατάσταση στο κέντρο (CBCR) και καρδιακή αποκατάσταση στο σπίτι (HBCR) (12). Οι ασκήσεις CBCR διεξάγονται σε νοσοκομεία ή εξειδικευμένα ιδρύματα, κάτι που είναι ασφαλέστερο για τους ασθενείς με καρδιοπάθεια, επειδή τις επιβλέπουν επαγγελματίες. Ωστόσο, το κόστος του προγράμματος CBCR είναι αρκετά ακριβό, καθώς πρόκειται για ένα μακροχρόνιο πρόγραμμα και μπορεί να μην είναι βολικό για τους ασθενείς που δεν ζουν στα συγκεκριμένα αστικά κέντρα. Ως εκ τούτου, το HBCR συνιστάται για τους ασθενείς που αντιμετωπίζουν περιορισμούς στο CBCR. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται καλά στις ομαδικές δραστηριότητες αλλά είναι πειθαρχημένοι και έχουν ελεύθερο χρόνο είναι οι ιδανικοί υποψήφιοι για το HBCR. Στο πρόγραμμα HBCR, οι ασθενείς μπορούν ακόμα να συμμετέχουν και να εκτελούν ασκήσεις ανεξάρτητα από το αν είναι στο σπίτι ή σε οποιοδήποτε τοπικό γυμναστήριο.

Συνήθως τα προγράμματα CBCR έχουν πολύ υψηλό ποσοστό εγκατάλειψης (έως και 24-50%), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι μακροχρόνιες ασκήσεις του CBCR δεν εκτελούνταν συνεχώς από τους περισσότερους ασθενείς, ενώ η πρόοδος που σημειώθηκε μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος δεν θα διατηρηθεί εάν διακοπούν οι ασκήσεις (80). Επιπλέον, η χαμηλότερη συμμόρφωση στις ασκήσεις προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων, όπως αναφέρθηκε, καθώς οι ασθενείς εγκαταλείπουν το πρόγραμμα CBCR. Ως εκ τούτου, αυτές οι ασκήσεις συνιστώνται μόνο στην αρχή του προγράμματος αποκατάστασης και στη συνέχεια συνιστάται στους ασθενείς να συνεχίσουν στο πρόγραμμα HBCR (77, 80).

Τόσο τα προγράμματα CBCR όσο και τα προγράμματα HBCR έχουν βελτιώσει αποτελεσματικά τα κλινικά αποτελέσματα και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (health-related quality of life - HRQoL) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Coronary artery disease-CAD), MI ή καρδιακή ανεπάρκεια χαμηλού κινδύνου. Η αποτελεσματικότητα του HBCR ήταν συγκρίσιμη με το CBCR όσον αφορά την αυξημένη αερόβια ικανότητα, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, τη συμμόρφωση στην άσκηση, την ελεγχόμενη BP και τα επίπεδα χοληστερόλης (12, 77).

Μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα του HBCR στη μείωση της καρδιακής θνησιμότητας σε ασθενείς με CAD, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 27 και 31% (77, 81). Οι ασθενείς συχνά δεν συμμετέχουν σε CR λόγω της χαμηλής αντίληψής τους για τη σημασία και την αναγκαιότητα του προγράμματος. Όπως γίνεται αντιληπτό, μικρότερη συμμετοχή μπορεί να οδηγήσει σε λιγότερο σημαντικά αποτελέσματα στο CR (77, 80, 81).

Η πρωταρχική στρατηγική για τη βελτίωση της συμμόρφωσης στην αποκατάσταση λειτουργεί μέσω μιας ισχυρής σχέσης γιατρού-ασθενούς και καλών επικοινωνιακών δεξιοτήτων, εξασφαλίζοντας την κατανόηση από τον ασθενή των επιπτώσεων της μη συμμόρφωσης. Η υποστήριξη των ιατρών επηρεάζει πράγματι τη συμμετοχή των ασθενών σε προγράμματα CR. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αποτελούν σημαντικούς παράγοντες πρόβλεψης κατά την παραπομπή των ασθενών για συμμετοχή σε προγράμματα CR (12, 81).

Φαίνεται ότι από το σύνολο των ασθενών που παραπέμπονται σε CR, μόνο το 30-34% τελικά λαμβάνει μέρος (80). Το χαμηλό ποσοστό συμμετοχής των ασθενών επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης παραπομπής από ιατρό ή του χαμηλού επιπέδου υποστήριξης από ιατρό, της χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, της έλλειψης εκπαίδευσης, των εμποδίων στη μεταφορά, των τρεχουσών δραστηριοτήτων ρουτίνας στο σπίτι, της μεγαλύτερης ηλικίας, του φύλου (οι γυναίκες τείνουν να έχουν χαμηλότερα ποσοστά συμμετοχής), της χαμηλής κοινωνικοποίησης και της παρουσίας κατάθλιψης. Το ποσοστό συμμετοχής στη CR είναι χαμηλότερο στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες, επειδή οι γυναίκες τείνουν να είναι επιφορτισμένες με τις δουλειές του σπιτιού και την ανατροφή των παιδιών, να έχουν χαμηλότερο ενδιαφέρον και συννοσηρότητες όπως πόνος στο γόνατο και στην πλάτη, ειδικά μετά την εμμηνόπαυση (12, 80).

Τα προγράμματα HBCR έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλή, οικονομικά αποδοτικά και αρκετά αποδεκτά από τους συμμετέχοντες. Οι ασθενείς που θεωρούνται ασφαλείς για ένα πρόγραμμα HBCR κατηγοριοποιούνται συνήθως ως ασθενείς χαμηλού κινδύνου, δεν απαιτούν παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ και μπορούν να παρακολουθούνται με καθημερινές αναφορές μέσω ημερολογίου. Σε σύγκριση με το CBCR, οι περισσότεροι ασθενείς ολοκληρώνουν με επιτυχία ένα πρόγραμμα HBCR. Η αυτοπαρακολούθηση και η αυτοδιαχείριση που αναπτύσσονται από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια ενός HBCR κάνουν τη μετάβαση στη δια βίου ανεξαρτησία και διατήρηση ενός υγιούς τρόπου ζωής

πολύ πιο εύκολη και αποτελεσματική σε σύγκριση με τις ενεργητικές παρεμβάσεις ενός CBCR. Οι μέχρι τώρα μελέτες υποστηρίζουν την εφαρμογή προγραμμάτων HBCR που σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα ως εναλλακτική λύση στη συμβατική νοσοκομειακή αποκατάσταση (12, 77, 81).

Μια αποκατάσταση HBCR περιλαμβάνει τα βασικά στοιχεία του προγράμματος CBCR, το οποίο παρέχεται από επαγγελματίες υγείας, αλλά μπορεί να παρέχεται μέσω τηλεφωνικών κλήσεων ή σύγχρονων τεχνολογιών όπως η τηλεδιάσκεψη και η βιντεοδιάσκεψη, άμεσα ηλεκτρονικά μηνύματα, τηλεφωνικές εφαρμογές smartphone και ειδικά διαμορφωμένες διαδικτυακές πλατφόρμες. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι μπορεί να επεκτείνει τους τρόπους εκπαίδευσης, συμβουλευτικής και παρακολούθησης των ασθενών, καθώς στα περισσότερα σύγχρονα προγράμματα υπάρχουν τόσο μαγνητοσκοπημένες συμβουλευτικές συνεδρίες όσο και ειδικό προσωπικό που είναι προσβάσιμες 24 ώρες την ημέρα και 7 ημέρες την εβδομάδα σε σύγκριση με τους επαγγελματίες επαφής σε μια CBCR (12, 77, 81).

Ειδικό μέρος

Καρδιαγγειακή αποκατάσταση και COVID-19-Μηχανισμοί δράσης

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ενεργοποίηση του PPAR α έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα που επιτυγχάνονται κυρίως μέσω της μετακαταστολής, μιας διαδικασίας κατά την οποία ελαττώνεται η έκφραση των προφλεγμονωδών γονιδίων. Ως εκ τούτου, η χρήση αγωνιστών του PPAR α μπορεί να έχει χρήσιμο θεραπευτικό ρόλο, συμβάλλοντας στην αναστροφή των φλεγμονωδών και μεταβολικών αλλαγών που προκαλεί ο SARS-CoV-2. Έχει διαπιστωθεί ότι η φαινοφιμπράτη εμποδίζει τη συσσώρευση φωσφολιπιδίων εντός των μολυσμένων με SARS-CoV-2 κυττάρων, εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό του ιού (58). Επιπλέον, η φενοφιμπράτη έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει την υπορύθμιση της ενεργοποίησης του PPAR α που προκαλείται από τη φλεγμονή, μετριάσει την παραγωγή

κυτταροκινών που προκαλούνται από LPS ή TNF α και βελτιώνει την οξειδωση των λιπαρών οξέων (58).

Η φαινοφιμπράτη μπορεί επίσης να έχει ευνοϊκή επίδραση στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει τη μικροαγγειακή φλεγμονή και την απόπτωση μέσω της αναστολής του NF- κ B και της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) και οδηγεί στη φωσφορυλίωση της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου του ενδοθηλίου και στην παραγωγή NO (82, 83). Η φαινοφιμπράτη μπορεί επίσης να αυξήσει τα επίπεδα τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4), ενός βασικού συμπαραγόντα για την παραγωγή NO (84). Με την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, επέρχεται βελτιωμένη αγγειακή αντιδραστικότητα (85).

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της φαινοφιμπράτης μπορεί να έχει κάθε αγωνιστής του PPAR α , και η άσκηση θεωρείται ότι είναι ένας τέτοιος αγωνιστής (58). Μεγάλο μέρος της μέχρι σήμερα έρευνας σχετικά με τους PPARs και την άσκηση έχει επικεντρωθεί στη διαμόρφωση άλλων ισομορφών (συγκεκριμένα του PPAR γ , αλλά και του PPAR δ/β) ή βασικών συν-ρυθμιστών/συν-ενεργοποιητών (π.χ. υποδοχέας γ 1 α που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή του περοξισώματος, PGC-1 α) στους σκελετικούς μύες (58). Ο PPAR α εκφράζεται στα καρδιακά μυοκύτταρα, στα ηπατοκύτταρα, στα εντεροκύτταρα, στα λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα, στα λιποκύτταρα, στα λεία μυϊκά κύτταρα και, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα επιθηλιακά κύτταρα. Ως εκ τούτου, ο PPAR α διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για τις συστηματικές μεταβολικές διεργασίες (καρδιά, νεφροί, κεντρικό νευρικό σύστημα, οστά, έντερο, πάγκρεας, ήπαρ, πνεύμονες) (58). Ενώ ο PPAR γ είναι υπεύθυνος για τη σύνθεση και την αποθήκευση (λιπογένεση και σύνθεση λιπιδίων), ο PPAR α εμπλέκεται με τον καταβολισμό και την οξειδωση (58). Σε αυτή την κατεύθυνση, ο Iemitsu έδειξε ότι η προπόνηση με άσκηση ήταν σε θέση να βελτιώσει τη σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της έκφρασης του mRNA και της πρωτεΐνης PPAR α στην καρδιά, ενώ παράλληλα ενίσχυσε την ικανότητα πρόσδεσης του PPAR α στο DNA. Με τη σειρά τους, υπήρξαν ανάλογες και ευνοϊκές μεταβολές στα γονιδια-στόχους του PPAR α που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων (β -οξειδωση), όπως η CPT1, η συνθετάση του ακυλο-CoA (ακυλο-συνένζυμο A) και η αφυδρογονάση του 3-υδροξυακυλο-CoA (3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase/HAD) (86). Παρομοίως, ο Zhang ανέφερε ότι η άσκηση αύξησε την έκφραση του mRNA PPAR α στο ήπαρ με επακόλουθες ευνοϊκές αλλαγές στα γονιδια-στόχους που σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, συμπεριλαμβανομένης της (CPT-1), της συνθετάσης του ακυλο-CoA και του μεταφορέα κασέτας πρόσδεσης ATP A1 (ATP-binding cassette transporter-ABCA1) (87). Ο Horowitz μελέτησε την επίδραση 12 εβδομάδων προπόνησης αντοχής στην περιεκτικότητα των σκελετικών μυών σε PPAR α στον πλευρικό μυ νεαρών γυναικών (88). Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι η προπόνηση αυτή διπλασίασε τα επίπεδα του μυϊκού PPAR α καθώς και των πρωτεϊνών-στόχων του PPAR α , ενώ ο Schmitt εξέτασε την έκφραση του mRNA του PPAR α

στην πρόσθια κνήμη (tibialis anterior) ατόμων που προπονούσαν συχνά με ασκήσεις αντοχής και μη προπονημένων νεαρών ανδρών (89). Υπήρξε τάση ($p = 0,1$) για υψηλότερη συγκέντρωση PPAR α mRNA στους προπονημένους με άσκηση μυς σε σύγκριση με τους μη ασκούμενους. Παρατηρήθηκαν ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ της συγκέντρωσης PPAR α mRNA και της έκφρασης άλλων γονιδίων που εμπλέκονται στον οξειδωτικό μεταβολισμό (ορμονοευαίσθητη λιπάση, πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων και οξειδάση I του κυτοχρώματος c). Συνολικά, υπάρχει μια περιορισμένη αλλά πειστική βιβλιογραφία που υποστηρίζει το ρόλο της άσκησης ως ρυθμιστή του PPAR α σε διάφορα όργανα/ιστούς.

Η άσκηση έχει επίσης καθιερωθεί να έχει πανταχού παρούσες επιδράσεις στη συστηματική ενδοθηλιακή λειτουργία και στη φλεγμονή (90, 91). Η τακτική/συνήθης άσκηση αυξάνει την έκφραση/ενεργοποίηση της eNOS (ενδοθηλιακή συνθάση 3 του μονοξειδίου του αζώτου/nitric oxide synthase 3) και τη βιοδραστικότητα της BH4, ενώ μειώνει την έκφραση και/ή τη δραστηριότητα της ET-1 (ενδοθηλίνη 1), του NF- κ B και της οξειδάσης του NADHP με αποτέλεσμα την αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του NO και την αυξημένη αγγειακή αντιδραστικότητα (92, 93). Η άσκηση αυξάνει επίσης τον αριθμό των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, γεγονός που υποδηλώνει ένα περιβάλλον που ευνοεί την αναγέννηση και την επανενδοθηλιοποίηση του τραυματισμένου ενδοθηλίου (94). Ένα τέτοιο περιβάλλον θα μπορούσε να αποδειχθεί πολύτιμο σε συνθήκες ενδοθηλιακής απόπτωσης και διάσπασης της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων, που είναι συνηθισμένα φαινόμενα σε ασθενείς που εμφανίζουν καρδιαγγειακές επιπλοκές εξαιτίας της COVID-19.

Αν και οι μελέτες δεν έχουν ακόμη διερευνήσει την επίδραση της άσκησης στον PPAR α στον πνεύμονα, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τις μεταγραφικές αλλαγές στην καρδιά και τους σκελετικούς μύες θα είναι παρόμοιοι και στον πνεύμονα. Δηλαδή, ο πνεύμονας ως όργανο-στόχος είναι απαραίτητος για την τοποθέτηση μιας βέλτιστης απόκρισης στην άσκηση και την παροχή αίματος πλούσιου σε οξυγόνο στον εργαζόμενο σκελετικό μυ και την καρδιά (δηλαδή καρδιοαναπνευστική ικανότητα). Το κλασικό μοντέλο "οδοντωτού τροχού" του Karlman Wasserman περιγράφει την ολοκληρωμένη απόκριση στην άσκηση συνδέοντας τα μιτοχόνδρια, τον σκελετικό μυ, την καρδιά (κυκλοφορικό σύστημα) και τους πνεύμονες ως αλληλοσυνδεόμενα γρανάζια. Οι αυξήσεις των μηχανικών και μεταβολικών παραγόντων που διέπουν τις μεταβολές του PPAR α στην καρδιά και τους σκελετικούς μύες μπορεί να διαχέονται στο αναπνευστικό σύστημα, ώστε να εξασφαλίζεται μια συντονισμένη προσπάθεια αντιστοίχισης της μεταβολικής ζήτησης με την καρδιοαναπνευστική παροχή (58).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η καταγίδα κυτταροκινών που σχετίζεται με την COVID-19 μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του PPAR α . Αυτές οι μειώσεις μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην

ικανότητα άσκησης. Πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν τον ρόλο του PPARα στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των αμινοξέων (94). Γονίδια που εμπλέκονται στη γλυκονεογένεση έχουν ταυτοποιηθεί ως στόχοι του PPARα. Ποντίκια που έχουν υποστεί απαλειφή του PPARα (knock-out) εμφανίζουν υπογλυκαιμία και χαμηλότερα επίπεδα γαλακτικού οξέος στον ορό, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη εξάρτηση από αναερόβιες μεταβολικές οδούς για την παραγωγή γλυκονεογενετικών πρόδρομων ουσιών (95). Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι αυτά τα ποντίκια επιδεικνύουν επίσης πολύ χαμηλή ανοχή στην αερόβια άσκηση σε σύγκριση με τα ποντίκια άγριου τύπου (95). Τέτοιου είδους ποντίκια αποκτούν επίσης περισσότερο βάρος και λιπώδη μάζα σε σύγκριση με τα ζώα άγριου τύπου, επομένως οι μειώσεις του PPARα έχουν επιπτώσεις και στην παχυσαρκία (58), μια κατάσταση που όχι μόνο αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης για την COVID-19, αλλά θεωρείται ότι αυξάνει και την εμφάνιση καρδιοαναπνευστικών επιπλοκών μετά την ανάρρωση (96). Σε PPARα-knock out ποντίκια που τρέφονται χρόνια με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, η έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων στον λιπώδη ιστό είναι πιο έντονη σε σύγκριση με τα ποντίκια άγριου τύπου (97). Από την άλλη, ο αντι-παχυσαρκικός ρόλος του PPARα υποστηρίζεται από μελέτες στις οποίες παχύσαρκα τρωκτικά έλαβαν συνθετικούς αγωνιστές του PPARα, κάτι που οδήγησε σε σημαντική απώλεια βάρους (98). Συνολικά, οι μειώσεις του PPARα από την COVID-19 μπορεί να προκαλέσουν ένα καθοδικό σπινάλ όπου ο μεταβαλλόμενος μεταβολισμός και η φλεγμονή συμβάλλουν στη μειωμένη ικανότητα άσκησης, η οποία γεννά περαιτέρω δυσμενείς αλλαγές στο μεταβολισμό και τη φλεγμονή [51]. Οι μεταβολές του PPARα από την COVID-19 μπορεί να προετοιμάζουν το σώμα για κόπωση, αδράνεια παχυσαρκία και την εμφάνιση καρδιοαναπνευστικών επιπλοκών (58). Συνεπώς, η άσκηση και η αύξηση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας είναι απαραίτητες όχι μόνο για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της ασθένειας αλλά και για τη δευτερογενή πρόληψη, ώστε να μετριαστεί η πιθανότητα περαιτέρω αχρηστίας, χρόνιων ασθενειών και αναπηρίας (99).

Όπως γίνεται αντιληπτό, η επίδραση της σωματικής άσκησης στην καρδιαγγειακή υγεία (και όχι μόνο) είναι αποδεδειγμένη τόσο σε μακροσκοπικό (βελτίωση της γενικής υγείας των ατόμων) όσο και σε

	Aerobic exercise (MICT)		Anaerobic exercise (RT and HIIT)	
	Exercise duration	Exercise frequency	Exercise duration	Exercise frequency
A initial target for normal population	≥150 min/wk; ≥30 min per time	3–5days/wk	4 × 4 min (3 min recovery); 4 × 5 min (3 min recovery); 3 × 5 min (3 min recovery); 10 × 30 s (1 min recovery); etc.	Should to be tailored individually with professional characteristics
	10,000 steps/day; 64–170 steps/min with at least 10 min duration	Everyday	–	–
For weight loss purpose	>250 min/wk; >30 min per time	>5 days/wk	4 × 4 min (3 min recovery); 4 × 5 min (3 min recovery); 3 × 5 min (3 min recovery); 10 × 30 s (1 min recovery); etc.	Should to be tailored individually with professional characteristics

RT, resistance training; MICT, moderate-intensity continuous training; HIIT, high intensity interval training.

μοριακό επίπεδο. Μάλιστα, τόσο μεγάλη είναι η σημασία της άσκησης που πλέον πολλοί ερευνητές κάνουν λόγο και για τη χρήση της όχι μόνο στην αποκατάσταση ατόμων που εμφανίζουν καρδιαγγειακές επιπλοκές αλλά και ως μέσο πρόληψης αυτών, θωρακίζοντας τον οργανισμό από τις επιπλοκές του SARS-CoV-2 (58, 100-102).

***Εικόνα 6:** Ένα πρότυπο πρόγραμμα άσκησης που προτάθηκε για την πρόληψη της COVID-19 (100)*

Καρδιακή αποκατάσταση κατά την ανάρρωση από COVID-19-βασικές αρχές

Τόσο στο νοσοκομείο όσο και στο σπίτι, είναι χρήσιμο να χωρίζονται τα προγράμματα άσκησης σε τρία επίπεδα δυσκολίας (χαμηλή, μεσαία και υψηλή), με βάση την κατάσταση του ασθενούς (103). Αρχικά θα πρέπει να γίνει μια πλήρης αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς, η οποία περιλαμβάνει την εξέταση της ικανότητας άσκησης, μέσω του τεστ 6 λεπτών (6 Minute Walking Test - 6MWT), της φυσικής λειτουργίας μέσω της δοκιμασίας της Σύντομης Συστάδας εκτίμησης της Φυσικής Κατάστασης (short physical performance battery-SPPB), και της αντοχής του ασθενούς στην σωματική άσκηση, ενώ ταυτόχρονα πρέπει να εντοπιστούν και πιθανές επιβαρύνσεις τόσο στις βασικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (activities of daily living - ADL) όσο και στις οργανικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (instrumental activities of daily living - IADL) (9). Οι ακόλουθες παράμετροι πρέπει να αξιολογούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια της άσκησης (9, 104):

- Κορεσμός οξυγόνου: πρέπει να παραμένει πάνω από 92–93% καθ' όλη τη διάρκεια της άσκησης
- Καρδιακός ρυθμός: δεν πρέπει να αυξάνεται περισσότερο από 20 παλμούς ανά λεπτό από τον αρχικό καρδιακό ρυθμό κατά τη διάρκεια άσκησης ήπιας έντασης (η φαρμακολογική θεραπεία του ασθενούς θα πρέπει επίσης να εξετάζεται προσεκτικά, ειδικά η χρήση β-αποκλειστών που περιορίζουν τη φυσιολογική αύξηση των καρδιακών παλμών κατά τη διάρκεια της άσκησης)
- Συστολική αρτηριακή πίεση: πρέπει να είναι μεταξύ 90 και 180 mmHg
- Συμπτωματολογία: θα πρέπει να γίνεται συνεχής αξιολόγηση του ποσοστού δύσπνοιας (δεν πρέπει να υπερβαίνει τη βαθμολογία 4 της κλίμακας Borg) και του ποσοστού κόπωσης, (δεν πρέπει να υπερβαίνει τη βαθμολογία 11-12 της κλίμακας αντιληπτής άσκησης-rate of perceived exertion/RPE).

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, σκοπός της φυσικοθεραπείας στο πλαίσιο των καρδιαγγειακών επιπλοκών της COVID-19 είναι να προκαλέσει τη συστηματική αντιοξειδωτική απόκριση ώστε να τεθεί υπό έλεγχο η φλεγμονώδης κατάσταση που δημιουργείται από τον ιό, να περιορίσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλείται από την ασθένεια, να τονώσει τον μεταβολικό ρυθμό και να οδηγήσει σε αναγέννηση των επιθηλιακών κυττάρων.

Σε μια πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης, η Calabrese πρότεινε τα βασικά συστατικά ενός ολοκληρωμένου προγράμματος CR για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών λόγω COVID-19 (9) :

- Προπόνηση αερόβιας αντοχής (aerobic endurance training) : Περιλαμβάνει παρατεταμένες προπονήσεις διάρκειας τουλάχιστον 20 λεπτών σε υπομέγιστη (submaximal) ένταση από 40-60% του μέγιστου αποθεματικού καρδιακού ρυθμού, η οποία μπορεί να αυξηθεί έως και 80% με βάση την κατάσταση του ασθενούς, με συχνότητα 3 έως 5 φορές την εβδομάδα (9). Έχει πλέον αποδειχθεί ότι η τακτική αερόβια άσκηση μέτριας έντασης αυξάνει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή σε άτομα με μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του NO (105, 106). Τα αποτελέσματα της άσκησης περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση συστημικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών και της αντιφλεγμονώδους άμυνας που προκαλούν μείωση της αρτηριακής δυσκαμψίας (107, 108), ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής από το NO και, ως εκ τούτου, δοσοεξαρτώμενα υποτασικά αποτελέσματα (109) όσον αφορά την έκταση και τη διάρκεια (110).

- Διαλλειματική προπόνηση (interval training) : Οι ασκήσεις αυτές εναλλάσσουν τις περιόδους προπόνησης με περιόδους ανάπαυσης και μπορούν να πραγματοποιηθούν σε διάφορα επίπεδα έντασης. Ως μια πρώτη προσέγγιση για ασθενείς που εμφανίζουν πιο σοβαρές επιπλοκές μετά τη οξεία φάση της COVID-19, η διαλλειματική προπόνηση είναι προτιμότερη και καλύτερα ανεκτή σε ένταση 2-3 μεταβολικών ισοδύναμων με συχνότητα 3 έως 5 φορές την εβδομάδα. Οι διαλλειματικές ασκήσεις, σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, φαίνεται να είναι το ίδιο ή και περισσότερο αποτελεσματικές στην βελτίωση της καρδιαγγειακής και ενδοθηλιακής λειτουργίας σε σύγκριση με την προπόνηση αντοχής (111, 112). Στο πλαίσιο της διαλλειματικής προπόνησης, ωστόσο, υπάρχουν πολλές ενδείξεις υπέρ των καρδιαγγειακών οφελών της υψηλής έντασης προπόνησης (high intensity interval training - HIIT) (113).

- Κατά την διενέργεια μιας συνεδρίας HIIT πραγματοποιείται εναλλαγή περιόδων μικρής και έντονης αναερόβιας άσκησης με περιόδους ανάρρωσης με λιγότερο έντονη αερόβια δραστηριότητα. Αυτή η εναλλαγή εντός της ίδιας άσκησης είναι υπεύθυνη για τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας (114, 115), ωστόσο, σε ασθενείς που αναρρώνουν από την COVID-19, ασκήσεις υψηλής έντασης μπορούν να χορηγηθούν μόνο μετά από προσεκτική αρχική αξιολόγηση (και αφού έχει παρέλθει η οξεία φάση) για υψηλή επίπεδο κόπωσης και αναπνευστικής δυσχέρειας με συχνότητα 2 έως 3 φορές την εβδομάδα.

- Προπόνηση αντίστασης ή δύναμης (resistance/strength training): Είναι ένας τρόπος αναερόβιας άσκησης που χαρακτηρίζεται από την παρουσία εξωτερικού φορτίου ή από το ίδιο το σωματικό βάρος. Συνήθως, χρησιμοποιείται περισσότερο στη θεραπεία της σαρκοπενίας παρά για καρδιαγγειακές παθολογίες (9). Μπορούμε να διακρίνουμε δύο είδη προπόνησης: προπόνηση αντίστασης, η οποία

περιλαμβάνει συγκεκριμένες ομάδες μυών, και προπόνηση κυκλώματος, η οποία περιλαμβάνει ολόκληρο το σώμα, δημιουργώντας έτσι μια πιο σημαντική υποτασική απόκριση (116). Ως μέρος των προγραμμάτων καρδιακής αποκατάστασης για ασθενείς της COVID-19, η προπόνηση αντίστασης πρέπει να πραγματοποιείται με μέτρια ένταση, 8-12 μέγιστη επανάληψη με συχνότητα 2-3 φορές την εβδομάδα (9). Ωστόσο, η ένταση και η συχνότητα, όπως στην περίπτωση του ΗΠΤ, πρέπει να διαμορφωθούν σε σχέση με τις κλινικές και αιμοδυναμικές καταστάσεις των ασθενών. Από καρδιαγγειακή άποψη, η προπόνηση αντίστασης κατά τη διάρκεια της άσκησης συνοδεύεται από σημαντικές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό (117). Ταυτόχρονα, υπάρχει μια μείωση της πίεσης μετά την άσκηση που διαρκεί έως και 24 ώρες (116). Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υπερτασικούς αρουραίους, φαίνεται να έχει προκαλέσει βελτιώσεις στη λειτουργία του ενδοθηλίου με τη μεσολάβση της αύξησης του NO, μαζί με τη μείωση της συστηματικής φλεγμονής (118), παρόλο που αυτά τα αποτελέσματα θεωρούνται ότι είναι μικρότερης έκτασης από την προπόνηση αντοχής (119).

Training Type	Exercise Description	Exercise Frequency	Cardiovascular Effects
(a) Endurance training(ET)	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobic • Continuous exercise periods, at least 20 minutes • Low-moderate intensity, 40–80% HRR, RPE = 12 	3–5 times per week	<ul style="list-style-type: none"> • Endothelium dependent vasodilation • Endothelial function improvements • Increased bioavailability of NO • Activation of systemic antioxidant and anti-inflammatory defenses • Decrease in arterial stiffness • BP reduction
(b) Interval training(IT)	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobic • Series of moderate-high intensity exercises, interspersed with rest • Intensity 2–3 METs 	3–5 times per week	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular function improvements • Endothelial function improvements (even greater than endurance training)
(c) High Intensity IT(HIIT)	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobic-Anaerobic • Series of high intensity exercises, interspersed with less intense recovery periods • Usually lasts under 30 minutes 	2–3 times per week	<ul style="list-style-type: none"> • Endothelial function improvements (linked to the intensity variation within the same exercise)
(d) Resistance training(RT)	<ul style="list-style-type: none"> • Anaerobic • Series of 8–12 repetitions, with 2–3 minutes of rest (2–4 sets) • Moderate intensity, 8–12 RM • Resistance is offered by an external load (e.g., elastic band) or body weight 	2–3 times per week	<ul style="list-style-type: none"> • Rapid increases in BP and HR, during the exercise • BP reduction that lasts up to 24 h, in post exercise • Endothelium dependent vasodilation (<than ET) • Endothelial function improvements (<than ET)

Εικόνα 7: Πρότυπο πρόγραμμα καρδιαγγειακής αποκατάστασης, όπως προτάθηκε από την Calabrese (9)

Low risk for exercise participation

- Absence of complex ventricular dysrhythmia during exercise testing and recovery
- Absence of angina or other significant symptoms
- Presence of normal hemodynamics during exercise testing and recovery
- Functional capacity ≥ 7 METs

Non-exercise testing findings

- Rest ejection fraction $\geq 50\%$
- Uncomplicated myocardial infarction or revascularization procedure
- Absence of CHF
- Absence of signs or symptoms of post-event or post-procedure ischemia
- Absence of clinical depression

Moderate risk for exercise participation

- Presence of complex ventricular arrhythmias during exercise testing or recovery
- Mild to moderate level of ischemia during exercise testing or recovery
- Functional capacity < 5 METs

Non-exercise testing findings

- Rest ejection fraction 40–49%

High risk for exercise participation

- Presence of complex ventricular arrhythmias during exercise testing or recovery
- Presence of angina or other significant symptoms
- High level of ischemia during exercise testing or recovery
- Presence of abnormal hemodynamics with exercise testing

Non-exercise testing findings

- Rest ejection fraction $< 40\%$
- History of cardiac arrest or sudden death
- Complex dysrhythmias at rest
- Complicated myocardial infarction or revascularization procedure
- Presence of CHF
- Presence of signs or symptoms of post-event or post-procedure ischemia
- Presence of clinical depression

METs metabolic equivalent tasks

CHF congestive heart failure

Εικόνα 8: Κριτήρια επικινδυνότητας για τους συμμετέχοντες στο πρόγραμμα αποκατάστασης (12)

Παρά τη χαμηλή συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών κατά τη διάρκεια της καρδιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με COVID-19, εάν εμφανιστούν τα παρακάτω είναι απαραίτητο να γίνει αλλαγή του προγράμματος ή ακόμα και αναστολή της φυσιοθεραπείας (9):

- Κορεσμός <88–93%
- Καρδιακός ρυθμός μικρότερος των 40 ή μεγαλύτερος των 120 παλμών ανά λεπτό
- Συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη των 90 ή μεγαλύτερη των 180 mmHg
- Αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος σε ποσοστά υψηλότερα από 37,2 °C
- Αναπνευστικά συμπτώματα και κόπωση που επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια της άσκησης και δεν ανακουφίζονται μετά από ξεκούραση
- Συμπτώματα όπως σφίξιμο στο στήθος ή πόνος, δυσκολία στην αναπνοή, σοβαρός βήχας, ζάλη, κεφαλαλγία, ασαφής όραση, αίσθημα παλμών, εφίδρωση και αστάθεια.

Όπως φαίνεται από τα όσα έχουν ειπωθεί, η άσκηση είναι ένα ισχυρό εργαλείο στη φυσιοθεραπεία που είναι ικανό να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα και να προωθήσει την αποκατάσταση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η οποία πλέον αναγνωρίζεται ως υπεύθυνη για πολλές παθολογίες (120). Τα μέχρι τώρα στοιχεία καταδεικνύουν τα κλινικά αποτελέσματα της καρδιακής αποκατάστασης στο ενδοθήλιο και το μυοκάρδιο σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή που έχουν υποβληθεί σε CABG, PCI, μεταμόσχευση καρδιάς, χειρουργική επέμβαση καρδιακής βαλβίδας και σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (congestive heart failure-CHF) [106]. Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί κλινικές επιδράσεις της άσκησης στη στεφανιαία ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (121), καταδεικνύοντας ότι η αερόβια άσκηση 4 ήταν αποτελεσματική στην εξασθένιση της παράδοξης αρτηριακής αγγειοσυστολής (paradoxical arterial vasoconstriction) στα επικαρδιακά αγγεία κατά -54 % και στην αύξηση της μέγιστης ταχύτητας ροής ταχύτητας ροής (peak systolic velocity-PSV) κατά + 78%.

Επιπλέον, ο Belardinelli και οι συνεργάτες του (122), που πραγματοποίησαν πρόγραμμα άσκησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια για πάνω από 10 χρόνια, έδειξαν βελτίωση της ποιότητας ζωής και μείωση των σημαντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων της νοσηλείας για χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή θνησιμότητα. Τέλος, ο Ades και οι συνεργάτες (123) του ανέφεραν ξεκάθαρα τα κλινικά αποτελέσματα που μπορούν να επιτευχθούν με ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης, ταξινομώντας τα ως: (1) πρωτογενή κλινικά αποτελέσματα, (2) ενδιάμεσα κλινικά αποτελέσματα, (3) ποιότητα ζωής, ενώ έδειξαν ότι βελτίωση παρατηρήθηκε, εκτός από την

καρδιαγγειακή λειτουργία, στη μεταβολική λειτουργία των ασθενών, το μυοσκελετικό σύστημα αλλά και την ψυχολογική κατάστασή τους .

Λόγω της μεγάλης ποικιλίας πιθανών προγραμμάτων άσκησης που μπορούν να επιτευχθούν συνδυάζοντας την ένταση, τη διάρκεια, την ταχύτητα εκτέλεσης και το είδος της άσκησης με πολλούς διαφορετικούς τρόπους, και ορίζοντας το πρόγραμμα με βάση τη συνεχή παρακολούθηση των ασθενών, η προπόνηση είναι κατάλληλη για τη θεραπεία ασθενών μετά από COVID με εξασθενημένο καρδιαγγειακό σύστημα διαφόρων βαθμών (9).

Με βάση τα δεδομένα που έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής, είναι απαραίτητο να υπογραμμιστεί η σημασία της δόσης άσκησης που προτείνεται στους ασθενείς, καθώς η άσκηση δρα ως πραγματικό βιολογικό φάρμακο που ανταποκρίνεται στην αρχή της όρμησης (hormesis), σύμφωνα με την οποία η δόση μιας ουσίας είναι και αυτή που καθορίζει τα ευεργετικά ή επιβλαβή αποτελέσματα, ανάλογα με το μέγεθος του ερεθίσματος (123). Τα όρια μετάβασης από τη μια κατάσταση στην άλλη (threshold) μπορεί να επηρεαστεί από δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και ο πρωταρχικός κίνδυνος για καρδιαγγειακές παθήσεις (γενετική προδιάθεση, προϋπάρχουσες ασθένειες κλπ.) (124). Επιπλέον, πριν από την έναρξη κάθε είδους προγράμματος, είναι σημαντικό να αυτό να ακολουθεί τις συστάσεις στις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας ESC, οι οποίες προτείνουν την αποφυγή άσκησης μετά από ιογενή μυοκαρδίτιδα και καρδιομυοπάθεια για 6 μήνες (9).

Ορισμένες μελέτες που διεξήχθησαν σε δρομείς αντοχής ανέφεραν ότι η άσκηση σε υψηλές δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες μεταβολές όπως παθολογική αναδιαμόρφωση της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, παροδική ογκομετρική υπερφόρτωση (volumetric overload) των κόλπων και της δεξιάς κοιλίας με παροδικές μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης (ejection fraction) και στεφανιαία ασβεστοποίηση (125). Ο ρυθμός προπόνησης τρεις φορές περισσότερο από τις συστάσεις των κατευθυντήριων γραμμών, και για περισσότερα από 25 χρόνια φαίνεται επίσης να προδιαθέτει τα άτομα σε υποκλινική (subclinical) στεφανιαία αθηροσκλήρωση, αν και αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να σχετίζεται μόνο με λευκούς άνδρες (126).

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δρομείς μαραθωνίου που έχουν τρέξει τουλάχιστον έναν μαραθώνιο ετησίως για 25 χρόνια, σημειώθηκε αύξηση της ασβεστοποίησης της στεφανιαίας αρτηρίας, ωστόσο φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και όχι με τον αριθμό των μαραθωνίων ή τα έτη άσκησης (127). Δύο άλλες μελέτες που διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων άσκησης και της στεφανιαίας ασβεστοποίησης έχουν βρει μεγαλύτερη παρουσία αθηροσκληρωτικών πλακών σε άτομα που προπονούνται πολύ συχνά σε σύγκριση με καθιστικά άτομα, ωστόσο, αυτά τα άτομα έχουν καλύτερη σταθερότητα και μια πιο ευνοϊκή πρόγνωση για το ίδιο προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου (128, 129) .

Αξίζει να σημειωθεί πως μια προσέγγιση πνευμονικής αποκατάστασης θα πρέπει να συνδυάζεται ανα περίπτωση κατά την επιστροφή από ήπια/μέτρια νόσο COVID-19, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις τα άτομα αυτά εμφανίζουν κάποιο βαθμό πνευμονικής δυσλειτουργίας, όπως άσθμα ή δύσπνοια (1). Σαφώς, για την επιδίωξη αυτού του στόχου, είναι σημαντικό να ακολουθηθούν οι πρόσφατες συστάσεις για την αναπνευστική αποκατάσταση σε ενήλικες με COVID-19. Για σοβαρούς και βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ασταθή και προοδευτική επιδείνωση, δεν συνιστάται πρόωπη αναπνευστική αποκατάσταση, προκειμένου να αποκλειστούν επιπλοκές και να μην επιδεινωθεί το βάρος της λοίμωξης. Αντίθετα, μετά την εξέταση της κατάστασης του κάθε ασθενούς, την αξιολόγηση της συστηματικής του λειτουργίας, ιδίως όσον αφορά τη γνωστική κατάσταση, την αναπνευστική λειτουργία, την καρδιαγγειακή λειτουργία και τη μυοσκελετική λειτουργία, το πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση τα μοναδικά προβλήματα του κάθε ασθενούς (9). Οι βασικοί στόχοι της μετα-οξείας θεραπείας είναι:

- Βελτίωση του αερισμού του βαθύς πνεύμονα: Χρήση στρατηγικών όγκου, συμπεριλαμβανομένων ασκήσεων διαστολής του θώρακα (thoracic expansion exercises- TEE). Αυτές επικεντρώνονται στην εισπνοή και χαρακτηρίζονται από βαθιές και αργές αναπνοές μέχρι τον όγκο της εισπνευστικής εφεδρείας, μια παύση στο τέλος της εισπνοής, ακολουθούμενη από μια μη εξαναγκασμένη εκπνοή μέχρι την υπολειπόμενη λειτουργική ικανότητα (130). Συνιστανται τέσσερις έως πέντε επαναλήψεις για την αποφυγή υπεραερισμού (9). Ο σκοπός αυτής της τεχνικής είναι να ενεργοποιήσει τον παράπλευρο αερισμό, να βελτιώσει την κατανομή του εισπνεόμενου αέρα, να φέρει αέρα πίσω από τις εκκρίσεις και να μειώσει την αντίσταση των αεραγωγών.
- Καθαρισμός των αεραγωγών: Χρησιμοποιώντας τεχνικές που εκμεταλλεύονται τη θετική εκπνευστική πίεση (positive expiratory pressure-PEP), αυτή συνιστάται μόνο στη μετα-οξεία φάση σε σταθεροποιημένους ασθενείς, ιδίως σε εκείνους με προηγούμενες χρόνιες αποφρακτικές αναπνευστικές παθήσεις (131). Η χρήση της PEP σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια πρέπει να αποφεύγεται, διότι μπορεί να τους εκθέσει σε αύξηση της αναπνευστικής δυσχέρειας (9). Για τον καθαρισμό των αεραγωγών, είναι επίσης χρήσιμο να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα του βήχα με τη χρήση βοηθημάτων όπως τα μηχανήματα βήχα, αποφεύγοντας όμως να κουράζεται υπερβολικά ο ασθενής ή να προκαλούνται συμπτώματα όπως δύσπνοια, πόνος ή σφίξιμο στο στήθος (9).

Η αναπνευστική αποκατάσταση σε ασθενείς με ιδιαίτερα μεταδοτικές λοιμώδεις νόσους, όπως η COVID-19, πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή στον κίνδυνο μετάδοσης για τους φυσικοθεραπευτές που ασχολούνται με αυτήν, καθώς όλες αυτές οι διαδικασίες είναι δυνητικά επικίνδυνες για την παραγωγή αερολυμάτων (9).

Η προπόνηση αντοχής ως πρόγραμμα CR

Η RT έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική για αρκετούς ασθενείς που πάσχουν από διάφορες καρδιακές παθήσεις και συνιστάται ως βασικό συστατικό της καρδιακής αποκατάστασης εδώ και πολλές δεκαετίες (132, 133). Ορισμένες μελέτες πρότειναν ότι η RT μπορεί να είναι ακόμη πιο ασφαλής από την αερόβια άσκηση, καθώς οδηγεί σε μικρότερη μυοκαρδιακή καταπόνηση και μειωμένες αιμοδυναμικές αντιδράσεις σε ασθενείς με καρδιακές παθήσεις όπως η ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια (controlled heart failure) (134, 135), η στεφανιαία νόσος (134) και η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (136), καθώς και σε ασθενείς υπό καρδιακή αποκατάσταση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (137). Επιπλέον, η RT οδηγεί σε βελτίωση του καρδιακού αυτόνομου ελέγχου των ασθενών (138).

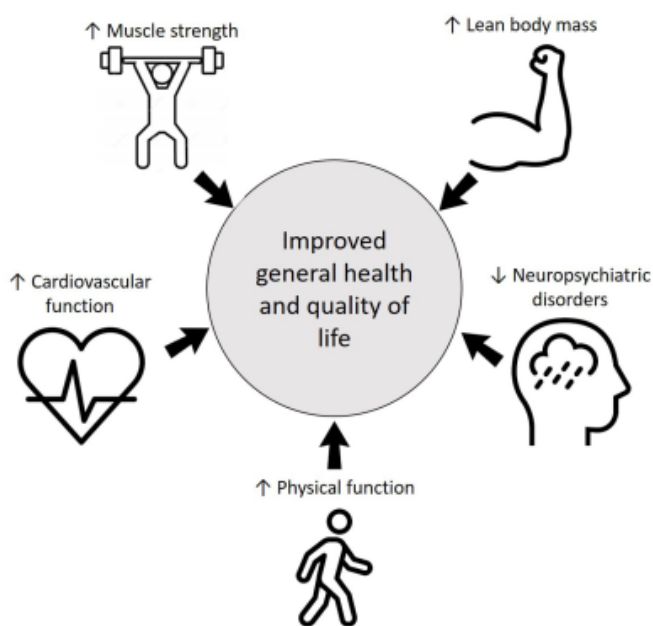
Η καρδιαγγειακή καταπόνηση μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με τη διάρκεια της άσκησης παρά με το χρησιμοποιούμενο φορτίο, επομένως προτείνεται η χρήση υψηλότερων φορτίων και μικρότερου αριθμού επαναλήψεων. Πράγματι, ο Lamotte (139) ανέφερε υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και καρδιακού ρυθμού ως απόκριση στην RT με χρήση μικρότερων εξωτερικών φορτίων και περισσότερων επαναλήψεων [τέσσερα σετ 17 επαναλήψεων στο 40% της μέγιστης δύναμης μιας επανάληψης (1RM)] σε σύγκριση με μεγαλύτερα εξωτερικά φορτία και λιγότερες επαναλήψεις (τέσσερα σετ 10 επαναλήψεων στο 70% της 1RM). Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε 14 ασθενείς που συμμετείχαν σε πρόγραμμα καρδιαγγειακής αποκατάστασης (έπειτα από CABG, PCI ή χειρουργική επέμβαση βαλβίδων). Ομοίως, ο Gjønnaag (140) ανέφερε υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μετά την εκτέλεση 15RM με χαμηλότερα εξωτερικά φορτία από την εκτέλεση 4RM με μεγαλύτερα εξωτερικά φορτία. Όσον αφορά την αυτόνομη διαμόρφωση (autonomic modulation) των μηχανισμών του καρδιαγγειακού συστήματος, ο Vale (141) έδειξε ότι οι υπερτασικές γυναίκες που προπονούνται με λιγότερες επαναλήψεις και μεγαλύτερα εξωτερικά φορτία (6RM) παρουσίασαν μικρότερη ενεργοποίηση υπουπαρασυστατικού νευρικού συστήματος και υψηλότερη ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού ΝΣ σε σύγκριση με την προπόνηση με μεγαλύτερα εξωτερικά φορτία και περισσότερες επαναλήψεις (15RM). Επομένως, προκειμένου να μειωθεί το καρδιαγγειακό στρες κατά τη διάρκεια της άσκησης, το συνιστώμενο πρόγραμμα RT θα πρέπει να περιλαμβάνει χαμηλότερο αριθμό επαναλήψεων ανεξάρτητα από το φορτίο που χρησιμοποιείται.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό σε προηγούμενες μελέτες είναι ότι η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός αυξάνονται προοδευτικά κατά τη διάρκεια των σετ, ειδικά όταν η ανάπαυση μεταξύ των σετ είναι μικρότερη (139, 140). Αυτό υποδηλώνει ότι θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο να εκτελεί κανείς μικρότερο αριθμό σετ (ένα ή δύο) και να παραμένει σε ανάπαυση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ των σετ (≥ 3 λεπτά). Άλλες πρόσθετες στρατηγικές για τη μείωση της καρδιαγγειακής

καταπόνησης είναι να πραγματοποιούνται μικρές παύσεις (π.χ. 5 s) στη μέση των σετ (142, 143) να αποφεύγεται η εκτέλεση επαναλήψεων μέχρι το σημείο μυικής εξάντλησης (144) και η άσκηση κατά τη διάρκεια του απογεύματος, καθώς η καρδιακή δραστηριότητα είναι χαμηλότερη και υπάρχει καλύτερος έλεγχος της αρτηριακής πίεσης αυτή την περίοδο της ημέρας (145).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η RT μπορεί να εκτελεστεί όχι μόνο κατά την περίοδο της ανάρρωσης αλλά και στην περίπτωση που ο ασθενής βρίσκεται ακόμα στο νοσοκομείο. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η RT που εκτελείται κατά τη διάρκεια νοσηλείας στις μονάδες εντατικής θεραπείας μπορεί να αποφέρει σημαντικά οφέλη είτε μόνη της (146, 147) είτε σε συνδυασμό με άλλες δραστηριότητες (148). Είναι ενδιαφέρον ότι τα οφέλη της RT σε ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας έχουν αναφερθεί ακόμη και υπό την παρουσία μηχανικού αερισμού (148).

Μια άλλη σημαντική ανησυχία που σχετίζεται με την ασθένεια COVID-19 είναι οι νευροψυχιατρικές συνέπειες. Εκτός από την ψυχολογική δυσφορία που σχετίζεται με την πανδημία, οι άμεσες και έμμεσες επιδράσεις του κορονοϊού στο ανθρώπινο κεντρικό νευρικό σύστημα ενδέχεται να σχετίζονται με νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως αλλαγές στη διάθεση, διαταραχές του ύπνου, κατάθλιψη και άγχος καταστάσεις που μπορούν να επιβαρύνουν τα υποκείμενα καρδιαγγειακά νοσήματα των ασθενών ή τις καρδιαγγειακές επιπλοκές της ασθένειας (149, 150). Οι μέχρι τώρα μελέτες υποστηρίζουν ότι η RT σχετίζεται με βελτιώσεις στην κατάθλιψη, το άγχος και τις διαταραχές του ύπνου (151, 152), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με χρόνιες ασθένειες (153) και κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης (154), κάτι που προσδίδει ακόμα μεγαλύτερο όφελος για τους ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακές επιπλοκές εξαιτίας της COVID-19. Τα δυνητικά οφέλη της RT για τους ασθενείς με COVID-19 απεικονίζονται παρακάτω.



Εικόνα 10: Τα πιθανά οφέλη της προπόνησης αντοχής (1)

Στα προγράμματα RT περιλαμβάνονται συνήθως πολλές ασκήσεις, καθώς συμπεριλαμβάνονται σετ μεμονωμένων ασκήσεων για συγκεκριμένους μύες, οι οποίες μπορεί να είναι πολύ χρονοβόρες. Ωστόσο, οι ασκήσεις πολλαπλών αρθρώσεων (multi joint) φαίνεται να είναι επαρκείς για τη βελτίωση της μυϊκής δύναμης και της υπερτροφίας των μυών που συμμετέχουν στις ασκήσεις (155) και δεν υπάρχουν πρόσθετα οφέλη από τη χρήση ασκήσεων μίας άρθρωσης (156, 157). Αυτό επιτρέπει τη χρήση ασκήσεων πολλαπλών αρθρώσεων σε συνδυασμό με προγράμματα χαμηλού όγκου, αυξάνοντας την επιτυχημένη περάτωση και την ασφάλεια του προγράμματος για τους περισσότερους ασθενείς που πάσχουν από COVID-19, νοσηλεύομενους ή μη, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με καρδιαγγειακές ή αναπνευστικές επιπλοκές ή υποκείμενα νοσήματα και των εξασθενημένων ηλικιωμένων. Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι για τους πάσχοντες που παρουσιάζουν έντονους πόνους στο σώμα, πονόλαιμο, δύσπνοια, θωρακικό άλγος, γενική κόπωση, βήχα ή πυρετό θα πρέπει να αποφεύγεται η εκτέλεση αυτών των ασκήσεων για περίπου 2 με 3 εβδομάδες μετά την παύση αυτών των συμπτωμάτων (1). Συνιστάται επίσης να αποφεύγεται η παρατεταμένη εξαντλητική και υψηλής έντασης άσκηση (1).

Η RT με τη χρήση μη παραδοσιακού εξοπλισμού, όπως οι ελαστικές συσκευές, οι οποίες είναι χαμηλού κόστους και φορητές και μπορούν να εκτελούνται σχεδόν οπουδήποτε, θα μπορούσε να συμβάλει στην αύξηση των δυνατοτήτων εκτέλεσης RT σε πολλά διαφορετικά περιβάλλοντα, κάτι που είναι πολύ χρήσιμο στις περιπτώσεις τηλεαποκατάστασης. Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι η RT με τη χρήση ελαστικών ταινιών ή σωλήνων είχε ως αποτέλεσμα παρόμοια μυϊκή ενεργοποίηση και μηχανική καταπόνηση, αύξηση της δύναμης και βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας σε σύγκριση με την παραδοσιακή RT (158-160). Επιπλέον, η RT θα μπορούσε επίσης να εκτελείται με ασκήσεις όπου χρησιμοποιείται το βάρος του σώματος (body weight training), καθώς τα αποτελέσματα αυτών των ασκήσεων είναι παρόμοια με αυτά της παραδοσιακής RT για πολλούς διαφορετικούς πληθυσμούς, όπως μεσήλικες με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο (161), ηλικιωμένους (162), ακόμη και νέους που βρίσκονται σε καλή φυσική κατάσταση (163).

Σημαντικά αποτελέσματα μπορεί επίσης να επιτευχθούν με μέγιστες ή σχεδόν μέγιστες εκούσιες μυϊκές συσπάσεις που εκτελούνται χωρίς τη χρήση εξωτερικού φορτίου. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει υψηλά επίπεδα μυϊκής ενεργοποίησης κατά την εκτέλεση RT με σκοπό τη μέγιστη σύσπαση των μυών και χωρίς εξωτερικό φορτίο (164). Επιπλέον, έχει δείχθει ότι προγράμματα χωρίς εξωτερικό φορτίο, όπου γίνεται εφαρμογή μονοπλευρικών (contralateral) ασκήσεων, έχουν ισάξια αποτελέσματα ως προς την υπερτροφία των μυών του βραχίονα με τα παραδοσιακά προγράμματα RT σε νεαρούς άνδρες και γυναίκες (165).

Ένας πιθανός περιορισμός στην εφαρμογή προγραμμάτων αποκατάστασης RT είναι η πεποίθηση ότι αυτά τα προγράμματα πρέπει να εκτελούνται με μέτρια έως υψηλά φορτία (166), καθώς συνήθως προτείνεται ότι θα ήταν απαραίτητο να χρησιμοποιούνται φορτία $\geq 60\%$ του 1RM για βέλτιστη αύξηση

της δύναμης και της μυϊκής μάζας (166). Ωστόσο, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η RT με σχετικά μικρό εξωτερικό φορτίο μπορεί να επιφέρει αυξήσεις στη μυϊκή ικανότητα και υπερτροφία που είναι παρόμοιες με τις συμβατικές προσεγγίσεις, όταν η προσπάθεια είναι υψηλή (167, 168). Προηγούμενες μελέτες τόσο σε προπονημένα (169) όσο και σε μη προπονημένα άτομα (170) ανέφεραν ότι η RT με μικρό εξωτερικό φορτίο οδήγησε σε παρόμοια αύξηση της μυϊκής δύναμης και της υπερτροφίας σε σύγκριση με το υψηλό εξωτερικό φορτίο. Οι επιφυλάξεις για τη χρήση μικρού εξωτερικού φορτίου είναι ότι θα απαιτούσε μεγαλύτερο αριθμό επαναλήψεων και μεγαλύτερο χρόνο άσκησης, γεγονός που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αρνητικές επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα και μεγαλύτερη καταπόνηση του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως προτάθηκε παραπάνω. Ως εκ τούτου, η σχέση κόστους-οφέλους αυτών των προσαρμογών θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ατόμου (1).

Ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα, η εκτέλεση RT υψηλής ταχύτητας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική στρατηγική όταν η εκτέλεση RT μικρού ή μεγάλου εξωτερικού φορτίου αλλά που περιλαμβάνει μεγάλη προσπάθεια δεν είναι δυνατή ή δεν συνιστάται (171). Η RT υψηλής ταχύτητας μπορεί να παρέχει παρόμοια ή και ανώτερα οφέλη στην καρδιαγγειακή λειτουργική σε σύγκριση με τη συμβατική RT (172, 173). Μάλιστα, φαίνεται ότι η RT υψηλής ταχύτητας μπορεί να είναι μια εφικτή και ασφαλής στρατηγική για την αναστροφή ή την πρόληψη της λειτουργικής έκπτωσης κατά τη διάρκεια της οξείας νοσηλείας (174). Έτσι, η εκτέλεση λίγων επαναλήψεων με τη χρήση υψηλής ταχύτητας σε συνδυασμό με μεγάλα διαστήματα ανάπαυσης και/ή μικρές παύσεις μεταξύ των σετ θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικά οφέλη στην καρδιαγγειακή λειτουργία, ενώ παράλληλα αποφεύγεται η μεγάλη καρδιαγγειακή καταπόνηση (175). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η χρήση ελαφρών έως μέτριων φορτίων (π.χ. 30-60% του 1RM) συνιστάται για τη βελτιστοποίηση της μυϊκής ισχύος (171), αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί εύκολα με απλά εργαλεία, όπως ελαφροί αλτήρες ή ελαστικές συσκευές. Επομένως, ο εξοπλισμός και τα εργαλεία δεν θα πρέπει να αποτελούν εμπόδιο για την εφαρμογή προγραμμάτων RT κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης στην ανάρρωση από COVID-19.

Η εξέλιξη της RT, όπως και των άλλων προγραμμάτων αποκατάστασης, θα πρέπει να προσαρμόζεται λαμβάνοντας υπόψη τα κλινικά συμπτώματα και την απόδοση του ασθενούς. Αρχικά, συνιστάται η πρόοδος να πραγματοποιείται μέσω αυξήσεων του φορτίου, δεδομένου ότι ο υψηλότερος αριθμός σετ και επαναλήψεων και τα χαμηλότερα διαστήματα ανάπαυσης ενδέχεται να προκαλέσουν παρενέργειες. Ως εκ τούτου, η σύσταση είναι να καθοριστεί ένα περιθώριο επαναλήψεων (π.χ. 4-6RM) και να αυξηθεί το φορτίο όταν ο συμμετέχων φτάσει στο ανώτερο όριο (1). Είναι σημαντικό να τηρούνται ορισμένες γενικές προφυλάξεις για την επιστροφή στην άσκηση μετά από την COVID-19, όπως η παρακολούθηση της θερμοκρασίας πριν από την προπόνηση, η έναρξη του προγράμματος με ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης πριν από την εφαρμογή του προγράμματος καρδιαγγειακής αποκατάστασης, η τήρηση

κοινωνικών αποστάσεων, η τήρηση της υγιεινής, ο επαρκής αερισμός και η χρήση μάσκας όταν είναι απαραίτητο (1).

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, μια υποκλινική μυοκαρδιακή βλάβη μπορεί να υπάρχει μετά την κλινική ανάρρωση από ήπιας ή ασυμπτωματικής μορφής COVID-19, ακόμη και χωρίς καρδιακά συμπτώματα ή εισαγωγή στο νοσοκομείο (176). Ως εκ τούτου, συνιστάται ιατρική αξιολόγηση για τον αποκλεισμό υποκλινικών παθήσεων πριν από την επανέναρξη της προπόνησης με εξετάσεις όπως το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, η δοκιμασία μέγιστης άσκησης και 24ώρη παρακολούθηση με συσκευή Holter (177).

Πριν την συμμετοχή στο πρόγραμμα είναι απαραίτητη η διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου που περιλαμβάνει φυσική εξέταση, κριτική αξιολόγηση των συμπτωμάτων και ΗΚΓ 12 απαγωγών (1, 178). Θα πρέπει να ζητείται επίσης η συμβουλή ενός καρδιολόγου με εμπειρία στην ανάγνωση του ΗΚΓ των αθλητών, προκειμένου να γίνει διάκριση μεταξύ των μεταβολών στο ΗΚΓ που οφείλονται στην προσαρμογή στην άσκηση και των ανωμαλιών που μπορεί να υποδηλώνουν καρδιακή νόσο. Αυτό είναι απαραίτητο επειδή το ΗΚΓ 12 απαγωγών δεν αποτελεί το χρυσό πρότυπο για την ανίχνευση της μυοκαρδίτιδας. Συνιστάται επίσης η χρήση καρδιακών βιοδεικτών για την ανίχνευση της μυοκαρδίτιδας (1, 178). Ωστόσο, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χρήση αυτής της στρατηγικής, διότι οι συγκεντρώσεις αυτών των βιοδεικτών ποικίλλουν από άτομο σε άτομο και στους περισσότερους ασθενείς δεν έχουν γίνει προηγουμένως μετρήσεις αυτών των βιοδεικτών ούτως ώστε να καθοριστούν τα επίπεδα αναφοράς για γίνει η σύγκριση. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία γιατί η ίδια η άσκηση μπορεί να αυξήσει φυσιολογικά τα επίπεδα αυτών των βιοδεικτών, χωρίς όμως αυτό να οφείλεται σε κλινικές επιπτώσεις (1, 178). Η RT μπορεί να γίνει μετά από μυοκαρδίτιδα, εάν οι ορρολογικοί βιοδείκτες της μυοκαρδιακής βλάβης και η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογικές και εάν η 24ωρη παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ ή η δοκιμασία άσκησης αποκλείουν την παρουσία αρρυθμιών (1).

Πάντως, οι όποιοι περιορισμοί για την εφαρμογή ενός προγράμματος RT θα πρέπει να αναλύονται ξεχωριστά και να λαμβάνουν υπόψη τις ιδιαιτερότητες κάθε πρωτοκόλλου. Σε αυτό το πλαίσιο, η RT μπορεί να σχεδιαστεί έτσι ώστε να είναι ιδιαίτερα ασφαλής και ελκυστική, μειώνοντας το αναπνευστικό στρες και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση προσεγγίσεων μικρού όγκου/διάρκειας και ο χειρισμός των μεταβλητών προπόνησης (μέτρια έως μεγάλα φορτία, μικρή διάρκεια σετ, χαμηλός αριθμός σετ, επιλογή άσκησης, υψηλά διαστήματα ανάπαυσης και/ή ανάπαυση εντός σετ) μπορεί να είναι ιδιαίτερα ασφαλής (Εικόνα 11). Η προπόνηση αντοχής μπορεί επίσης να είναι βολική, καθώς μπορεί να εκτελεστεί με διαφορετικά εργαλεία (παραδοσιακά μηχανήματα, ελαστικές συσκευές, ασκήσεις με το βάρος του σώματος ή χωρίς εξωτερικό φορτίο) και σε όλα τα περιβάλλοντα (εντός νοσοκομείου, εγκαταστάσεις άσκησης ή στο σπίτι). Τέλος, η RT ως προσέγγιση της θεραπείας αποκατάστασης θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς,

λαμβάνοντας υπόψη τις συννοσηρότητές του, τα συμπτώματα δύσπνοιας και την ψυχολογική δυσφορία (1).

	Training volume/ exercise duration	Repetitions/ set duration	Rest intervals	Movement velocity	Daytime
Immune system	↓	↓	↑	N/A	Afternoon/night
Respiratory system	↓	↓	↑	↓	N/A
Cardiovascular system	↓	↓	↑	N/A	Afternoon

Overall recommendation: reduced training volume (3-6 sets per muscle group per week), to perform preferentially multi-joint exercises, exercise session no longer than 45 min, low number of repetitions (≤ 6), long intervals between sets (≥ 3 min), controlled movement velocity (2 s in both concentric and excentric phase) and preferentially in the afternoon/begginning of the night.

Εικόνα 11: πρακτικές συμβουλές για την εφαρμογή της προπόνησης αντοχής στην καρδιαγγειακή αποκατάσταση (1)

Η ΗΠΤ ως πρόγραμμα CR

Η ΗΠΤ μπορεί να αποτελέσει μια πιθανώς ευεργετική προσέγγιση ως μέρος ενός προγράμματος CR για ασθενείς με COVID-19 μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, η οποία θα βελτιώσει τόσο την ποιότητα ζωής των επιζώντων όσο και τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση.

Τα τελευταία χρόνια, η ΗΠΤ έχει αποδειχθεί δημοφιλής στη γενική κοινότητα και έχει μελετηθεί σε ένα ευρύ φάσμα διαταραχών που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως η υπέρταση (179, 180), το εγκεφαλικό επεισόδιο (181, 182), ο διαβήτης τύπου II (183) και η μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος (184). Αυτό οφείλεται στις πρόσφατες σαφείς αποδείξεις της αποτελεσματικότητας της ΗΠΤ σε καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως η μειωμένη αρτηριακή πίεση, η μείωση του σωματικού λίπους, η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, η μικρότερη αρτηριακή δυσκαμψία, η βελτίωση της λειτουργίας του μυοκαρδίου (χαμηλότερο προϊόν πίεσης ρυθμού) και η βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη/του ελέγχου της γλυκόζης (185-187).

Η ΗΠΤ έχει αποδειχθεί ότι προάγει τον σχηματισμό στεφανιαίας παράπλευρης κυκλοφορίας, την ενισχυμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων των μυών, την αποκατάσταση των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και τη μείωση της χημειοταξίας των χημειοκινών (185). Στην συγκεκριμένη μελέτη αποδείχθηκε πως η ΗΠΤ όχι μόνο ανακούφισε την πρόγνωση των ασθενών με CAD, αλλά μείωσε και την εμφάνιση στηθάγχης. Επιπλέον, η επαγόμενη από την άσκηση προστασία του μυοκαρδίου θα

μπορούσε να προάγει τη μεταγωγή σήματος μονοξειδίου του αζώτου και τη λειτουργία των εξαρτώμενων από το ATP διαύλων καλίου, να αμβλύνει τις συνέπειες του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (Endoplasmic reticulum stress) και να αυξήσει τη δράση της μυοκαρδιακής COX-2 (κυκλοξυγενάση-2) (188). Εκτός αυτού, η ΗΠΤ θα μπορούσε να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της πρωτεΐνης Klotho στο πλάσμα και στο μυοκάρδιο, μειώνοντας την έκφραση του TRPC6 στο μυοκάρδιο, ενισχύοντας την αντιοξειδωτική άμυνα, προωθώντας την προστασία του μυοκαρδίου και μειώνοντας τη βλάβη επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου από ισχαιμία (189).

Περαιτέρω, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η ΗΠΤ προκαλεί βελτιώσεις στον μέγιστο αερισμό, οι οποίες σχετίζονται με τη βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (Cardio respiratory Function-CRF). Η ΗΠΤ έχει καταδείξει σταθερά μεγαλύτερες βελτιώσεις στην CRF σε σχέση με την παραδοσιακή συνεχή προπόνηση μέτριας έντασης τόσο σε υγιείς όσο και σε πληθυσμούς με χρόνιες ασθένειες (190, 191). Ο βελτιωμένος αερισμός αλληλεπιδρά με τη βελτιωμένη καρδιακή παροχή για να παρέχει στον εργαζόμενο μυ περισσότερο οξυγόνο, που ισοδυναμεί με υψηλότερη CRF. Στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση 11% στον μέγιστο αερισμό ανά λεπτό (λίτρα αέρα που αναπνέονται ανά λεπτό), που αντιστοιχεί σε αύξηση 11% στην CRF, μετά από 6 εβδομάδες ΗΠΤ στους καρδιοπαθείς ασθενείς (192).

Η βελτιωμένη CRF μετά από ΗΠΤ δεν έχει μόνο οφέλη από την απόδοση κατά την άσκηση· έχει τεκμηριωθεί επαρκώς η θετική επίδραση της υψηλότερης CRF στον σχετιζόμενο με καρδιαγγειακές επιπλοκές κίνδυνο θνησιμότητας (193) σε μεγάλο βαθμό μέσω των βελτιωμένων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων που περιγράφηκαν προηγουμένως, και είναι εύλογο ότι μπορεί τουλάχιστον εν μέρει να εξηγήσει τη βελτιωμένη γνωστική λειτουργία και την ψυχική υγεία σε άτομα με καρδιαγγειακές επιπλοκές μέσω της βελτιωμένης εγκεφαλοαγγειακής ροής του αίματος (194, 195). Η βελτιωμένη CRF επηρεάζει επίσης άμεσα την καθημερινή λειτουργία - μια βελτιωμένη ικανότητα ανάληψης καθημερινών καθηκόντων που οδηγεί σε βελτιωμένη ποιότητα ζωής, ένα σημαντικό πρακτικό ζήτημα κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης μετά την COVID-19 (196).

Εκτός από τον βελτιωμένο μέγιστο αερισμό και τη συναφή βελτιωμένη CRF, η ΗΠΤ μπορεί να βοηθήσει τους επιζώντες του COVID και με άλλους τρόπους. Συχνά έχουν παρατηρηθεί επίμονα συμπτώματα δύσπνοιας και κόπωσης μετά την ανάρρωση από COVID (197). Ο διαλειμματικός χαρακτήρας που της διαλειμματικής προπόνησης μπορεί να είναι επωφελής για αυτούς τους ασθενείς, καθώς μειώνει την αναπνευστική απαίτηση που σχετίζεται με την άσκηση, γεγονός που μπορεί να χρησιμεύσει στη μείωση της δύσπνοιας και της αίσθησης της αναπνευστικής προσπάθειας σε σύγκριση με την παραδοσιακή συνεχή αερόβια άσκηση (198). Τα προσεκτικά εφαρμοζόμενα διαστήματα εργασίας και αποκατάστασης στο πλαίσιο ενός προγράμματος ΗΠΤ για αυτούς τους ασθενείς, όπως η εφαρμογή μικρότερων χρόνων εκγύμνασης και μεγαλύτερων διαλειμμάτων, είναι το κλειδί για την

ανεκτικότητα και τη μη επιδείνωση του συμπτώματος της κόπωσης και, επομένως, την προώθηση της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης του προγράμματος. Επιπλέον, η υψηλότερη ένταση της άσκησης μπορεί επίσης να δημιουργήσει βελτιώσεις στην εισπνευστική και εκπνευστική μυϊκή δύναμη, οδηγώντας και πάλι σε χαμηλότερη αίσθηση της αναπνευστικής προσπάθειας (196). Η ειδική προπόνηση αντίστασης των εισπνευστικών μυών μπορεί να αποδειχθεί καλύτερη μέθοδος για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος ή μπορεί να αποτελέσει συμπλήρωμα της ΗΠΤ, όπως εφαρμόστηκε πρόσφατα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (199).

Μέχρι στιγμής έχει διαπιστωθεί ότι η ΗΠΤ είναι σχετικά ασφαλής όταν εφαρμόζεται στο πλαίσιο υπηρεσιών καρδιακής αποκατάστασης για ασθενείς με CAD και καρδιακή ανεπάρκεια (200, 201). Αντενδείκνυται ωστόσο η εφαρμογή της ΗΠΤ στη μειοψηφία των ασθενών με μυοκαρδίτιδα, και επακόλουθο οξύ καρδιαγγειακό σύνδρομο, που προκαλείται από τη λοίμωξη COVID (45). Αυτοί οι ασθενείς φαίνεται να ποικίλλουν ως προς τη σοβαρότητα των επιπτώσεων, από ήπιες περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων τροπονίνης έως και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια απειλητική για τη ζωή, ενώ οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις και ο χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αποκατάσταση της σωματικής υγείας είναι ακόμη άγνωστες (196).

Τελικά, η ΗΠΤ παρουσιάζει πολλαπλά θεωρητικά οφέλη και απαιτείται περαιτέρω προσεκτική εξέταση για την πλήρη κατανόηση του ρόλου της στη βέλτιστη αποκατάσταση των ασθενών μετά την αποκατάσταση του COVID-19. Ωστόσο, φαίνεται πως το πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε από τον Keech για τους ασθενείς με CAD είναι από τα πλέον υποσχόμενα για εφαρμογή σε CR πρόγραμμα ασθενών με καρδιαγγειακές επιπλοκές (196, 202). Το πρόγραμμα ΗΠΤ περιελάμβανε 15 επαναλήψεις με διαστήματα 30 δευτερολέπτων σε 85-90% HRmax (RPE ~14-16, που προσεγγίζεται από ένα φόρτο εργασίας 85-95% μέγιστου φόρτου εργασίας από τη βασική δοκιμασία καταπόνησης, Wmax), με ενεργή αποκατάσταση 30 δευτερολέπτων (που ρυθμίστηκε στο ~15% Wmax). Η προπόνηση διεξήχθη σε ποδηλατικά εργομετρικά μηχανήματα με ηλεκτρονική πέδηση και συνεχή παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας υπό την επίβλεψη ενός καρδιοαναπνευστικού φυσιοθεραπευτή ή ενός φυσιολόγου άσκησης. Ο μέσος αριθμός των συνεδριών ΗΠΤ που ολοκληρώθηκαν ήταν 12 ± 2 ανά ασθενή (εύρος 8 - 14 συνεδρίες) (192).

Οι δυναμικοί συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν 2 εβδομάδες άσκησης χαμηλής έως μέτριας έντασης (αξιολόγηση της αντιλαμβανόμενης προσπάθειας 11-13 RPE, κλίμακα Borg 6-20) στο πλαίσιο της υπηρεσίας CR για να αποδείξουν σταθερή φυσιολογική ανταπόκριση στις συνεδρίες άσκησης. Επιπλέον, οι δυναμικοί συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε δοκιμή μέγιστης καταπόνησης με ηλεκτροκαρδιογράφημα και μέτρηση της μέγιστης αερόβιας ικανότητας (VO₂peak) υπό την επίβλεψη καρδιολόγου και φυσιολόγου άσκησης (192).

Τηλεαποκατάσταση

Η πανδημία της COVID-19 έχει σημαντικό αντίκτυπο στην υγειονομική περίθαλψη παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένης της οξείας και χρόνιας καρδιακής περίθαλψης. Πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) συνιστούν σε όλα τα άτομα υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, να μένουν στο σπίτι. Σχεδόν όλα τα νοσοκομειακά προγράμματα αποκατάστασης είναι κλειστά και πολλές εξωνοσοκομειακές δραστηριότητες υγειονομικής περίθαλψης έχουν ακυρωθεί ή ανασταλλεί. Επιπλέον, συνίσταται ο περιορισμός της άμεσης επαφής μεταξύ θεραπειών αποκατάστασης και ασθενών. Υπό αυτές τις συνθήκες, η τηλεϊατρική έχει προταθεί ως επιλογή για τον έλεγχο και, εάν είναι δυνατόν, για την παροχή υπηρεσιών αποκατάστασης στους ασθενείς (203).

Η τηλεϊατρική είναι μια ταχέως αναπτυσσόμενη τεχνική που είναι αναπόσπαστο τμήμα των προγραμμάτων HBCR. Μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς έχουν αποδείξει ότι είναι κατάλληλη, ασφαλής και αποτελεσματική για την αύξηση της ικανότητας άσκησης, τον έλεγχο της δύσπνοιας, τη διατήρηση της σωματικής δραστηριότητας, τη μείωση της αναπηρίας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής σε ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), CHF και ισχαιμική καρδιοπάθεια (74, 204, 205). Το εικονικό πρόγραμμα CR αποτελεί μέρος των καινοτομιών του HBCR για τη διευκόλυνση ή τη μεγιστοποίηση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας της περίθαλψης. Η τηλεϊατρική που εφαρμόζεται στην CR, η οποία ονομάζεται τηλεαποκατάσταση, μπορεί να αποτελέσει λύση για μια πιο βέλτιστη εφαρμογή της HBCR. Το πρόγραμμα αυτό απευθύνεται σε ασθενείς χαμηλού έως μέτριου κινδύνου, ενώ οι ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να συνεχίσουν την αποκατάστασή τους μέσω του προγράμματος CBCR (204, 205).

Η μετάβαση από τη συμβατική αποκατάσταση στην τηλεαποκατάσταση χρειάζεται τρία βασικά βήματα. Κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες, η CR πρέπει να γίνεται άμεσα με τη χρήση των διαθέσιμων πόρων. Στη συνέχεια, στους επόμενους 6 μήνες, η παροχή υπηρεσιών θα πρέπει να τυποποιηθεί και να βελτιστοποιηθεί, ενώ κατά το επόμενο βήμα αυτές οι υπηρεσίες πρέπει να γίνουν πιο καινοτόμες (12).

Η πρόσβαση σε επαγγελματίες υγείας μέσω ενός δικτύου συνδεδεμένων ιδρυμάτων μπορεί να μειώσει το κόστος της αποκατάστασης και να προωθήσει στην υιοθέτηση ενός σταθερά υγιούς τρόπου ζωής. Οι παρεμβάσεις που χρησιμοποιούν μεθοδολογίες τηλεϊατρικής έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της άσκησης σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, τον έλεγχο του σωματικού βάρους και του δείκτη μάζας σώματος και τη βελτίωση της συμμόρφωσης στις ιατρικές θεραπείες (12). Η HBCR με τη χρήση τηλεϊατρικής έχει αυξήσει τα ποσοστά συμμετοχής και τη συμμόρφωση των συμμετεχόντων. Τα γραπτά μηνύματα και το διαδίκτυο είναι χρήσιμα για την αύξηση

των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας. Ένα σύντομο γραπτό μήνυμα υπενθύμισης των ασκήσεων μπορεί να εφαρμοστεί για την αύξηση του αριθμού των συνεδριών που παρακολουθούνται. (205, 206).

Η τηλεαποκατάσταση φαίνεται να είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με τη συμβατική αποκατάσταση. Αυτό το μοντέλο παροχής έχει δοκιμαστεί με επιτυχία σε ασθενείς με διάφορες καρδιοπνευμονικές παθήσεις. Σε μια μελέτη όπου η HBCR παρασχέθηκε μέσω υπολογιστή/tablet, όλοι οι συμμετέχοντες με ΧΑΠ παρέμειναν ενεργά στο πρόγραμμα μετά από 1 έτος (207).

Μια μελέτη υποδεικνύει ότι στο συντομευμένο πρόγραμμα CR, οι ασκήσεις επικεντρώνονται στα κύρια βασικά συστατικά (δηλ. εκπαίδευση, ιατρική θεραπεία, διαχείριση κινδύνων στον τρόπο ζωής και ψυχοκοινωνική υποστήριξη) με εξατομικευμένη προσέγγιση βάσει των υπολειπόμενων καρδιακών κινδύνων, των ψυχολογικών συμπτωμάτων και της αξιολόγησης του τρόπου ζωής. Οι συνεδρίες πρόσωπο με πρόσωπο μπορούν να αντικατασταθούν με αξιολόγηση και παρακολούθηση/καθοδήγηση εξ αποστάσεως μέσω τηλεαποκατάστασης. Η αξιολόγηση των ασθενών και η διαστρωμάτωση του κινδύνου παράγονται από δοκιμασίες άσκησης, όποτε είναι δυνατόν. Διαφορετικά, άλλα εργαλεία μπορούν να αξιολογήσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη φυσική κατάσταση για την παροχή εξατομικευμένων συμβουλών άσκησης και την καθοδήγηση της τηλεαποκατάστασης (208).

Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια συμπτώματα μπορούν να ξεκινήσουν σταδιακά το πρόγραμμα άσκησης μια εβδομάδα μετά την τελευταία εμπύρσθη ημέρα και 48ώρες μετά το πέρας των βασικών συμπτωμάτων της κύριας νόσου. Τα πράγματα που πρέπει να εξεταστούν κατά τη διεξαγωγή της τηλεαποκατάστασης είναι το κατάλληλο προσωπικό, η δυνατότητα χρήσης της τεχνολογίας και άλλες μέθοδοι εφαρμογής της τηλεαποκατάστασης εάν ο ασθενής δεν έχει πρόσβαση στην τεχνολογία. Δεκαπέντε λεπτά ημερησίως, κάθε μέρα, μπορεί να είναι αρκετά για την καταπολέμηση της μυϊκής αποσύνθεσης και την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών σε άτομα με πιο ήπια συμπτώματα. Ωστόσο, εξακολουθεί να απαιτείται ακριβής εξατομικευμένη συνταγή για κάθε ασθενή, ώστε να διασφαλιστεί η επιτυχής και πλήρη αντιμετώπιση των προβλημάτων (12).

Οι ασθενείς μπορούν να ασκούνται χωρίς εξοπλισμό κατά τη διάρκεια της πανδημίας, όπως γυμναστικές κινήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης (βυθίσεις, καθίσματα, κάμψεις στον τοίχο, χρήση αυτοσχέδιων φορτίων για βάρη κατά την άσκηση του άνω μέρους του σώματος κ.λπ.), ασκήσεις ισορροπίας ή διατάσεων και διαδικτυακές συνεδρίες χαλάρωσης. Αυτές οι ασκήσεις μπορούν εύκολα να περιγραφούν και να εξηγηθούν στον ασθενή με τη χρήση βίντεο ή/και να απεικονίζονται σε ένα σημειωματάριο φυσικής δραστηριότητας (209).

Σημαντική σημείωση ότι η συγκεκριμένη συνταγή άσκησης HBCR (περισσότερα από 30 λεπτά άσκησης μέτριας έντασης και 3-5 συνεδρίες την εβδομάδα) θα πρέπει να τροποποιηθεί για τα άτομα που συνήθιζαν να περπατούν/τρέχουν έξω. Θα πρέπει να διερευνηθούν και άλλες μορφές σωματικής

δραστηριότητας, όπως ασκήσεις σε καρέκλα, καλισθενική, ασκήσεις αντίστασης και ισορροπίας. Οι τάσεις της γιόγκα στην CR θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια προοπτική που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μεταξύ των ασθενών με CVD (210).

Με τη χρήση ενός ημερολογίου, οι ασθενείς μπορούν να παρακολουθούν την πρόοδο του προγράμματος τους κατά τη διάρκεια της καραντίνας. Για την αύξηση της συμμόρφωσης, η καθοδήγηση μέσω τηλεφώνου φαίνεται να είναι δυνατή και να μειώνει τις επιβλαβείς επιπτώσεις στην ψυχολογική και σωματική υγεία, ιδίως στον ηλικιωμένο πληθυσμό (209).

Για τη διασφάλιση της ασφάλειας των ασθενών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανιχνευτές για την ποσοτικοποίηση της σωματικής δραστηριότητας. Ο εξοπλισμός αναμένεται να καταγράφει και να αποστέλλει μεταβλητές (ενεργειακή δαπάνη, σωματική μάζα, γλυκαιμία, ΑΠ, καρδιακή συχνότητα, ΗΚΓ κ.λπ.) που μετρώνται μέσω αισθητήρων σε μια διαδικτυακή πλατφόρμα προσβάσιμη από τον ιατρό, τους νοσηλευτές και τα κέντρα. Ταυτόχρονα, η παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο, όπως η μέτρηση του ΗΚΓ και της ΑΠ κατά τη διάρκεια της άσκησης, εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση προς επίλυση (209).

Στην καρδιακή αποκατάσταση, υπάρχουν ήδη πολλά υποσχόμενες εμπειρίες που περιγράφονται στη βιβλιογραφία που προβλέπουν τη χρήση τηλε-αποκατάστασης για μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και για ευνοϊκή αναλογία κόστους / αποτελεσματικότητας (211, 212). Η καρδιακή τηλε-αποκατάσταση βασίζεται κυρίως στην εφαρμογή ασκήσεων διαλλειματικής προπόνησης ή αντοχής, παράλληλα με αεροβικές ασκήσεις ή με τη χρήση στατικού ποδήλατου ή διαδρόμου. Η απομακρυσμένη καρδιο-αποκατάσταση είναι ασφαλής και αποτελεσματική ακόμη και για ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή μετά από καρδιακή χειρουργική επέμβαση (213). Ωστόσο, απαιτούνται συστήματα παρακολούθησης που παρέχουν οξυμετρία, έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, καθώς και ηλεκτροκαρδιογραφία, ειδικά στη διαχείριση ασθενών με σοβαρές δυσλειτουργίες (214-216). Είναι χρήσιμο να συσχετιστεί η χρήση της κλίμακας Borg για δύσπνοια και η RPE (217) με την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Η άσκηση πρέπει επίσης να περιλαμβάνει συμβουλευτικές στρατηγικές, εκπαίδευση ασθενών, ψυχολογική υποστήριξη και διατροφικές παρεμβάσεις (217).

Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία έγινε μια ανασκόπηση της νόσου COVID-19, των βασικών συμπτωμάτων και επιπλοκών της και κυρίως η επίδρασή της στο καρδιαγγειακό σύστημα και οι πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτή την κατάσταση. Επιπλέον, έγινε προσπάθεια ανάδειξης της σημασίας της καρδιακής αποκατάστασης και των πιθανών μηχανισμών με τους οποίους οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακές επιπλοκές μπορούν να επανέλθουν ταχύτερα και πιο αποτελεσματικά σε μια υγιή καθημερινότητα.

Ένας περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι το γεγονός ότι το χρονικό διάστημα της νόσου είναι μικρό, με αποτέλεσμα να μην έχει εφαρμοστεί ακόμα ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών πρωτοκόλλων ώστε να γνωρίζουμε πιο είναι το πιο αποτελεσματικό. Παρόλα αυτά, υπάρχει πολύ μεγάλη εμπειρία στην εφαρμογή προγραμμάτων καρδιαγγειακής αποκατάστασης σε καρδιοπαθείς ασθενείς, επομένως οι βασικές αρχές παραμένουν οι ίδιες, θα πρέπει όμως να προσαρμοστούν στις ιδιαιτερότητες τόσο της ασθένειας COVID-19 (για παράδειγμα, πολλά άτομα που εμφανίζουν καρδιαγγειακές επιπλοκές έχουν παράλληλα και αναπνευστική δυσλειτουργία) όσο και των συνθηκών (περιορισμοί όσον αφορά τις καθημερινές δραστηριότητες εξακολουθούν να υπάρχουν στις περισσότερες χώρες του κόσμου, καθώς η πανδημία είναι ακόμα σε εξέλιξη). Ως αποτέλεσμα, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη βάση στην βελτιστοποίηση της τηλεαποκατάστασης και στην υιοθέτησή της όχι μόνο για την παρούσα κατάσταση αλλά και μετά το πέρας της πανδημίας, καθώς τα άτομα αυτά θα χρειαστεί να παρακολουθούν αυτά τα προγράμματα για μεγάλο χρονικό διάστημα μέχρι να επανέλθουν και να διατηρήσουν πλήρη και υγιή σωματική λειτουργία, και η χρήση προσεγγίσεων HBCR είναι αποδεδειγμένο ότι αυξάνουν τόσο την ενεργή συμμετοχή όσο και την επιτυχή ολοκλήρωση της αποκατάστασης.

Παράλληλα, θα πρέπει να δοθεί η ευκαιρία σε νέες προσεγγίσεις, όπως η ΗΠΤ και η προπόνηση αντίστασης, να εφαρμοστούν σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ούτως ώστε να αξιολογηθούν πλήρως τα πιθανά οφέλη τους σε ένα πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης. Μέχρι στιγμής η αερόβια προπόνηση θεωρείται το χρυσό πρότυπο στην καρδιακή αποκατάσταση, καθώς αποδίδει τα καλύτερα αποτελέσματα. Ολοένα και περισσότερες μελέτες όμως αναφέρουν πως οι προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν ασκήσεις ΗΠΤ ή/και ασκήσεις αντοχής έχουν εξίσου ή και καλύτερα αποτελέσματα, τουλάχιστον για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως δείχθηκε παραπάνω. Όπου είναι δυνατόν, πάντως, καλό θα ήταν να αναπτύσσεται ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα αποκατάστασης ανάλογα με τις δυνατότητες και την κατάσταση της υγείας του κάθε ασθενούς.

Τέλος, αξίζει να τονιστεί η σημασία ενός δραστήριου τρόπου ζωής στην πρόληψη ενός μεγάλου εύρους παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης και της COVID-19. Ολοένα και περισσότερες μελέτες, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, κάνουν λόγο για προγράμματα ασκήσεων που μπορούν είτε να προστατεύσουν είτε να αμβλύνουν την πορεία της COVID-19, μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών, καθώς συμβάλλουν στην ομαλή ενδοθηλιακή και, κατά συνέπεια, την καρδιοαναπνευστική λειτουργία, τον περιορισμό της φλεγμονής και την πιο αποτελεσματική ανοσολογική απόκριση στη μόλυνση.

Βιβλιογραφία

1. Gentil P, de Lira CAB, Coswig V, Barroso WKS, Vitorino PVO, Ramirez-Campillo R, et al. Practical Recommendations Relevant to the Use of Resistance Training for COVID-19 Survivors. *Frontiers in physiology*. 2021;12:637590.
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(7):1017-32.
3. Chen B, Tian EK, He B, Tian L, Han R, Wang S, et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):89.
4. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*. 2020;24:91-8.
5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews Cardiology*. 2020;17(5):259-60.
6. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;142(1):68-78.
7. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2020;318(5):H1084-H90.
8. Cowie A, Buckley J, Doherty P, Furze G, Hayward J, Hinton S, et al. Standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Heart*. 2019;105(7):510-5.
9. Calabrese M, Garofano M, Palumbo R, Di Pietro P, Izzo C, Damato A, et al. Exercise Training and Cardiac Rehabilitation in COVID-19 Patients with Cardiovascular Complications: State of Art. *Life*. 2021;11(3).
10. Cheng YY, Chen CM, Huang WC, Chiang SL, Hsieh PC, Lin KL, et al. Rehabilitation programs for patients with COronaVirus Disease 2019: consensus statements of Taiwan Academy of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2021;120(1 Pt 1):83-92.
11. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *British journal of sports medicine*. 2020;54(16):949-59.
12. Sari DM, Wijaya LCG. Cardiac rehabilitation via telerehabilitation in COVID-19 pandemic situation. *The Egyptian heart journal* .: 2021;73(1):31.
13. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in microbiology*. 2016;24(6):490-502.

14. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(2):465-522.
15. Zhao Z, Sokhansanj BA, Malhotra C, Zheng K, Rosen GL. Genetic grouping of SARS-CoV-2 coronavirus sequences using informative subtype markers for pandemic spread visualization. *PLoS computational biology*. 2020;16(9):e1008269.
16. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92 e6.
17. Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquieroz F. Clinical features of covid-19. *Bmj*. 2020;369:m1470.
18. Silva RN, Goulart CDL, Oliveira MR, Tacao GY, Back GD, Severin R, et al. Cardiorespiratory and skeletal muscle damage due to COVID-19: making the urgent case for rehabilitation. *Expert review of respiratory medicine*. 2021:1-14.
19. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Frontiers in medicine*. 2021;8:653516.
20. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological reviews*. 2018;98(1):505-53.
21. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(1):45.
22. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(21):11727-34.
23. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(5):2202-5.
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
25. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in immunopathology*. 2017;39(5):529-39.
26. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.

27. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2019;29(2):231-43.
28. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;87:18-22.
29. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell host & microbe*. 2013;13(4):379-93.
30. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell*. 2020;183(1):16-27 e1.
31. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020;77(6):683-90.
32. Soleimani M. Acute Kidney Injury in SARS-CoV-2 Infection: Direct Effect of Virus on Kidney Proximal Tubule Cells. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(9).
33. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31(7):1380-3.
34. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
35. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020;5(7):811-8.
36. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*. 2020;5(7):802-10.
37. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020;5(7):819-24.
38. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European heart journal*. 2021;42(2):206.
39. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *European journal of heart failure*. 2020;22(6):957-66.
40. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VY, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(5):628-9.

41. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *Jama*. 2020;323(16):1612-4.
42. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2352-71.
43. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(3):247-50.
44. Tsao CW, Strom JB, Chang JD, Manning WJ. COVID-19-Associated Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2020;13(7):e011222.
45. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT, Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-14.
46. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19-25.
47. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(5).
48. Frolidi G, Dorigo P. Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Gender and age influences. *Medical hypotheses*. 2020;144:110015.
49. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA cardiology*. 2020;5(7):831-40.
50. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart failure reviews*. 2021;26(1):1-10.
51. Long B, Brady WJ, Koefman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American journal of emergency medicine*. 2020;38(7):1504-7.
52. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA cardiology*. 2020;5(7):751-3.
53. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(15):762-8.
54. Si D, Du B, Ni L, Yang B, Sun H, Jiang N, et al. Death, discharge and arrhythmias among patients with COVID-19 and cardiac injury. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2020;192(28):E791-E8.
55. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230-2.

56. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2020;18(4):844-7.
57. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2020;26:1076029620938149.
58. Heffernan KS, Ranadive SM, Jae SY. Exercise as medicine for COVID-19: On PPAR with emerging pharmacotherapy. *Medical hypotheses.* 2020;143:110197.
59. Cui H, Xie N, Banerjee S, Ge J, Guo S, Liu G. Impairment of Fatty Acid Oxidation in Alveolar Epithelial Cells Mediates Acute Lung Injury. *American journal of respiratory cell and molecular biology.* 2019;60(2):167-78.
60. Li S, Yang B, Du Y, Lin Y, Liu J, Huang S, et al. Targeting PPARalpha for the Treatment and Understanding of Cardiovascular Diseases. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology.* 2018;51(6):2760-75.
61. Becker J, Delayre-Orthez C, Frossard N, Pons F. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression during lung inflammation. *Pulmonary pharmacology & therapeutics.* 2008;21(2):324-30.
62. Diep QN, Amiri F, Benkirane K, Paradis P, Schiffrin EL. Long-term effects of the PPAR gamma activator pioglitazone on cardiac inflammation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology.* 2004;82(11):976-85.
63. Takano H, Nagai T, Asakawa M, Toyozaki T, Oka T, Komuro I, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha expression in neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation research.* 2000;87(7):596-602.
64. Brandt JM, Djouadi F, Kelly DP. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *The Journal of biological chemistry.* 1998;273(37):23786-92.
65. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological reviews.* 2010;90(1):207-58.
66. Kelly DP, Strauss AW. Inherited cardiomyopathies. *The New England journal of medicine.* 1994;330(13):913-9.
67. Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. *Vascular pharmacology.* 2006;45(1):19-28.
68. Israelian-Konarakis Z, Reaven PD. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications. *Cardiology.* 2005;103(1):1-9.

69. Barger PM, Brandt JM, Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha during cardiac hypertrophic growth. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(12):1723-30.
70. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(8):e575-e82.
71. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020;383(2):120-8.
72. Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *The European respiratory journal*. 2020;56(1).
73. Shao Y, Chen J, Dong LJ, He X, Cheng R, Zhou K, et al. A Protective Effect of PPARalpha in Endothelial Progenitor Cells Through Regulating Metabolism. *Diabetes*. 2019;68(11):2131-42.
74. Doimo S, Fabris E, Piepoli M, Barbati G, Antonini-Canterin F, Bernardi G, et al. Impact of ambulatory cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes: a long-term follow-up study. *European heart journal*. 2019;40(8):678-85.
75. Price KJ, Gordon BA, Bird SR, Benson AC. A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: Is there an international consensus? *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(16):1715-33.
76. Halasz G, Piepoli MF. Focus on cardiovascular rehabilitation and exercise training. *European journal of preventive cardiology*. 2020;27(16):1683-7.
77. Dunn SL, Dunn LM, Buursma MP, Clark JA, Vander Berg L, DeVon HA, et al. Home- and Hospital-Based Cardiac Rehabilitation Exercise: The Important Role of Physician Recommendation. *Western journal of nursing research*. 2017;39(2):214-33.
78. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2005;111(3):369-76.
79. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018;39(2):119-77.

80. Sunamura M, Ter Hoeve N, van den Berg-Emons RJG, Boersma E, Geleijnse ML, van Domburg RT. Patients who do not complete cardiac rehabilitation have an increased risk of cardiovascular events during long-term follow-up. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2020;28(9):460-6.
81. Bravo-Escobar R, Gonzalez-Represas A, Gomez-Gonzalez AM, Montiel-Trujillo A, Aguilar-Jimenez R, Carrasco-Ruiz R, et al. Effectiveness and safety of a home-based cardiac rehabilitation programme of mixed surveillance in patients with ischemic heart disease at moderate cardiovascular risk: A randomised, controlled clinical trial. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17(1):66.
82. Tomizawa A, Hattori Y, Inoue T, Hattori S, Kasai K. Fenofibrate suppresses microvascular inflammation and apoptosis through adenosine monophosphate-activated protein kinase activation. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011;60(4):513-22.
83. Goya K, Sumitani S, Xu X, Kitamura T, Yamamoto H, Kurebayashi S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists increase nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(4):658-63.
84. Esenboga K, Cicek OF, Oktay AA, Ayril PA, Gurlek A. Effect of fenofibrate on serum nitric oxide levels in patients with hypertriglyceridemia. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2019;28(7):931-6.
85. Sahebkar A, Giua R, Pedone C, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Costanzo L. Fibrate therapy and flow-mediated dilation: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacological research*. 2016;111:163-79.
86. Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Tanabe T, Takanashi M, Irukayama-Tomobe Y, et al. Aging-induced decrease in the PPAR-alpha level in hearts is improved by exercise training. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2002;283(5):H1750-60.
87. Zhang S, Liu Y, Li Q, Dong X, Hu H, Hu R, et al. Exercise improved rat metabolism by raising PPAR-alpha. *International journal of sports medicine*. 2011;32(8):568-73.
88. Horowitz JF, Leone TC, Feng W, Kelly DP, Klein S. Effect of endurance training on lipid metabolism in women: a potential role for PPARalpha in the metabolic response to training. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2000;279(2):E348-55.
89. Schmitt B, Fluck M, Decombaz J, Kreis R, Boesch C, Wittwer M, et al. Transcriptional adaptations of lipid metabolism in tibialis anterior muscle of endurance-trained athletes. *Physiological genomics*. 2003;15(2):148-57.
90. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews Immunology*. 2011;11(9):607-15.

91. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Oggioni C, Jakovljevic DG, et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports medicine*. 2015;45(2):279-96.
92. Seals DR, Edward F. Adolph Distinguished Lecture: The remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *Journal of applied physiology*. 2014;117(5):425-39.
93. Walker AE, Kaplon RE, Pierce GL, Nowlan MJ, Seals DR. Prevention of age-related endothelial dysfunction by habitual aerobic exercise in healthy humans: possible role of nuclear factor kappaB. *Clinical science*. 2014;127(11):645-54.
94. Ribeiro F, Ribeiro IP, Alves AJ, do Ceu Monteiro M, Oliveira NL, Oliveira J, et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in cardiovascular disease: a systematic review. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2013;92(11):1020-30.
95. Muoio DM, MacLean PS, Lang DB, Li S, Houmard JA, Way JM, et al. Fatty acid homeostasis and induction of lipid regulatory genes in skeletal muscles of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha knock-out mice. Evidence for compensatory regulation by PPAR delta. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(29):26089-97.
96. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clinic proceedings*. 2020;95(7):1445-53.
97. Stec DE, Gordon DM, Hipp JA, Hong S, Mitchell ZL, Franco NR, et al. Loss of hepatic PPARalpha promotes inflammation and serum hyperlipidemia in diet-induced obesity. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2019;317(5):R733-R45.
98. Rachid TL, Penna-de-Carvalho A, Bringhenti I, Aguilá MB, Mandarim-de-Lacerda CA, Souza-Mello V. PPAR-alpha agonist elicits metabolically active brown adipocytes and weight loss in diet-induced obese mice. *Cell biochemistry and function*. 2015;33(4):249-56.
99. Mohamed AA, Alawna M. Role of increasing the aerobic capacity on improving the function of immune and respiratory systems in patients with coronavirus (COVID-19): A review. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(4):489-96.
100. Wang M, Baker JS, Quan W, Shen S, Fekete G, Gu Y. A Preventive Role of Exercise Across the Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Pandemic. *Frontiers in physiology*. 2020;11:572718.
101. Ferreira-Junior JB, Freitas EDS, Chaves SFN. Exercise: A Protective Measure or an "Open Window" for COVID-19? A Mini Review. *Frontiers in sports and active living*. 2020;2:61.
102. Jesus I, Vanhee V, Deramaudt TB, Bonay M. Promising effects of exercise on the cardiovascular, metabolic and immune system during COVID-19 period. *Journal of human hypertension*. 2021;35(1):1-3.

103. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *Journal of physiotherapy*. 2020;66(2):73-82.
104. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, Steell L, Petermann F, Anderson J, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *Bmj*. 2018;361:k1651.
105. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International journal of cardiology*. 2010;141(3):214-21.
106. Guizoni DM, Dorigheo GG, Oliveira HC, Delbin MA, Krieger MH, Davel AP. Aerobic exercise training protects against endothelial dysfunction by increasing nitric oxide and hydrogen peroxide production in LDL receptor-deficient mice. *Journal of translational medicine*. 2016;14(1):213.
107. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Mathers JC. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2014;9(10):e110034.
108. Qiu S, Cai X, Yin H, Sun Z, Zugel M, Steinacker JM, et al. Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):64.
109. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee DC, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circulation research*. 2015;117(2):207-19.
110. Cornelissen VA, Fagard RH. Exercise intensity and postexercise hypotension. *Journal of hypertension*. 2004;22(10):1859-61.
111. Jones H, Taylor CE, Lewis NC, George K, Atkinson G. Post-exercise blood pressure reduction is greater following intermittent than continuous exercise and is influenced less by diurnal variation. *Chronobiology international*. 2009;26(2):293-306.
112. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2014;24(2):e69-76.
113. Dun Y, Smith JR, Liu S, Olson TP. High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation. *Clinics in geriatric medicine*. 2019;35(4):469-87.
114. Boff W, da Silva AM, Farinha JB, Rodrigues-Krause J, Reischak-Oliveira A, Tschiedel B, et al. Superior Effects of High-Intensity Interval vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Endothelial Function and Cardiorespiratory Fitness in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in physiology*. 2019;10:450.

115. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(2):151-60.
116. Casonatto J, Goessler KF, Cornelissen VA, Cardoso JR, Polito MD. The blood pressure-lowering effect of a single bout of resistance exercise: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(16):1700-14.
117. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2000;35(3):838-43.
118. Faria TO, Angeli JK, Mello LGM, Pinto GC, Stefanon I, Vassallo DV, et al. A Single Resistance Exercise Session Improves Aortic Endothelial Function in Hypertensive Rats. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2017;108(3):228-36.
119. Abd El-Kader SM, Al-Shreef FM, Al-Jiffri OH. Impact of aerobic exercise versus resisted exercise on endothelial activation markers and inflammatory cytokines among elderly. *African health sciences*. 2019;19(4):2874-80.
120. Russomanno G, Corbi G, Manzo V, Ferrara N, Rengo G, Puca AA, et al. The anti-ageing molecule sirt1 mediates beneficial effects of cardiac rehabilitation. *Immunity & ageing : I & A*. 2017;14:7.
121. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2000;342(7):454-60.
122. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1521-8.
123. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing research reviews*. 2008;7(1):34-42.
124. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:135.
125. O'Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, Magalski A, Vogel RA, McCullough PA. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clinic proceedings*. 2012;87(6):587-95.
126. Laddu DR, Rana JS, Murillo R, Sorel ME, Quesenberry CP, Jr., Allen NB, et al. 25-Year Physical Activity Trajectories and Development of Subclinical Coronary Artery Disease as Measured by Coronary Artery Calcium: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(11):1660-70.

127. Roberts WO, Schwartz RS, Garberich RF, Carlson S, Knickelbine T, Schwartz JG, et al. Fifty Men, 3510 Marathons, Cardiac Risk Factors, and Coronary Artery Calcium Scores. *Medicine and science in sports and exercise*. 2017;49(12):2369-73.
128. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, Cox AT, Dhutia H, Bastiaenan R, et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Disease in Masters Endurance Athletes With a Low Atherosclerotic Risk Profile. *Circulation*. 2017;136(2):126-37.
129. Aengevaeren VL, Mosterd A, Braber TL, Prakken NHJ, Doevendans PA, Grobbee DE, et al. Relationship Between Lifelong Exercise Volume and Coronary Atherosclerosis in Athletes. *Circulation*. 2017;136(2):138-48.
130. Lewis LK, Williams MT, Olds TS. The active cycle of breathing technique: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory medicine*. 2012;106(2):155-72.
131. Vitacca M, Carone M, Clini EM, Paneroni M, Lazzeri M, Lanza A, et al. Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2020;99(6):493-9.
132. McKelvie RS, McCartney N. Weightlifting training in cardiac patients. Considerations. *Sports medicine*. 1990;10(6):355-64.
133. Yamamoto S, Hotta K, Ota E, Mori R, Matsunaga A. Effects of resistance training on muscle strength, exercise capacity, and mobility in middle-aged and elderly patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Journal of cardiology*. 2016;68(2):125-34.
134. Karlsdottir AE, Foster C, Porcari JP, Palmer-McLean K, White-Kube R, Backes RC. Hemodynamic responses during aerobic and resistance exercise. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 2002;22(3):170-7.
135. Levinger I, Bronks R, Cody DV, Linton I, Davie A. Resistance training for chronic heart failure patients on beta blocker medications. *International journal of cardiology*. 2005;102(3):493-9.
136. McKelvie RS, McCartney N, Tomlinson C, Bauer R, MacDougall JD. Comparison of hemodynamic responses to cycling and resistance exercise in congestive heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 1995;76(12):977-9.
137. Adams J, Hubbard M, McCullough-Shock T, Simms K, Cheng D, Hartman J, et al. Myocardial work during endurance training and resistance training: a daily comparison, from workout session 1 through completion of cardiac rehabilitation. *Proceedings*. 2010;23(2):126-9.
138. Bhati P, Moiz JA, Menon GR, Hussain ME. Does resistance training modulate cardiac autonomic control? A systematic review and meta-analysis. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2019;29(1):75-103.
139. Lamotte M, Niset G, van de Borne P. The effect of different intensity modalities of resistance training on beat-to-beat blood pressure in cardiac patients. *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. 2005;12(1):12-7.

140. Gjovaag TF, Mirtaheri P, Simon K, Berdal G, Tuchel I, Westlie T, et al. Hemodynamic Responses to Resistance Exercise in Patients with Coronary Artery Disease. *Medicine and science in sports and exercise*. 2016;48(4):581-8.
141. Vale AF, Carneiro JA, Jardim PCV, Jardim TV, Steele J, Fisher JP, et al. Acute effects of different resistance training loads on cardiac autonomic modulation in hypertensive postmenopausal women. *Journal of translational medicine*. 2018;16(1):240.
142. da Silva RP, Novaes J, Oliveira RJ, Gentil P, Wagner D, Bottaro M. High-velocity resistance exercise protocols in older women: effects on cardiovascular response. *Journal of sports science & medicine*. 2007;6(4):560-7.
143. Rua-Alonso M, Mayo X, Mota J, Kingsley JD, Iglesias-Soler E. A short set configuration attenuates the cardiac parasympathetic withdrawal after a whole-body resistance training session. *European journal of applied physiology*. 2020;120(8):1905-19.
144. MacDougall JD, McKelvie RS, Moroz DE, Sale DG, McCartney N, Buick F. Factors affecting blood pressure during heavy weight lifting and static contractions. *Journal of applied physiology*. 1992;73(4):1590-7.
145. Jones H, Pritchard C, George K, Edwards B, Atkinson G. The acute post-exercise response of blood pressure varies with time of day. *European journal of applied physiology*. 2008;104(3):481-9.
146. Morris PE, Berry MJ, Files DC, Thompson JC, Hauser J, Flores L, et al. Standardized Rehabilitation and Hospital Length of Stay Among Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(24):2694-702.
147. Barbalho M, Coswig VS, Bottaro M, de Lira CAB, Campos MH, Vieira CA, et al. "NO LOAD" resistance training increases functional capacity and muscle size in hospitalized female patients: A pilot study. *European journal of translational myology*. 2019;29(4):8492.
148. Eggmann S, Verra ML, Luder G, Takala J, Jakob SM. Effects of early, combined endurance and resistance training in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *PloS one*. 2018;13(11):e0207428.
149. Khatoon F, Prasad K, Kumar V. Neurological manifestations of COVID-19: available evidences and a new paradigm. *Journal of neurovirology*. 2020;26(5):619-30.
150. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;87:34-9.

151. Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M, Meyer JD, Lyons M, Herring MP. Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms: Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA psychiatry*. 2018;75(6):566-76.
152. Kovacevic A, Mavros Y, Heisz JJ, Fiatarone Singh MA. The effect of resistance exercise on sleep: A systematic review of randomized controlled trials. *Sleep medicine reviews*. 2018;39:52-68.
153. Ferreira TL, Ribeiro HS, Ribeiro ALA, Bonini-Rocha AC, Lucena JMS, de Oliveira PA, et al. Exercise interventions improve depression and anxiety in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2021;53(5):925-33.
154. Seguro C, Viana R, Lima G, Galvao L, Silva L, Jardim T, et al. Improvements in health parameters of a diabetic and hypertensive patient with only 40 minutes of exercise per week: a case study. *Disability and rehabilitation*. 2020;42(21):3119-25.
155. Paoli A, Gentil P, Moro T, Marcolin G, Bianco A. Resistance Training with Single vs. Multi-joint Exercises at Equal Total Load Volume: Effects on Body Composition, Cardiorespiratory Fitness, and Muscle Strength. *Frontiers in physiology*. 2017;8:1105.
156. de Franca HS, Branco PA, Guedes Junior DP, Gentil P, Steele J, Teixeira CV. The effects of adding single-joint exercises to a multi-joint exercise resistance training program on upper body muscle strength and size in trained men. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2015;40(8):822-6.
157. Barbalho M, Souza D, Coswig V, Abrahim O, Paoli A, Gentil P. The Effects of Resistance Exercise Selection on Muscle Size and Strength in Trained Women. *International journal of sports medicine*. 2021;42(4):371-6.
158. Aboodarda SJ, Page PA, Behm DG. Muscle activation comparisons between elastic and isoinertial resistance: A meta-analysis. *Clinical biomechanics*. 2016;39:52-61.
159. Souza D, Barbalho M, Vieira CA, Martins WR, Cadore EL, Gentil P. Minimal dose resistance training with elastic tubes promotes functional and cardiovascular benefits to older women. *Experimental gerontology*. 2019;115:132-8.
160. Colado JC, Garcia-Masso X, Pellicer M, Alakhdar Y, Benavent J, Cabeza-Ruiz R. A comparison of elastic tubing and isotonic resistance exercises. *International journal of sports medicine*. 2010;31(11):810-7.
161. Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Abe K, Usami K, et al. Simple Resistance Exercise for 24 Weeks Decreases Alanine Aminotransferase Levels in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sports medicine international open*. 2017;1(1):E2-E7.
162. Tsuzuku S, Kajioka T, Sakakibara H, Shimaoka K. Slow movement resistance training using body weight improves muscle mass in the elderly: A randomized controlled trial. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2018;28(4):1339-44.

163. Kikuchi N, Nakazato K. Low-load bench press and push-up induce similar muscle hypertrophy and strength gain. *Journal of exercise science and fitness*. 2017;15(1):37-42.
164. Alves RR, Vieira CA, Bottaro M, Araujo MAS, Souza DC, Gomes BC, et al. "NO LOAD" Resistance Training Promotes High Levels of Knee Extensor Muscles Activation-A Pilot Study. *Diagnostics*. 2020;10(8).
165. Counts BR, Buckner SL, Dankel SJ, Jessee MB, Mattocks KT, Mouser JG, et al. The acute and chronic effects of "NO LOAD" resistance training. *Physiology & behavior*. 2016;164(Pt A):345-52.
166. American College of Sports M. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(3):687-708.
167. Fisher J, Steele J, Smith D. High- and Low-Load Resistance Training: Interpretation and Practical Application of Current Research Findings. *Sports medicine*. 2017;47(3):393-400.
168. Steele J, Androulakis-Korakakis P, Perrin C, Fisher JP, Gentil P, Scott C, et al. Comparisons of Resistance Training and "Cardio" Exercise Modalities as Countermeasures to Microgravity-Induced Physical Deconditioning: New Perspectives and Lessons Learned From Terrestrial Studies. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1150.
169. Morton RW, Oikawa SY, Wavell CG, Mazara N, McGlory C, Quadriatero J, et al. Neither load nor systemic hormones determine resistance training-mediated hypertrophy or strength gains in resistance-trained young men. *Journal of applied physiology*. 2016;121(1):129-38.
170. Assuncao AR, Bottaro M, Ferreira-Junior JB, Izquierdo M, Cadore EL, Gentil P. The Chronic Effects of Low- and High-Intensity Resistance Training on Muscular Fitness in Adolescents. *PloS one*. 2016;11(8):e0160650.
171. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, et al. Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *Journal of strength and conditioning research*. 2019;33(8):2019-52.
172. Nogueira W, Gentil P, Mello SN, Oliveira RJ, Bezerra AJ, Bottaro M. Effects of power training on muscle thickness of older men. *International journal of sports medicine*. 2009;30(3):200-4.
173. Ramirez-Campillo R, Castillo A, de la Fuente CI, Campos-Jara C, Andrade DC, Alvarez C, et al. High-speed resistance training is more effective than low-speed resistance training to increase functional capacity and muscle performance in older women. *Experimental gerontology*. 2014;58:51-7.
174. Martinez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Saez de Asteasu ML, Lucia A, Galbete A, et al. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients

During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2019;179(1):28-36.

175. Dias RKN, Penna EM, Noronha ASN, de Azevedo ABC, Barbalho M, Gentil PV, et al. Cluster-sets resistance training induce similar functional and strength improvements than the traditional method in postmenopausal and elderly women. *Experimental gerontology*. 2020;138:111011.

176. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020;5(11):1265-73.

177. Dores H, Cardim N. Return to play after COVID-19: a sport cardiologist's view. *British journal of sports medicine*. 2020;54(19):1132-3.

178. Verwoert GC, de Vries ST, Bijsterveld N, Willems AR, Vd Borgh R, Jongman JK, et al. Return to sports after COVID-19: a position paper from the Dutch Sports Cardiology Section of the Netherlands Society of Cardiology. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2020;28(7-8):391-5.

179. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Boreskie KF, Arora RC, Umpierre D, et al. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sports medicine*. 2018;48(9):2127-42.

180. Clark T, Morey R, Jones MD, Marcos L, Ristov M, Ram A, et al. High-intensity interval training for reducing blood pressure: a randomized trial vs. moderate-intensity continuous training in males with overweight or obesity. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2020;43(5):396-403.

181. Crozier J, Roig M, Eng JJ, MacKay-Lyons M, Fung J, Ploughman M, et al. High-Intensity Interval Training After Stroke: An Opportunity to Promote Functional Recovery, Cardiovascular Health, and Neuroplasticity. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2018;32(6-7):543-56.

182. Gjellesvik TI, Becker F, Tjonna AE, Indredavik B, Nilsen H, Brurok B, et al. Effects of High-Intensity Interval Training After Stroke (the HIIT-Stroke Study): A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2020;101(6):939-47.

183. Way KL, Sabag A, Sultana RN, Baker MK, Keating SE, Lanting S, et al. The effect of low-volume high-intensity interval training on cardiovascular health outcomes in type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *International journal of cardiology*. 2020;320:148-54.

184. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clinical science*. 2015;129(12):1097-105.

185. Batacan RB, Jr., Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *British journal of sports medicine*. 2017;51(6):494-503.
186. Way KL, Sultana RN, Sabag A, Baker MK, Johnson NA. The effect of high Intensity interval training versus moderate intensity continuous training on arterial stiffness and 24h blood pressure responses: A systematic review and meta-analysis. *Journal of science and medicine in sport*. 2019;22(4):385-91.
187. Campbell WW, Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Jakicic JM, et al. High-Intensity Interval Training for Cardiometabolic Disease Prevention. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(6):1220-6.
188. Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology*. 2014;29(1):27-38.
189. Ramez M, Ramezani F, Nasirinezhad F, Rajabi H. High-intensity interval training increases myocardial levels of Klotho and protects the heart against ischaemia-reperfusion injury. *Experimental physiology*. 2020;105(4):652-65.
190. Wen D, Utesch T, Wu J, Robertson S, Liu J, Hu G, et al. Effects of different protocols of high intensity interval training for VO₂max improvements in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of science and medicine in sport*. 2019;22(8):941-7.
191. Liou K, Ho S, Fildes J, Ooi SY. High Intensity Interval versus Moderate Intensity Continuous Training in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Physiological and Clinical Parameters. *Heart, lung & circulation*. 2016;25(2):166-74.
192. Keech A, Holgate K, Fildes J, Indraratna P, Cummins L, Lewis C, et al. High-intensity interval training for patients with coronary artery disease: Finding the optimal balance. *International journal of cardiology*. 2020;298:8-14.
193. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama*. 2009;301(19):2024-35.
194. Leahy AA, Mavilidi MF, Smith JJ, Hillman CH, Eather N, Barker D, et al. Review of High-Intensity Interval Training for Cognitive and Mental Health in Youth. *Medicine and science in sports and exercise*. 2020;52(10):2224-34.
195. Korman N, Armour M, Chapman J, Rosenbaum S, Kisely S, Suetani S, et al. High Intensity Interval training (HIIT) for people with severe mental illness: A systematic review & meta-analysis of intervention studies- considering diverse approaches for mental and physical recovery. *Psychiatry research*. 2020;284:112601.

196. Keech A, Way K, Holgate K, Fildes J, Indraratna P, Yu J. HIIT for post-COVID patients within cardiac rehabilitation: Response to letter to the editor. *International journal of cardiology*. 2021;322:291-2.
197. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5.
198. Sawyer A, Cavalheri V, Hill K. Effects of high intensity interval training on exercise capacity in people with chronic pulmonary conditions: a narrative review. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*. 2020;12:22.
199. Hornikx M, Buys R, Cornelissen V, Deroma M, Goetschalckx K. Effectiveness of high intensity interval training supplemented with peripheral and inspiratory resistance training in chronic heart failure: a pilot study. *Acta cardiologica*. 2020;75(4):339-47.
200. Wewege MA, Ahn D, Yu J, Liou K, Keech A. High-Intensity Interval Training for Patients With Cardiovascular Disease-Is It Safe? A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):e009305.
201. Way KL, Vidal-Almela S, Keast ML, Hans H, Pipe AL, Reed JL. The feasibility of implementing high-intensity interval training in cardiac rehabilitation settings: a retrospective analysis. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*. 2020;12:38.
202. Li Y, Liu D, Wu H. HIIT: A potential rehabilitation treatment in COVID-19 pneumonia with heart disease. *International journal of cardiology*. 2020;320:183.
203. Rosen K, Patel M, Lawrence C, Mooney B. Delivering Telerehabilitation to COVID-19 Inpatients:A Retrospective Chart Review Suggests It Is a Viable Option. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery*. 2020:1-7.
204. Vieira A, Melo C, Machado J, Gabriel J. Virtual reality exercise on a home-based phase III cardiac rehabilitation program, effect on executive function, quality of life and depression, anxiety and stress: a randomized controlled trial. *Disability and rehabilitation Assistive technology*. 2018;13(2):112-23.
205. Beckie TM. Utility of Home-Based Cardiac Rehabilitation for Older Adults. *Clinics in geriatric medicine*. 2019;35(4):499-516.
206. Scherrenberg M, Wilhelm M, Hansen D, Voller H, Cornelissen V, Frederix I, et al. The future is now: a call for action for cardiac telerehabilitation in the COVID-19 pandemic from the secondary prevention and rehabilitation section of the European Association of Preventive Cardiology. *European journal of preventive cardiology*. 2020.
207. Hwang R, Bruning J, Morris NR, Mandrusiak A, Russell T. Home-based telerehabilitation is not inferior to a centre-based program in patients with chronic heart failure: a randomised trial. *Journal of physiotherapy*. 2017;63(2):101-7.

208. Kemps HMC, Brouwers RWM, Cramer MJ, Jorstad HT, de Kluiver EP, Kraaijenhagen RA, et al. Recommendations on how to provide cardiac rehabilitation services during the COVID-19 pandemic. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2020;28(7-8):387-90.
209. Besnier F, Gayda M, Nigam A, Juneau M, Bherer L. Cardiac Rehabilitation During Quarantine in COVID-19 Pandemic: Challenges for Center-Based Programs. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2020;101(10):1835-8.
210. Babu AS, Arena R, Ozemek C, Lavie CJ. COVID-19: A Time for Alternate Models in Cardiac Rehabilitation to Take Centre Stage. *The Canadian journal of cardiology*. 2020;36(6):792-4.
211. Blair J, Corrigan H, Angus NJ, Thompson DR, Leslie S. Home versus hospital-based cardiac rehabilitation: a systematic review. *Rural and remote health*. 2011;11(2):1532.
212. Clark RA, Conway A, Poulsen V, Keech W, Tirimacco R, Tideman P. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22(1):35-74.
213. Scalvini S, Zanelli E, Comini L, Tomba MD, Troise G, Giordano A. Home-based exercise rehabilitation with telemedicine following cardiac surgery. *Journal of telemedicine and telecare*. 2009;15(6):297-301.
214. Busch C, Baumbach C, Willemsen D, Nee O, Gorath T, Hein A, et al. Supervised training with wireless monitoring of ECG, blood pressure and oxygen-saturation in cardiac patients. *Journal of telemedicine and telecare*. 2009;15(3):112-4.
215. Piotrowicz E, Piepoli MF, Jaarsma T, Lambrinou E, Coats AJ, Schmid JP, et al. Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls. *International journal of cardiology*. 2016;220:408-13.
216. Frederix I, Vanhees L, Dendale P, Goetschalckx K. A review of telerehabilitation for cardiac patients. *Journal of telemedicine and telecare*. 2015;21(1):45-53.
217. Sumner J, Harrison A, Doherty P. The effectiveness of modern cardiac rehabilitation: A systematic review of recent observational studies in non-attenders versus attenders. *PloS one*. 2017;12(5):e0177658.