

**Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Τμήμα Φυσικοθεραπείας
Εργαστήριο Νευρομυϊκής και Καρδιαγγειακής Μελέτης της
Κίνησης**

**Αίτηση Εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής
της Πετρίδου Μαρίας**

ΘΕΜΑ

**Συγκριτική Αξιολόγηση Προγραμμάτων Καρδιαγγειακής
Αποκατάστασης σε Ασθενείς μετά από Διαδερμική
Αντικατάσταση της Αορτικής Βαλβίδας (TAVI)**

Έκθεση Τεκμηρίωσης

Αιγάλεω 2021

Σύντομη Περιγραφή της Πρότασης

Αίτηση υποψηφίας: Μαρία Πετρίδου, MSc.

- Πτυχιούχος Τμ. Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2018
- Πτυχιούχος ΠΜΣ “Κλινική Εργοσπιρομετρία, Άσκηση, Προηγμένη Τεχνολογία & Αποκατάσταση”, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, 2020

Επιβλέπων Καθηγητής ΠΑ.Δ.Α.:

Γεώργιος Παπαθανασίου, Καθηγητής, Τμήμα Φυσικοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Σύντομος Τίτλος:

Συγκριτική Αξιολόγηση Προγραμμάτων Καρδιαγγειακής Αποκατάστασης σε Ασθενείς μετά από Διαδερμική Αντικατάσταση της Αορτικής Βαλβίδας (TAVI)

Αναλυτικός Τίτλος:

Συγκριτική αξιολόγηση προγραμμάτων καρδιαγγειακής αποκατάστασης σε ασθενείς μετά από διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI), με αξιολόγηση εργοσπιρομετρικών, λειτουργικών, απεικονιστικών και βιοχημικών δεδομένων και δεικτών

Θεματική Περιοχή: Επιστήμες Υγείας, Καρδιαγγειακή Φυσικοθεραπεία και Αποκατάσταση

Προτεινόμενη γλώσσα: Ελληνική

Λέξεις Κλειδιά: Cardiac Rehabilitation, Cardiopulmonary Exercise Test, Telerehabilitation, Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)

Περίληψη Ερευνητικής Πρότασης

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation - TAVI) αποτελεί σύγχρονη και σχετικά πρόσφατη επεμβατική μέθοδο αντιμετώπισης ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι έχουν αντένδειξη για καρδιοχειρουργική επέμβαση της εν λόγω βαλβιδοπάθειας.⁽¹⁾ Η TAVI λαμβάνει χώρα στο αιμοδυναμικό εργαστήριο με ήπια αναισθησία και εμφύτευση της νέας βαλβίδας, όπου τοποθετείται ειδικό σύστημα καθετήρων δια μέσου της μηριαίας αρτηρίας. Μετά την επέμβαση, ο χρόνος νοσηλείας ανέρχεται σε 3 έως 5 ημέρες.⁽²⁾ Η στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί την πιο κοινή βαλβιδοπάθεια παγκοσμίως με επιπολασμό 2% σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, 3% στους άνω των 75 και 4% σε άτομα που ξεπερνούν τα 85 έτη⁽³⁾, ενώ η θνητότητα στον αναφερόμενο πληθυσμό ανέρχεται στο 50%.⁽⁴⁾

Κατά την εξέλιξη της στένωσης σταδιακά εμφανίζονται συμπτώματα, όπως δύσπνοια, στηθάγχη, αρρυθμίες και λιποθυμικά επεισόδια, τα οποία μειώνουν τη λειτουργική ικανότητα και αυξάνουν τη θνητότητα.⁽⁵⁾ Επίσης, το νατριουρητικό πεπτίδιο Β (Brain Natriuretic Peptide - BNP) (ο κυριότερος βιοχημικός δείκτης επιβάρυνσης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, λόγω της εξελισσόμενης αορτικής στένωσης), αυξάνεται σταδιακά όσο αυξάνονται οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας.⁽⁶⁾ Συνεπώς, η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί τη μόνη επιλογή, ώστε να υποχωρήσουν τα συμπτώματα, να αποκατασταθεί η λειτουργική ικανότητα και να επεκταθεί το προσδόκιμο επιβίωσης.⁽⁷⁾ Επίσης, μετά τη διεξαγωγή TAVI παρατηρείται βελτίωση των υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων⁽⁸⁾ (μείωση διαστάσεων και πάχους και αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας) και των βιοχημικών δεικτών καρδιαγγειακής λειτουργίας (πτώση των επιπέδων ορού του BNP)⁽⁶⁾ και ως αποτέλεσμα βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και αύξηση της επιβίωσης.⁽⁶⁾

Η εφαρμογή προγραμμάτων καρδιαγγειακής αποκατάστασης (ΚΑΠΟΚ) σε ασθενείς με TAVI, παρόλο που είναι πολλά υποσχόμενη, είναι ιδιαίτερα περιορισμένη σε ερευνητικό επίπεδο.

1.1 Αναγκαιότητα της μελέτης

Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η εφαρμογή προγραμμάτων καρδιαγγειακής αποκατάστασης (ΚΑΠΟΚ) μετά από TAVI βελτιώνει επιπλέον τη λειτουργική ικανότητα και το προσδόκιμο επιβίωσης και θεωρείται ασφαλής.^(9-13,24) Η βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας δύναται να τεκμηριωθεί με την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ (κλινικός δείκτης), με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας^(14-17,19-21) (υπερηχογραφικός δείκτης), με τον δείκτη BNP^(14,15,16,19) (βιοχημικός δείκτης), καθώς και με την κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (VO_2peak)^(14-16,19-23) και την κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου για το διοξείδιο του άνθρακα (VE/VCO_2)^(14-16,22-24) (εργοσπιρομετρικοί δείκτες). Επιπλέον, παρατηρείται βελτίωση δεικτών καρδιαγγειακής επιβίωσης, όπως η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας μετά το τέλος της δοκιμασίας κόπωσης (Heart Rate Recovery, HRR).⁽¹³⁾

Παρά τα πιθανά οφέλη από την εφαρμογή ΚΑΠΟΚ μετά από TAVI, από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση αναδεικνύεται ποσοτική και ποιοτική ένδεια μελετών αναφορικά με το θέμα, με έντονη ετερογένεια στα χαρακτηριστικά των επιλεγόμενων πληθυσμών και στις μετρούμενες παραμέτρους.⁽¹⁴⁻²³⁾ Αναφορικά με τη εφαρμογή τηλεαποκατάστασης μετά από TAVI, υπάρχει μόνο μια πρόσφατη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία από τους Bhattal KG et al,⁽²⁵⁾ η οποία σημειώνει παρόμοια θετικά αποτελέσματα με την εφαρμογή της κλασσικής δια ζώσης ΚΑΠΟΚ.

Η έλλειψη δημοσιευμένων ερευνητικών και κλινικών δεδομένων αναδεικνύει την αναγκαιότητα διεξαγωγής νέων μελετών, ώστε να διερευνηθεί ενδελεχώς η αποτελεσματικότητα της εφαρμογής ΚΑΠΟΚ μετά από TAVI και τα αποτελέσματά της σε παραμέτρους εργοσπιρομετρίας, βιοχημικής λειτουργίας, λειτουργικής ικανότητας και ποιότητας ζωής.^(26-28,14,15)

1.2 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης ελέγχου είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της καρδιαγγειακής αποκατάστασης σε ασθενείς μετά από TAVI. Ειδικότερα, θα εκτιμηθούν τα αποτελέσματα σε σημαντικούς δείκτες λειτουργικής ικανότητας, όπως η κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (VO_2peak), η κλίση του αναπνευστικού ισοδυνάμου για το διοξείδιο του άνθρακα (VE/VCO_2) και η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT). Επιπρόσθετα, θα αξιολογηθούν

υπερηχογραφικοί (κλάσμα εξώθησης) και βιοχημικοί (BNP) δείκτες, θα καταγραφούν τα ευρήματα σε σημαντικούς δείκτες καρδιακής λειτουργίας, όπως η ανάκαμψη καρδιακής συχνότητας (HRR), ενώ θα διερευνηθούν τα αποτελέσματα στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 Πληθυσμός

Κριτήρια επιλογής: Στη μελέτη θα ενταχθούν άνδρες και γυναίκες τρίτης ηλικίας, 65 έως 80 ετών, οι οποίοι θα έχουν υποβληθεί σε TAVI εντός χρονικού διαστήματος 6 μηνών πριν από την έναρξη του προγράμματος καρδιαγγειακής αποκατάστασης, με λειτουργική τάξη καρδιακής ανεπάρκειας I έως III, κατά τη λειτουργική ταξινόμηση της New York Heart Association (NYHA). Οι ασθενείς θα διατελούν υπό φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να έχουν κλάσμα εξώθησεως (ΚΕ) $\geq 40\%$, να είναι ικανοί για την εκτέλεση ήπιας έντασης άσκηση, με 4/5 στο μυϊκό τεστ των μεγάλων μυϊκών ομάδων των κάτω άκρων και χωρίς περιορισμούς καρδιοαναπνευστικής ή γνωσιακής δυσλειτουργίας.

Κριτήρια αποκλεισμού: Από τη μελέτη θα αποκλεισθούν ασθενείς με σοβαρού βαθμού στεφανιαία νόσο, με γονιδιακά και μη νοσήματα που προκαλούν συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία, ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αγγειακών νοσημάτων, με ατομικό ιστορικό συγκοπτικού λιποθυμικού επεισοδίου και επικίνδυνων αρρυθμιών.^(24,29-33) Ταυτόχρονα, θα εξαιρεθούν ασθενείς με αυτοάνοσα ή ενδοκρινολογικά νοσήματα και ιστορικό αλλεργιών, άτομα με αναπνευστικές παθήσεις και νεοπλασματικά, ηπατικά, νεφρολογικά και λοιμώδη νοσήματα^(29,32,33) και ασθενείς με διαταραχές που επηρεάζουν την ικανότητα για άσκηση.^(29,30-32)

2.2 Σχεδιασμός – Ερευνητικό Πρωτόκολλο

Η παρούσα έρευνα, ως προς τον σχεδιασμό της, θα είναι τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ελέγχου παράλληλου τύπου (parallel design randomized clinical trial). Η αρχική αξιολόγηση θα περιλαμβάνει ενδελεχή ιατρικό έλεγχο, διενέργεια καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως (ΚΑΔΚ), υπερηχογραφικές, βιοχημικές

και κλινικές παραμέτρους και αξιολόγηση της ποιότητας ζωής με την κλίμακα SF-36. Στη συνέχεια, θα γίνει τυχαιοποιημένος διαχωρισμός ασθενών με παρόμοια ανθρωπομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά σε τρεις ομάδες:

- Στην Ομάδα παρέμβασης (Α), η οποία θα ακολουθήσει δια ζώσης συνδυαστικό πρωτόκολλο άσκησης (αερόβια άσκηση με πρόγραμμα ενδυνάμωσης) κατά την καρδιαγγειακή αποκατάσταση για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων.
- Στην Ομάδα παρέμβασης (Β), η οποία θα ακολουθήσει, με τηλεαποκατάσταση, το ίδιο συνδυαστικό πρόγραμμα με την ομάδα Α, το οποίο θα λάβει χώρα στην οικία του κάθε ασθενούς υπό επίβλεψη (με σύγχρονα μέσα επικοινωνίας).
- στην ομάδα ελέγχου που θα δεχθεί τη συνήθη αντιμετώπιση μετά από TAVI (βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, αύξηση σωματικής δραστηριότητας, σωστές υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες, κλπ).

Ειδικότερα, οι ομάδες Α και Β θα ακολουθήσουν ένα συνδυαστικό πρόγραμμα ΚΑΠΟΚ, σύμφωνα με το παρακάτω πρωτόκολλο άσκησης για 12 εβδομάδες:

- Αερόβια άσκηση (3 φορές την εβδομάδα): σε κυκλοεργόμετρο (ομάδα Α) - με ζωηρό περπάτημα (ομάδα Β). Αρχικά, σε μέτρια ένταση (20 min διάρκεια, στο 40-50% της VO_{2peak}) και σταδιακή αύξηση στα 35-40 min διάρκεια στο 60-70% της VO_{2peak} .
- Ασκήσεις ενδυνάμωσης (2 φορές την εβδομάδα): πολύ-αρθρικές ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης [αρχικά 1 σετ με 10 επαναλήψεις σε ένταση 30% του μέγιστου 1RM (Repetition Maximum) και σταδιακή αύξηση σε 3 σετ από 15 επαναλήψεις στο 50 με 60% του 1RM]. Οι συμμετέχοντες θα εκτελούν 4-6 πολυαρθρικές ασκήσεις, μεταξύ των ακόλουθων: πιέσεις κάτω άκρων (leg press), οριζόντιες πιέσεις (πιέσεις στήθους - chest press), οριζόντιες έλξεις (κωπηλατικές έλξεις - seated machine row), κατακόρυφες πιέσεις (πιέσεις ώμων - seated shoulder press), κατακόρυφες έλξεις (εμπροσθολαίμιες έλξεις - lat pulldown), πρόσθια σανίδα κορμού (με στήριξη στους αγκώνες και στα γόνατα - front plank on elbows and knees).

Μετά το πέρας των 36 συνεδριών, θα διεξαχθούν οι ίδιες δοκιμασίες αξιολόγησης που διενεργήθηκαν πριν την έναρξη του προγράμματος αποκατάστασης (baseline data).

2.3 Μεταβλητές - Εργαλεία Αξιολόγησης (Outcomes)

2.3.1 Εξαρτημένες Μεταβλητές

- κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (VO_{2peak})(εργοσπιρομετρικός δείκτης)⁽³³⁻⁴⁰⁾
- κλίση αναπνευστικού ισοδυνάμου για το διοξείδιο του άνθρακα (VE/VCO_2) (εργοσπιρομετρικός δείκτης)⁽⁴¹⁾
- ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας κατά το πρώτο ή κατά το δεύτερο ή τρίτο λεπτό της περιόδου ανάκαμψης (HRR) (δείκτης επιβίωσης)⁽⁴¹⁻⁴²⁾
- Υπερηχογραφικοί δείκτες διαστάσεων διαθωρακικής υπερηχογραφίας (κλάσμα εξώθησης, πάχος της αριστερής κοιλίας)⁽⁴³⁾
- Βιοχημικοί δείκτες (επίπεδα ορού BNP)^(44,45,46)
- Εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης (6MWT) (δείκτης λειτουργικής ικανότητας)⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾
- Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (κλίμακα SF-36)⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾

2.3.2 Εξαρτημένες Μεταβλητές

- Πρωτόκολλο Συνδυαστικής Άσκησης: Συνδυαστικό πρόγραμμα αερόβιας άσκησης με ασκήσεις ενδυνάμωσης

2.4 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία θα πραγματοποιηθεί με το πρόγραμμα IBM SPSS Inc. Statistics for Windows, έκδοση 25.0. Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των δεδομένων θα γίνει με το Kolmogorov-Smirnov test και τη χρήση διαγραμμάτων πιθανότητας-πιθανότητας (P-P plots). Η περιγραφή και παρουσίαση των συνεχών μεταβλητών με κανονική κατανομή (continuous variables with normal distribution) θα γίνει χρησιμοποιώντας τον αριθμό των συμμετεχόντων (N), τις μέσες τιμές (mean), τις τυπικές αποκλίσεις (standard deviation - SD) και τα μέσα τυπικά σφάλματα (standard error of measurement - SEM).

Για την περιγραφή και παρουσίαση των κατηγορικών μεταβλητών ή των μεταβλητών με μη κανονική κατανομή (abnormal distribution) θα χρησιμοποιηθούν οι συχνότητες (n) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%). Ο έλεγχος της ομοιογένειας ανάμεσα στις 3 ομάδες θα γίνει χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης (analysis of variance, ANOVA) κατά ένα παράγοντα και το χ^2 test για τις ποσοτικές και ποιοτικές μεταβλητές αντίστοιχα. Το μικτό μοντέλο της ανάλυσης

διακύμανσης κατά δύο παράγοντες (two-way mixed model ANOVA), θεωρώντας σαν παράγοντες (factors) την παρέμβαση (3 ομάδες) και τον χρόνο (2 χρονικές εκτιμήσεις), θα χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση των δεικτών. Θα αναλυθούν οι διαφορές που υπάρχουν ανάμεσα στις ομάδες διαχρονικά και θα υπολογιστεί η ποσοστιαία μεταβολή των μεταβλητών μεταξύ baseline και όλων των μετρήσεων στις επόμενες χρονικές αξιολογήσεις. Για τη διαχρονική σύγκριση των μεταβλητών ανά ομάδα (baseline vs. τέλος παρέμβασης) θα εφαρμοστεί το paired t-test ή το Wilcoxon test, εάν τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή σε συνδυασμό με την διόρθωση Bonferroni.

Για την ανάλυση των διαφορών που παρατηρούνται μεταξύ των ομάδων διαχρονικά, θα υπολογιστεί η ποσοστιαία μεταβολή των μεταβλητών μεταξύ baseline και των αντίστοιχων αξιολογήσεων μετά το τέλος της παρέμβασης. Οι συγκρίσεις των απόλυτων τιμών σε κάθε χρονική στιγμή και των ποσοστιαίων μεταβολών των μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες θα πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way analysis of covariance, ANCOVA) και το Bonferroni test για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη. Σε περίπτωση που δεν ικανοποιείται η προϋπόθεση της κανονικής κατανομής των δεδομένων, θα χρησιμοποιηθούν τα Kruskal-Wallis και Mann-Whitney tests.

Το μοντέλο ANCOVA θα χρησιμοποιηθεί για την σύγκριση των απόλυτων μεταβολών των τιμών των μεταβλητών μεταξύ baseline και κάθε χρονική αξιολόγηση ανάμεσα στις 3 ομάδες, προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή των μεταβλητών at baseline, όπως επίσης και τους δημογραφικούς δείκτες όπου υπάρχει ανομοιογένεια, ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασης τυχόν διαφορών της προπαραεμβατικής αξιολόγησης και τυχόν δημογραφικών δεικτών ανάμεσα στις ομάδες για την σύγκριση όλων των μεταβλητών. Όλα τα τεστ θα είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Το επίπεδο ελάχιστης στατιστικής σημαντικότητας θα καθοριστεί στο $p\text{-value} < 0.05$.

2.5 Μέγεθος υπό μελέτη πληθυσμού

Η παρούσα μελέτη είναι πρωτότυπη, με αποτέλεσμα να υπάρχουν ελάχιστα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα για την εκτίμηση του μεγέθους του υπό μελέτη πληθυσμού. Παρόλα αυτά, υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία αναφορικά με την

μεταβολή της VO₂peak μετά από πρόγραμμα αποκατάστασης σε καρδιαγγειακούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Ως σημαντική ορίζεται κάθε μεταβολή του VO₂peak ≥ 3 mL/kg/min. Σύμφωνα με τη μελέτη των Pressler et al,⁽⁵⁹⁾ η οποία δημοσιεύθηκε το 2016, η μέγιστη διάμεση τιμή μεταβολής της του VO₂peak ήταν 3,3 mL/kg/min, μετά από πρόγραμμα ΚΑΠΟΚ ασθενείς μετά από TAVI. Επιπλέον, σύμφωνα με τα δεδομένα από τις μελέτες των Sibilitz et al,⁽⁶⁰⁾ και των Toyomaso et al,⁽⁶¹⁾ η μέγιστη σταθερή απόκλιση της μεταβολής της τιμής της VO₂peak μετά από αποκατάσταση σε καρδιαγγειακούς ασθενείς ήταν $\pm 3,8$ mL/kg/min.

Επομένως, για τον υπολογισμό του μεγέθους δείγματος, στην πιο αυστηρή εκδοχή, ορίζεται η τιμή των 3 mL/kg/min ως η μέση διαφορά μέσων τιμών VO₂peak σε καρδιαγγειακούς ασθενείς μετά από αποκατάσταση. Με τη χρήση του προγράμματος OpenEpi (www.openepi.com) υπολογίσθηκε πως, προκειμένου να διαπιστωθεί στατιστικά αξιόλογη σημαντικότητα για την υπό διερεύνηση εξαρτημένη μεταβλητή VO₂peak προέκυψε ότι, για στατιστική ισχύ 90% και επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας δύο κατευθύνσεων 5%, απαιτείται η ένταξη στη μελέτη 21 ασθενών ανά ομάδα. Τέλος, εάν ληφθούν υπόψη και πιθανές αποχωρήσεις σε ποσοστό $r=30\%$ οι οποίες ενδέχεται να μειώσουν το μέγεθος του δείγματος από το πρόγραμμα, καθώς και ότι υπάρχουν 2 χρονικές αξιολογήσεις των μεταβλητών, κατά τη διάρκεια της μελέτης, τότε θα πρέπει ο υπό μελέτη πληθυσμός να αποτελείται από 25 άτομα ανά ομάδα.

Βιβλιογραφία - Αναφορές

1. Howard C, Jullian L, Joshi M, Noshirwani A, Bashir M, Harky A, et. al. TAVI and the future of aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2019;34(12):1577-1590.
2. Arora S, Vavalle JP. Transcatheter aortic valve replacement in intermediate and low risk patients-clinical evidence. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(5):493-497.
3. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. *Heart Fail Clin.* 2006;2(4):379-93.
4. Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Pathophysiology of aortic stenosis and approach to treatment with percutaneous valve implantation. *Circ J.* 2011;75(1):11-19.

5. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(6):2116–22.
6. Redfors B, Furer A, Lindman BR, Burkhoff D, Gravel GM, Francese DP, et. al. Biomarkers in Aortic Stenosis: A Systematic Review. *Structural Heart.* 2017;1:1-2,18-30.
7. Wahab MA, Jose J, Richardt G. Transfemoral TAVI devices: design overview and clinical outcomes. *EuroIntervention.* 2015;11 Suppl W:W114-8.
8. Deste W, Gulino SM, Zappulla P, Lacono F, Sicuso R, Indelicato A, et. al. Early Recovery of Left Ventricular Systolic Function after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Cardiovasc Echogr.* 2018;28(3):166–170.
9. Pressler A, Christle WJ, Lechner B, Grabs V, Haller B, Hettich I, et. al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: A randomized pilot trial. The Sport: TAVI Trial. *Am Heart J.* 2016;182:44-53.
10. Russo N, Compostella L, Tarantini G, Setzu T, Napodano M, Bottio T, et. al. Cardiac rehabilitation after transcatheter versus surgical prosthetic valve implantation for aortic stenosis in the elderly. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(11):1341-8.
11. Eichler S, Salzwedel A, Reibis R, Nothroff J, Harnath A, Shcikora M, et. al. Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: Predictors of functional and psychocognitive recovery. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3):257-264.
12. Rogers P, Al-Aidrous S, Banya W, Haley SR, Mittal T, Kabir T, et. al. Cardiac rehabilitation to improve health-related quality of life following trans-catheter aortic valve implantation: a randomised controlled feasibility study. RECOVER–TAVI Pilot, ORCA 4, For the Optimal Restoration of Cardiac Activity Group. *Pilot Feasibility Stud.* 2018;4:185.
13. Butter C, Groß J, Haase-Fielitzn A, Sims A, Deutsch C, Bramlage P, et. al. Impact of Rehabilitation on Outcomes after TAVI: A Preliminary Study. *J Clin Med.* 2018;7(10):326.
14. Pressler A, Forscher L, Hummel J, Haller B, Christle JW, Halle M. Long-term effect of exercise training in patients after transcatheter aortic valve implantation: Follow-up of the SPORT:TAVI randomised pilot study. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(8):794-801.

15. Fauchere I, Weber D, Maier W, Altwegg L, Luscher TF, Grunenfelder J, et. al. Rehabilitation after TAVI compared to surgical aortic valve replacement. *Int J Cardiol.* 2014;173(3):564-6.
16. Völler H, Salzwedel A, Nitardy A, Buhlert H, Treszi A, Wegscheider K. Effect of cardiac rehabilitation on functional and emotional status in patients after transcatheter aortic-valve implantation. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(5):568-74.
17. Green P, Cohen DJ, Genereux P, McAndrew T, Arnold SV, Alu M, et. al. Relation between six-minute walk test performance and outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol.* 2013;112:700–706.
18. Mok M, Nombela-Franco L, Urena M, Delarochelliere R, Doyle D, Ribeiro HB, et. al. Prognostic value of exercise capacity as evaluated by the 6-minute walk test in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:897–898.
19. Altisent OA, Puri R, Regueiro A, Chamandi C, Gabella TR, Trigo MD, et. al. Predictors and association with clinical outcomes of the changes in exercise capacity following transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2017;136:632–643.
20. Ellingsen O, Halle M, Conraads V, Stoylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2017;135:839–849.
21. Zanettini R, Gatto G, Mori I, Pozzoni MB, Pelenghi S, Martinelli L, et. al. Cardiac rehabilitation and mid-term follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11:279–285.
22. Nanas SN, Nanas JN, Sakellariou DCh, Dimopoulos SK, Drakos SG, Kapsimalakou SG, et. al. VE/VCO₂ slope is associated with abnormal resting haemodynamics and is a predictor of long-term survival in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(4):427.
23. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, McConnell TR, Pina IL, et. al. Variables measured during cardiopulmonary exercise testing as predictors of mortality in chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:780–789.
24. Gilard M, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, et. al. Late outcomes of transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients: the FRANCE-2 Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1637–1647.
25. Bhattal KG, Park EK, Winchester ED. Home-Based Cardiac Rehabilitation (HBCR) In Post-TAVR Patients: A Prospective, Single-Center, Cohort, Pilot Study. *Cardiol Ther.* 2020;9(2):541-548.

26. Sperlongano S, Renon F, Bigazzi MC, Sperlongano R, Cimmino G, Andrea A, et. al. Transcatheter Aortic Valve Implantation: The New Challenges of Cardiac Rehabilitation. *J Clin Med*. 2021;10(4):810.
27. Ribeiro SG, Melo DR, Deresz FL, Dal Lago P, Pontes MR, Karsten M, et. al. Cardiac rehabilitation programme after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(7):688-697.
28. Anayo L, Rogers P, Long L, Dalby M, Taylor R. Exercise-based cardiac rehabilitation for patients following open surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implant: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6(1):e000922.
29. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et. al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-2198.
30. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, Caterina RD, Cormier B, et al. Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*. 2005;26:2463-2471.
31. Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, Moser A, Juni P, Carrel T, et. al. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Eur Heart J*. 2013;34:684-692.
32. Tamuleviciute-Prasciene E, Drulyte K, Jurenaite G, Kubilius R, Bjarnason-Wehrens B. Frailty and exercise training: how to provide best care after cardiac surgery or intervention for elder patients with valvular heart disease. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9849475.
33. Νανάς Σ. Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως & Προγράμματα Καρδιοαναπνευστικής Αποκατάστασης. Αθήνα: Εκδόσεις Σταμούλη 2006.
34. Faggiano P, Aloia A, Guelani A, Brentana L, Dei Cas L. The 6-minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):687-691.
35. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Essentials of exercise physiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2nd ed, 2000. pp. 357-398.
36. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 11th ed, 2006. pp. 103-114, 161-179, 195-214, 232-256.

37. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 4rd ed, 2005.
38. Whipp BJ, Wasserman K. Oxygen uptake kinetics for various intensities of constant-load work. *J Appl Physiol*. 1972;33:351–356.
39. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et. al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings-A scientific statement from the American heart association committee on exercise, rehabilitation, and prevention of the council on clinical cardiology and the council on cardiovascular nursing. *Circulation*. 2007;116(3):329-343.
40. Mancini D, LeJemtel T, Aaronson K. Peak VO₂: a simple yet enduring standard. *Circulation*. 2000;101(10):1080-2.
41. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Heart rate recovery predicts sudden cardiac death in heart failure. *Int. J. Cardiol*. 2010;144(1):121-3.
42. Gayda M, Bourassa MG, Tardif JC, Fortier A, Juneau M, Nigam A. Heart rate recovery after exercise and long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Can J Cardiol*. 2012;28(2):201-7.
43. Patrizio Lancellotti, Jose Zamorano, Gilbert Habib, Luigi Badano. The EACVI Textbook of Echocardiography-Second Edition. Oxford: *Oxford University Press*. 2016.
44. Ponikowski P, Voors A, Anker D, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et. al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
45. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015-9.
46. De Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1584-9.
47. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48(8):783-5.
48. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119(1):256-70.

49. Roul G, Moulichon ME, Bareiss P, Gries P, Sacrez J, Germain P, et. al. Exercise peak VO₂ determination in chronic heart failure: is it still of value? *Eur Heart J.* 1994;15(4):495-502.
50. Ross RM, Murthy JM, Wollak ID, Jackson AS. The six-minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC Pulm Med.* 2010;10:31.
51. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et. al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-30.
52. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, et. al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:664-81.
53. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner J, Verschuren M, et. al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;19(4):585-667.
54. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, The MOS 36-item short-form health survey (SF36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):p.473-83.
55. Pappa E, Kontodimopoulos N, Niakas D. (2005) Validating and norming of the Greek SF-36 Health Survey. *Qual Life Res.* 2005;14(5):1433-1438.
56. Anagnostopoulos F, Niakas D, Pappa E. Construct validation of the Greek SF-36 health survey. *Qual Life Res.* 2005;14(8):1959-1965.
57. Wight JP. et. al. The SF36 as an outcome measure of services for end stage renal failure. *Quality in Health Care.* 1998;7(4):p.209-221.
58. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31(3):247-63.
59. Pressler A, Christle JW, Lechner B, Grabs V, Haller B, Hettich I, et al., Exercise training improves exercise capacity and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: A randomized pilot trial. *Am Heart J.* 2016;182:44-53.

60. Sibilitz K, Berg SK, Rasmussen TB, Risom S, Thygesen L, Tang L, et al., Cardiac rehabilitation increases physical capacity but not mental health after heart valve surgery: a randomised clinical trial. *Heart*. 2016;102(24):1995-2003.
61. Toyomasu K, Nishiyama Y, Yoshiba T, Sugimoto T, Noba T, Motonaga I. et al., Physical training in patients with valvular heart disease after surgery. *Jpn Circ J*. 1990;54(11):1451-1458.