

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Александра М. Шљивић

**ИСПИТИВАЊЕ ПОВЕЗАНОСТИ
ЕХОКАРДИОГРАФСКИХ ПАРАМЕТАРА
СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИЈЕ ДЕСНЕ
КОМОРЕ И ФУНКЦИОНАЛНОГ
КАПАЦИТЕТА БОЛЕСНИКА СА
СИСТОЛНОМ СЛАБОШЋУ ЛЕВЕ
КОМОРЕ**

Докторска дисертација

Београд, 2019.

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandra M. Šljivić

**ISPITIVANJE POVEZANOSTI
EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA
STRUKTURE I FUNKCIJE DESNE
KOMORE I FUNKCIONALNOG
KAPACITETA BOLESNIKA SA
SISTOLNOM SLABOŠĆU LEVE
KOMORE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2019.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Aleksandra M. Šljivić

**CORRELATION BETWEEN RIGHT
VENTRICLE ECHOCARDIOGRAPHIC
PARAMETERS AND EXERCISE
CAPACITY IN PATIENTS WITH HEART
FAILURE WITH REDUCED EJECTION
FRACTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

MENTOR:

Prof. dr sci. med. Vera Ćelić

Vanredni profesor, Klinika za internu medicinu

KBC „Dr Dragiša Mišović- Dedinje“, Beograd

KOMISIJA ZA ODBRANU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE:

1. **Prof. dr sci. med. Petar Otašević** Redovni profesor, Klinika za kardiologiju, Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd
2. **Prof. dr sci. med. Predrag Mitrović**
Vanredni profesor, Urgentni centar KC Srbije, Beograd
3. **Doc. dr sci med. Radoslav Romanović**
Docent, Klinika za urgentnu internu medicinu, Vojnomedicinska akademija, Beograd

DATUM ODBRANE:

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se svom dragom mentoru i učitelju, prof. dr Veri Ćelić, na podršci i stručnoj pomoći tokom izrade ovog istraživanja, kao začetniku 3D ehokardiografije u našoj zemlji. Njen entuzijazam, stručnost i poverenje u mene kao lekara, omogućili su mi savladavanje ove nove kompleksne ehokardiografske metode, stručno usavršavanje u inostranstvu, ohrabrenje i usmeravanje pri izradi svih segmenata ove doktorske teze.

Zahvalna sam i svim svojim kolegama, lekarima i medicinskim sestrama Klinike za internu medicinu, KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje”, na njihovoj nesebičnoj pomoći i podršci u prikupljanju podataka, posebno svojoj kolegici Dr Mileni Pavlović Kleut, na prijateljskoj i stručnoj pomoći.

Zahvaljujem se i svojoj porodici na pruženoj ljubavi i podršci tokom izrade ovog istraživanja.

Beograd, januar 2019.

Dr Aleksandra Šljivić

Mojoj porodici

ISPITIVANJE POVEZANOSTI EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA STRUKTURE I FUNKCIJE DESNE KOMORE I FUNKCIONALNOG KAPACITETA BOLESNIKA SA SISTOLNOM SLABOŠĆU LEVE KOMORE

KRATAK SADRŽAJ

UVOD Srčana slabost je klinički sindrom u kome je poremećena srčana funkcija uzrok nedovoljnog snadbevanja kiseonikom perifernih organa. Funkcija desne komore i njena uloga u srčanoj insuficijenciji je bila zanemarivana dugo vremena. U ranim istraživanjima desnoj komori je pridavan značaj samo sprovođenja krvi. Danas se zna da disfunkcija desne komore ima uticaj na morbiditet i mortalitet pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom. Intolerancija napora je jedna od glavnih karakteristika ovog stanja.

CILJ Cilj ove studije je bio da se proceni povezanost funkcionalnog kapaciteta, procenjenog preko vršne potrošnje kiseonika (*engl.* peak VO_2 ili VO_2 max) i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (*engl.* VE/ VCO_2 slope) i ehokardiografskih parametara kojima strukture i funkcije desne komore (dvodimenzionalna ehokardiografija (2DE), 'speckle tracking' (STE) i trodimenzionalna ehokardiografija (3DE) desne komore (DK) pacijenata sa srčanom slabošću i redukovanom ejectionom frakcijom leve komore).

MATERIJAL I METOD Ova studija preseka obuhvatila je 54 pacijenta sa ejectionom frakcijom leve komore (EF LK) manjom od 40%, podeljenih u podgrupe na osnovu vrednosti parametara kardiopulmonalnog testa opterećenja (CPET): peak VO_2 (≤ 15 ml/kg/min i >15 ml/kg/min) i VE/ VCO_2 slope (<36 i ≥ 36). Kod svih ispitanika koji su uključeni u istraživanje sproveden je fizikalni pregled, laboratorijske analize, konvencionalni 2DE, 2D-STE, 3DE, kao i CPET.

REZULTATI: Rezultati ovog istraživanja su pokazali da su vrednosti parametara DK, frakciona areja skraćenja desne komore (FAC), sistolna ekskurzija trikuspidnog anulusa (TAPSE), 2D globalni longitudinalni strain desne komore (2D GLS DK), ejectiona frakcija DK procenjena 3DE (3D EF DK), bili značajno niži, a da su parametri kao što je bazalni dijametar DK (BD), indirektno procenjen sistolni pritisak u desnoj komori

(SPDK), kao i odnos E/e' dobijen tkivnim doplerom na trikuspidnom anulusu, bili značajno veći u grupi pacijenata sa srčanom slabošću, sa lošijom prognozom. Nađena je značajna pozitivna korelacija između maksimalne potrošnje kiseonika VO₂ peak i vrednosti kao što su TAPSE, 2D GLS DK, 3D udarni volumen (UV)DK i 3D EF DK, kao i značajna negativna korelacija istih parametara sa ventilatornim ekvivalentom za ugljen-dioksid, tj. VE/VCO₂ slope.

ZAKLJUČCI Pokazana je značajna korelacija između ispitivanih parametara kao što je 2D GLS DK i 3D EF DK, kao i 3D UV DK, povezani sa funkcionalnim kapacitetom kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i sniženom EF LK.

Ključne reči: desna komora, desna pretkomora, srčana slabost, 3D ehokardiografija, kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna: Interna medicina – kardiologija

UDK broj:

CORRELATION BETWEEN RIGHT VENTRICLE ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS AND EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

ABSTRACT

INTRODUCTION: Heart failure is a complex clinical syndrome in which cardiac function is impaired, causing insufficient oxygen supply of peripheral organs. The function of the right ventricle and its role in heart failure has been neglected for a long time. In early research, the right chamber emphasized the importance of blood conduction only. Today, it is known that dysfunction of the right ventricle has an impact on the morbidity and mortality of patients with chronic heart failure. Effort intolerance is one of the main features of this condition.

AIM of this study was to assess the relationship between exercise capacity parameters (peak oxygen consumption (VO_2) and the minute ventilation-carbon dioxide production relationship (VE/VCO_2)) and two-dimensional speckle-tracking echocardiography (2D-STE) and three-dimensional echocardiography (3DE) imaging of right ventricular (RV) function in HF patients with reduced ejection fraction (EF).

MATERIAL AND METHODS: This cross-sectional study included 54 patients with diagnosed ischemic LV systolic dysfunction (LVEF <40%) divided in subgroups based on proposed values of analyzed cardiopulmonary exercise testing (CPET) variables: VO_2 peak ≤ 15 ml/kg/min, VO_2 peak > 15 ml/kg/min, VE/VCO_2 slope < 36 and VE/VCO_2 slope ≥ 36 . All patients underwent a physical examination, laboratory testing, conventional echocardiography, 2D-STE, 3DE and CPET.

RESULTS: RV fractional area change (FAC), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), 2D RV global longitudinal strain (2D RV GLS), 3D RV EF were significantly decreased and RV basal diameter (BD), systolic pulmonary artery pressure (SPAP), ratio between tricuspid flow and tissue Doppler derived e' of the lateral tricuspid annulus (TV E/e') were significantly increased in the subgroups of subjects with poorly HF prognosis. There was significant positive correlation between the peak

VO₂ values and TAPSE, 2D RV GLS, 3D RV SV, and 3D RV EF, and significantly inverse correlation with VE/VCO₂ slope.

CONCLUSIONS: Observed significant correlation between examined parameters suggests that 2D RV GLS and 3D RV EF, SV are associated with exercise capacity in patients with reduced HF.

Keywords: right ventricle, right atrium, heart failure, 3D-echocardiography; cardiopulmonary exercise testing

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Internal medicine – cardiology

UDK number:

SADRŽAJ

1.UVOD	
1.Srčana insuficijencija.....	1
1.1. Definicija	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.3. Etiologija srčane insuficijencije.....	2
1.3.1. Klasifikacija	2
1.3.2. Etiologija srčane insuficijencije desnog srca	2
1.4. Patogeneza	6
1.4.1. Anatomske i fiziološke karakteristike desne komore.....	6
1.4.2. Anatomske i fiziološke karakteristike desne pretkomore	8
1.4.2.1. Anatomija desne pretkomore.....	9
1.4.2.2. Funkcija i mehanika desne pretkomore	10
1.5. Kliničke karakteristike desnostrane srčane insuficijencije	10
1.6. Postavljanje dijagnoze	11
1.6.1. Anamneza.....	13
1.6.2. Fizikalni pregled.....	13
1.6.3. Elektrokardiogram (EKG).....	13
1.6.4. Biohumoralni markeri	13
1.6.5. Ehokardiografija.....	14
1.6.6. Dijagnostički algoritam u desnostranoj srčanoj slabosti.....	14
1.7. Metode vizualizacije i snimanja srca i srčanih struktura u cilju postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije	15
1.7.1. Radiografija srca i pluća.....	15
1.7.2. Ehokardiografija desne komore	15
1.7.2.1. 2DE Speckle tracking (STE) desne komore	19
1.7.2.2. Ehokardiografska procena desne pretkomore	21
1.7.2.2.1. Kvantifikacija veličine desne pretkomore	21
1.7.2.2.2. Procena funkcije i mehanike desne pretkomore	21
1.7.3. 3DE procena desne komore.....	23

1.7.3.1. Prikupljanje podataka	23
1.7.3.2. Klinička validacija i aplikacija	26
1.7.4. Magnetna rezonanca srca (CMR).....	26
1.7.5. CT plućna angiografija.....	27
1.7.6. Kateterizacija desnog srca.....	27
1.8. Kardipulmonalni test opterećenja u dijagnozi srčane slabosti.....	28
1.8.1. Merenje kiseonične potrošnje kod submaksimalnog CPET-a.....	36
1.8.2. Integrisana procena varijabli CPET za stratifikaciju rizika kod srčane slabosti	37
1.8.3. Ventilatorna efikasnost i stabilnost tokom testa opterećenja u srčanoj slabosti	40
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	42
3. MATERIJAL I METOD	43
3.1. Ehokardiografsko ispitivanje	44
3.2. Kardipulmonalni test fizičkim opterećenjem.....	47
3.3. Statistička analiza podataka	49
4. REZULTATI	50
4.1. Demografske karakteristike uzorka	50
4.2. Antropometrijski i laboratorijski parametri	52
4.3. Vrednosti parametara standardne 2D ehokardiografije	55
4.4. Vrednosti parametara novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda	58
4.5. Senzitivnost i specifičnost ehokardiografskih parametara desne komore u odnosu na parametre kardipulmonalnog testa fizičkim opterećenjem procenjeni primenom ROC (engl. receiver operating characteristic) krivih.....	59
4.6. Senzitivnost i specifičnost ehokardiografskih parametara desne pretkomore u odnosu na parametre kardipulmonalnog testa fizičkim opterećenjem procenjeni primenom ROC (engl. receiver operating characteristic) krivih	62
4.7. Korelacija parametara kardipulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametrima standardne 2D ehokardiografije.....	65
4.8. Korelacija parametara kardipulmonalnog testa fizičkim opterećenjem sa parametrima novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda	67
5. DISKUSIJA.....	71
6. ZAKLJUČCI	82
7. LITERATURA	83

1.UVOD

1.Srčana insuficijencija

1.1. Definicija

Srčana insuficijencija predstavlja klinički sindrom u kome poremećena srčana struktura i/ili funkcija, onemogućava miokard da na adekvatan način zadovolji metaboličke potrebe tkiva za kiseonikom i drugim energetske materijama srazmerno fizičkoj aktivnosti (1,2). Slabost levog srca je često praćena morfološkim i funkcionalnim promenama desnog srca (3), najčešće kao posledica povećanog naknadnog opterećenja, usled dugotrajne dijastolne i/ili sistolne disfunkcije LK, ali može biti i posledica oboljenja koja uključuju i desnu komoru, kao što su ishemijska bolest ili dilatativna kardiomiopatija obe komore (4,5).

1.2. Epidemiologija

Prema podacima Evropskog udruženja kardiologa srčana insuficijencija predstavlja vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u svetu, sa prevalencijom od 1-2% u celokupnoj svetskoj populaciji (6). Srčana insuficijencija najčešće se javlja među starijom populacijom, što se može objasniti time da se srčana insuficijencija javlja kao krajni rezultat mnogih drugih kardiovaskularnih bolesti (7,8). Rizik za nastanak srčane insuficijencije je 33% kod muškog i 28% kod ženskog pola. Istraživanja su pokazala da 10% muškaraca i 8% žena starosti preko 60 godina boluju od srčane insuficijencije (7,8). Srčana insuficijencija desnog srca kao primarna prezentacija akutne srčane dekompenzacije je činila 2,2% pacijenata u registru srčane slabosti CHARITEM-a (9). Međutim, desnostrana srčana insuficijencija je bila prisutna kao sekundarna pojava, kod akutne srčane insuficijencije LK, u više od jedne petine slučajeva.

Iako ne postoje precizni podaci o ukupnom broju obolelih od srčane insuficijencije na teritoriji Republike Srbije, prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, vodeći uzrok smrti u našoj zemlji predstavlja grupa obolelih od kardiovaskularnih bolesti sa 53,3% (10). Prema podacima Statističkog godišnjaka Republike Srbije iz 2017.godine (www.sta.gov.rs) u centralnoj Srbiji i Vojvodini je 2016. godine umrlo od kardiovaskularnih bolesti 100 834 osoba, što je 51,7% od ukupnog broja preminulih.

1.3. Etiologija srčane insuficijencije

U osnovi istraživanja sindroma srčane insuficijencije bilo je pronalaženje uzroka, koji se nije odnosio samo na bolest srčanog mišića, već i na druge srčane strukture, kao što su fibrozne srčane strukture, srčane zalistke, sprovodni sistem i perikard, gde oboljenje svake od ovih komponenti, pojedinačno ili udruženo, može dovesti do srčane insuficijencije. Pronalaženje osnovnog uzroka srčane insuficijencije je od suštinskog značaja, jer precizno identifikovanje patologije određuje i specifičan način lečenja (npr. hirurško lečenje valvularnih mana ili primena specifične farmakološke terapije kod sistolne disfunkcije leve komore) (2,6,11,12).

1.3.1. Klasifikacija

Ne postoji jedinstven klasifikacioni sistem uzročnika srčane insuficijencije (6). Evropsko udruženje kardiologa je dalo klasifikaciju srčane insuficijencije koja je sve etiološke faktore srčane insuficijencije podelila u tri grupe: *a) oboljenja miokarda* (ishemijska bolest srca, toksična oštećenja, oboljenja zapaljenske prirode, infiltrativne bolesti, metabolički poremećaji i genetske abnormalnosti), *b) stanja abnormalnog punjenja* (hipertenzija, valvularni i miokardni strukturni defekti, oboljenja perikarda i endokarda) i *c) aritmije* (tahiaritmije i bradiaritmije) (6).

Važno je razjasniti insuficijenciju desnog srca u prisustvu levostrane srčane insuficijencije, pošto je to najčešći scenario, odnosno insuficijencija desnog srca se smatra najčešćim „zajedničkim završnim putem“ srčane insuficijencije levog srca (13).

1.3.2. Etiologija srčane insuficijencije desnog srca

Uzroci desnostrane srčane slabosti mogu biti grubo svrstani u tri grupe: 1. sekundarna kao posledica plućne hipertenzije, 2. posledica patologije desne komore i trikuspidne valvule, 3. posledica bolesti perikarda.

Plućna hipertenzija (PH) je najčešći uzrok desnostrane srčane insuficijencije (Tabela 1). Najčešći razlog plućne hipertenzije je levostrana srčana insuficijencija. Srčana insuficijencija levog srca, bilo da se javlja kao posledica smanjene sistolne funkcije LK (EF LK < 40%) (HF_rEF engl. *Heart failure with reduced ejection fraction*), srčane insuficijencije sa EF srednjeg opsega (EF LK 40-49%) (HF_{mr}EF engl. *Heart failure with mid-range ejection fraction*) ili kao posledica srčane slabosti sa očuvanom

sistolnom funkcijom LK (EF LK \geq 50%) (HFpEF engl. *Heart failure with preserved ejection fraction*) (6) ili kao posledica teškog mitralnog valvularnog oštećenja, rezultira plućnom hipertenzijom i ukoliko se ne tretira i ne leči slabost leve komore, vodi desnostranoj srčanoj slabosti. Ovaj tip plućne hipertenzije spada u plućnu hipertenziju tip 2, prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) i spada u postkapilarne plućne hipertenzije, jer je povezana sa visokim okluzivnim pritiskom u plućnoj arteriji (PCWP engl. *Pulmonary capillary wedge pressure*) (14).

Tabela 1. Klasifikacija plućne hipertenzije (SZO, engl. WHO)

1. Plućna arterijska hipertenzija (PAH)
<ul style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopatska 1.2 Nasledna 1.3 Uzrokovana lekovima i toksinima 1.4 Povezana sa: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1. Bolestima vezivnog tkiva 1.4.2. HIV infekcijom 1.4.3. Portnom hipertenzijom 1.4.4. Kongenitalnim sistemsko-pulmonalnim šantom 1.4.5. Šistozomijazom
2. Sekundarna plućna hipertenzija, kao posledica oboljenja levog srca
<ul style="list-style-type: none"> 2.1. Sistolna disfunkcija leve komore 2.2. Dijastolna disfunkcija leve komore 2.3. Levostrano valvularno oboljenje
3. Plućna hipertenzija povezana sa plućnim oboljenjem i/ili hipoksemijom
<ul style="list-style-type: none"> 3.1. Hronična opstruktivna bolest pluća 3.2. Intersticijalna bolest pluća 3.3. Poremećaj disanja u snu 3.4. Poremećaji vezani za alveolarnu hipoventilaciju 3.5. Hronična izloženost velikim visinama 3.6. Razvojni poremećaji
4. Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija (engl. chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH))

5. Razno:

- 5.1. Hematološka oboljenja (hronična hemolitička anemija, anemija srpastih ćelija, talasemija, mijeloproliferativni poremećaji, postsplenektomija)
- 5.2. Sistemske bolesti (npr. sarkoidoza)
- 5.3. Metabolički poremećaji (bolesti štitaste žlezde, poremećaji deponovanja glikogena itd.)
- 5.4. Drugo (npr. hronična bubrežna insuficijencija, fibrozirajući medijastinitis)

Tipovi plućne hipertenzije 1, 3, 4 i najviše 5, prema SZO klasifikaciji su prekapilarne plućne hipertenzije; svi se karakterišu niskim ili normalnim okluzivnim pritiskom u plućnoj arteriji (14).

Drugi po redu najčešći uzrok plućne hipertenzije je posledica plućnih bolesti, a najčešći uzrok plućnih bolesti je opstruktivna bolest pluća, praćena fibrozom pluća. Plućne bolesti uzrokuju plućnu hipertenziju preko hipoksije koja uzrokuje policitemiju, vazokonstrukciju i vaskularno remodelovanje, uz dodatno oštećenje plućnog parenhima s gubitkom vaskularnog korita(15).

Još jedan značajan uzrok koji se često previdi u kliničkoj praksi jeste poremećaj disanja u spavanju ili opstruktivna *sleep* apneja (OSA). Plućna hipertenzija je prisutna kod 17-53% osoba sa OSA(16).

Poseban tip plućne hipertenzije je posledica akutne plućne embolije i može rezultirati akutnom desnostranom insuficijencijom, kako DK neuspeva da održi protok krvi pored velikog opstruktivnog embolusa. Rekurentne manje plućne embolije mogu rezultirati hroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom (CTEPH). Ovde embolusi ne rezolviraju u potpunosti, ali delimično rekanalizuju i endotelizuju, što rezultira opstrukcijom plućne arterije(17).

Sve urođene srčane mane s povećanim plućnim protokom, uglavnom sa levo-desnim šantom, mogu dovesti do plućne hipertenzije. Razvoj plućne hipertenzije zavisi od dužine izloženosti i njegove veličine, npr.ventrikularni septalni defekt i perzistentni ductus arteriosus (post-trikuspidni defekti) tendiraju ka razvoju plućne hipertenzije

ranije nego kod pacijenata sa atrijalnim septalnim defektom (pre-trikuspidni defekt) (18).

Plućna hipertenzija tip 1 je idiopatska ili posledica bolesti vezivnog tkiva. Idiopatska PAH se javlja najčešće kod žena. Smatra se da je prouzrokovana neravnotežom između vazodilatatornog azot-monoksid (NO) puta i vazokonstriktornog endotelin-1 puta. Odlikuje se povećanim plućnim vaskularnim otporom zbog remodelovanja i okluzije plućnih arteriola (19).

Manje uobičajeno, srčana insuficijencija desne komore može rezultirati direktnom zahvaćenošću miokarda oboljenjem, kao što su miokarditis, kardiomiopatija, ishemija ili aritmije (20).

Akutni infarkt desne komore komplikuje 30 do 50% inferiornog infarkta miokarda i obično je uzrokovan okluzijom proksimalne desne koronarne arterije. U poređenju sa levom komorom, desna komora je otpornija prema ishemiji. Ovo je zbog manje potrebe miokarda za kiseonikom, koronarne perfuzije koja se obavlja tokom celog srčanog ciklusa i dualnog snabdevanja krvlju- leva prednja silazna arterija vaskularizuje prednje dve trećine septuma. Dakle, u većini slučajeva, DK se oporavlja u roku od nekoliko dana. Međutim, tokom inicijalne prezentacije infarkta miokada DK može biti prisutna teška hipotenzija i šok (18).

Trikuspidna valvula je zahvaćena u reumatskim bolestima srca, u infektivnom endokarditisu kod intravenskih zavisnika ili traumom uzrokovanom elektrodom pacemakera tokom implantacije ili izvlačenja iste. Ebsteinova anomalija je često prisutna kod desnostrane srčane slabosti kod dece ili u mlađem adultnom periodu (18).

Postepeno nakupljanje tečnosti u perikardnoj kesi može vršiti kompresiju na tanki zid DK i sprečiti njeno punjenje i prezentovati se kao desnostrana srčana slabost. Konstriktivni perikarditis je jedna od ovih dijagnoza koja se lako može prevideti, uzrokovano fibrozom i kalcifikacijom perikarda koji ograničava dijastolno punjenje komora. Najčešći uzrok ranije je bila prethodna infekcija tuberkuloze, ali danas je uglavnom posledica radioterapije grudnog koša ili ranija kardiohirurška intervencija (21).

1.4. Patogeneza

Slabost desnog srca je kompleksan klinički sindrom koji može biti rezultat strukturalnih i/ili funkcionalnih kardiovaskularnih poremećaja koji remete sposobnost desne komore (DK) da se puni ili da izbacuje krv (22).

U prošlosti, fiziološki značaj DK je bio potcenjen. O desnoj komori se često govorilo kao o „zanemarivanoj” ili „zaboravljenoj” komori srca i tretirana je kao manje važan član kontraktilnog aparata srca. Smatralo se da je funkcija desne komore uglavnom pasivno sprovođenje krvi, a da je njena kontraktilna sposobnost hemodinamski manje značajna u odnosu na levo srce, prevashodno zbog toga što pumpa krv samo ka jednom organu - plućima (22). Međutim, danas se zna da je cirkulatorni sistem zatvoren sistem i da su obe komore međusobno zavisne, kontrahujući se zajedno kao jedan kompleksni sistem, kako u fiziološkim uslovima, tako i u kardiovaskularnim oboljenjima, te da insuficijencija jedne komore nepovoljno utiče na funkciju druge komore (4,5). Nedavna istraživanja su pokazala da desna komora igra značajnu ulogu u mortalitetu i morbiditetu kod pacijenata sa kongestivnom srčanom slabošću, aritmijama, ishemijskim bolestima srca, iznenadnoj srčanoj smrti, pulmonalnoj hipertenziji (23, 24, 25).

1.4.1. Anatomske i fiziološke karakteristike desne komore

Zbog kompleksne strukture i specifične kontrakcije desne komore, koja se razlikuje od strukture i kontrakcije leve komore, desno srce se ne može u potpunosti evaluirati na isti način kao i levo srce (26). Desna komora ima kompleksnu geometrijsku strukturu, u različitim ravnima preseka ima različite oblike, u frontalnoj ravni je trouglastog oblika, a u transverzalnoj ravni polumesečastog oblika, što onemogućava jednostavnu rekonstrukciju geometrijskog modela desne komore, a samim tim i evaluaciju iste. Desna komora se sastoji iz tri anatomske celine: ulazni trakt sa trikuspidnom valvulom, trabekularni apikalni deo i izlazni trakt desne komore (27).

Specifična kontrakcija desne komore koja se razlikuje od kontrakcije leve komore, posledica je drugačije orijentisanosti miocita u zidu desne komore, koji su orijentisani uglavnom longitudinalno u subendokardnom sloju, a cirkumferentno u

subepikardnom sloju, tako da je kontrakcija desne komore uglavnom longitudinalna, i to tako da se propagira od vrha ka bazi desne komore (28).

Desna komora se kontrahuje na tri načina: unutrašnjim pokretima slobodnog zida desne komore, skraćivanjem longitudinalnih vlakana od apeksa ka bazi srca i trakcijom („vučom“) tokom kontrakcije leve komore. Kontrakcija longitudinalnih vlakana najviše doprinosi sistolnoj performansi desne komore, dok trakcija („vuča“) leve komore doprinosi oko 20-40% udarnom volumenu desne komore (29).

Desna komora izbací skoro isti udarni volumen kao i leva komora, iako je slobodni zid DK mnogo tanji, svega 3-5mm (30), a masa čak četiri puta manja od mase leve komore (31), zbog mnogo manjeg otpora u plućnom vaskularnom koritu. Upravo zbog manjeg otpora u plućnoj cirkulaciji, desna komora nastavlja izbacivanje krvi i tokom rane faze sistole, tako da izovolumetrijska relaksacija desne komore kratko traje.

Postoji značajna ventrikularna međuzavisnost desne i leve komore, odnosno za funkciju desne komore je bitna funkcija leve komore i njihova međusobna interakcija (32). Komponente te komorske međuzavisnosti su intraventrikularni septum (IVS) koji je zajednički za obe komore, insercija prednjih i zadnjih krajeva slobodnog zida DK u IVS, zajednička okružujuća mišićna vlakna i perikard. Procenjuje se da otprilike trećina pritiska koji se stvara u desnoj komori nastaje zahvaljujući kontrakciji leve komore (33).

Akutna dilatacija desne komore, kao na primer kod infarkta miokarda desne komore ili masivne plućne embolije, dovodi do pomeranja septuma (IVS) ka levoj strani srca. Ovo pomeranje IVS ka levoj strani, ometa dijastolno punjenje, kao i kontraktilnost LK. Ograničavajući učinak perikarda dolazi do izražaja u dijastoli, kada proširena desna komora ograničava punjenje leve komore (33).

Desna komora ne može da podnese opterećenje pritiskom na isti način kao opterećenje volumenom, koje mnogo bolje toleriše tako što menja svoju geometriju, ali ne i kontraktilnu sposobnost (34), tako da volumno opterećenje DK može dugo trajati, čak i godinama. Međutim, da bi održala udarni volumen u trenutku akutnog povećanja plućnog pritiska, npr. kod pacijenata sa masivnom plućnom embolijom, DK povećava snagu svoje kontrakcije. Nemogućnost da se adaptira akutno, rezultira brзом dilatacijom i disfunkcijom DK, koja se klinički prezentuje kao hipotenzija i kardiogeni

šok. S druge strane, kada se plućni arterijski pritisak (PAP) postepeno povećava, DK se širi Starlingovim zakonom kako bi se očuvao protok u izlaznom traktu. Obično se funkcija DK održava do kasnih stadijuma bolesti. Na kraju, javlja se slabost DK, koja menja svoj oblik, postaje sferičnija, javlja se trikuspidna regurgitacija koja još više doprinosi slabosti desnog srca i taj spiralni proces se završava kongestijom venskog sistema (34).

Neki od mehanizama koji objašnjavaju pojavu slabosti desnog srca koja prati srčanu slabost levog srca su: 1) i levo i desno srce može biti pogođeno istom patologijom, bilo da se radi o ishemiji, naslednoj kardiomiopatiji ili miokarditisu; 2) razvoj plućne hipertenzije kod insuficijencije levog srca povećava naknadno opterećenje (*afterload*) protiv kojeg DK mora da se kontrahuje (pumpa); 3) teška levostrana srčana insuficijencija može rezultirati smanjenjem koronarne perfuzije desne komore; 4) dilatacija LK može narušiti dijasolnu funkciju DK povećanjem perikardnog ograničenja. Danas zahvaljujući adekvatnoj i savremenijoj medikamentoznoj terapiji, najčešće pacijenti sa levostranom srčanom insuficijencijom prežive dovoljno dugo da razviju plućnu hipertenziju i konačno na kraju razviju srčanu insuficijenciju desnog srca. To je razlog zašto se insuficijencija desnog srca smatra najčešćim „zajedničkim završnim putem“ srčane insuficijencije levog srca (13).

1.4.2. Anatomske i fiziološke karakteristike desne pretkomore

Postoji veoma mali broj studija koji su istraživale morfologiju i funkciju desne pretkomore (DP). Nedavne studije su pokazale da volumen i/ili funkcija DP su značajni prediktori morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, koronarnom bolešću srca, plućnom embolijom ili sa Eisenmengerovim sindromom (35-38).

Međutim, još uvek nedostaju velike prospektivne studije o uticaju funkcije DP. Razvojem interventne kardiologije, naročito aritmologije, povećalo se interesovanje za anatomiju desne pretkomore zbog toga što kompleksne elektrofiziološke procedure koje uključuju upotrebu novih uređaja (kao što su okluderi, transkateterne valvule itd.) takođe zahtevaju odlično poznavanje anatomije DP (39,40).

1.4.2.1. Anatomija desne pretkomore

Iako je glavna anatomska karakteristika DP njena velika aurikula, koja je pozicionirana napred, njena najvažnija klinička anatomska karakteristika je *crista terminalis*, koji je jedan od najčešćih izvora fokalnih aritmija iz DP (41).

Crista terminalis je snop mišića koji polazi od anteromedijalnog zida desne pretkomore, prolazi ispred gornje šuplje vene i spušta se do donje šuplje vene (39), određujući granicu između glatkog zida vena i grubog zida aurikule. Neuniformni raspored tih miokardnih vlakana verovatno je razlog njihove aritmogenosti (41,42). Miociti u terminalnoj cristi uglavnom su poravnati duž uzdužne ose mišićnog snopa, sa druge strane, miofibrili u interkavalnom području, izvan criste terminalis, poravnati su koso. Ova iznenadna promena orijentacije miocita predstavlja značajni supstrat za atrijalnu aritmiju (41,43).

Kavo-trikuspidni istmus (suženje) je endokardijalno područje ograničeno sa prednje strane povezanošću septalnih i lateralnih trikuspidnih kuspisa anulusom, posteriorno ograničen rubom donje šuplje vene i Eustahijeve valvule, lateralno cristom terminalis i medijalno otvorom koronarnog sinusa (39). Zbog svoje niske provodljivosti, kavo-trikuspidni istmus (suženje) je kritični element makro-povratnog kruga kod aritmija. Terapijska ablacijska linija obično sledi donju granicu istog.

Ostijum (ušće) donje šuplje vene je pokriven Eustahijevom valvulom, koja ponekad deluje kao velika fenestrirana Chiari-ova mreža u koju mogu da se upetljaju kateteri pri elektrofiziološkim intervencijama, koji ulaze u DP iz donje šuplje vene (44, 45).

Poznavanje anatomije koronarnog sinusa je neophodno pri ugradnji uređaja za kardijalnu resinhronizacijsku terapiju. Normalno, koronarni sinus je široki venski kanal koji prolazi u blizini atrioventrikularnog žleba, uz donji zid leve pretkomore, češće nego unutar samog atrioventrikularnog žleba (39).

Kada se ablacija izvodi u koronarnom sinusu, udaljenost između koronarnog sinusa i cirkumfleksne arterije i njenih bočnih grana je važna zbog rizika od akutne okluzije ove arterije (46). Ostijum (ušće) koronarnog sinusa otvara se u DP između ostijuma donje šuplje vene i trikuspidnog anulusa.

1.4.2.2. Funkcija i mehanika desne pretkomore

DP ima jedinstvene morfološke i fiziološke karakteristike, po kojima se razlikuje od drugih srčanih šupljina. Specifična je i po fazičnoj mehanici: 1. faza rezervoara, 2. faza sprovođenja, 3. kontraktilna faza (47). Naime, DP ima tri glavne funkcije u punjenju DK: 1. funkcija rezervoara za sistemsko vensko vraćanje, kada je trikuspidni zalistak zatvoren, 2. pasivna funkcija sprovođenja u ranoj dijastoli i 3. funkcija „pumpe“ tokom atrijalne kontrakcije u kasnoj dijastoli. Različite varijable dobijene pomoću 2DE i 3DE koriste se u kliničkim uslovima za procenu funkcije DP tokom različitih delova srčanog ciklusa: (1) volumeni DP i frakcija pražnjenja; i (2) analiza *straina* desne pretkomore (2D-STE).

Funkcija rezervoara DP predstavljena je ukupnim volumenom pražnjenja; funkcija sprovođenja DP predstavljena je pasivnim volumenom pražnjenja DP, i dodatna pumpna funkcija DP procenjuje se aktivnim volumenom pražnjenja DP (48,49).

Veličina i funkcija DP su, kako je dokazano, značajni pokazatelji ranog oštećenja srca, prvenstveno kod bolesnika sa opterećenjem pritiskom i/ili volumenom DK. To uključuje uglavnom bolesnike sa srčanom insuficijencijom, kongenitalnim bolestima srca, plućnom hipertenzijom, koronarnom arterijskom bolešću, aritmijama (posebno atrijalnom fibrilacijom). Funkcija DP menja se dinamički, doprinoseći održavanju srčanog volumena i odlaganju kliničke manifestacije srčane slabosti, što je od velike kliničke važnosti te je i u tom smislu značajna procena strukture i funkcije desne pretkomore.

1.5. Kliničke karakteristike desnostrane srčane insuficijencije

Simptomi desnostrane srčane insuficijencije (2) uglavnom su posledica sistemske kongestije vena i/ili niskog minutnog volumena. Ovo uključuje izraženu dispneju, zamor, vrtoglavicu, otok zglobova, osećaj punoće u epigastrijumu i nelagodnost ili bol u desnom delu gornjeg abdomena.

Znaci slabosti desnog srca (2): povišeni jugularni venski puls (JVP), levo parasternalno podizanje, naglašeni drugi pulmonalni ton, desni ventrikularni galop, obično pansistolni šum nad trikuspidnim ušćem koji se pojačava u inspirijumu, a ponekad se može čuti i dijastolni šum plućne insuficijencije; uvećana jetra, osetljiva na palpaciju, često prisutni ascites, kao i edemi potkolenica.

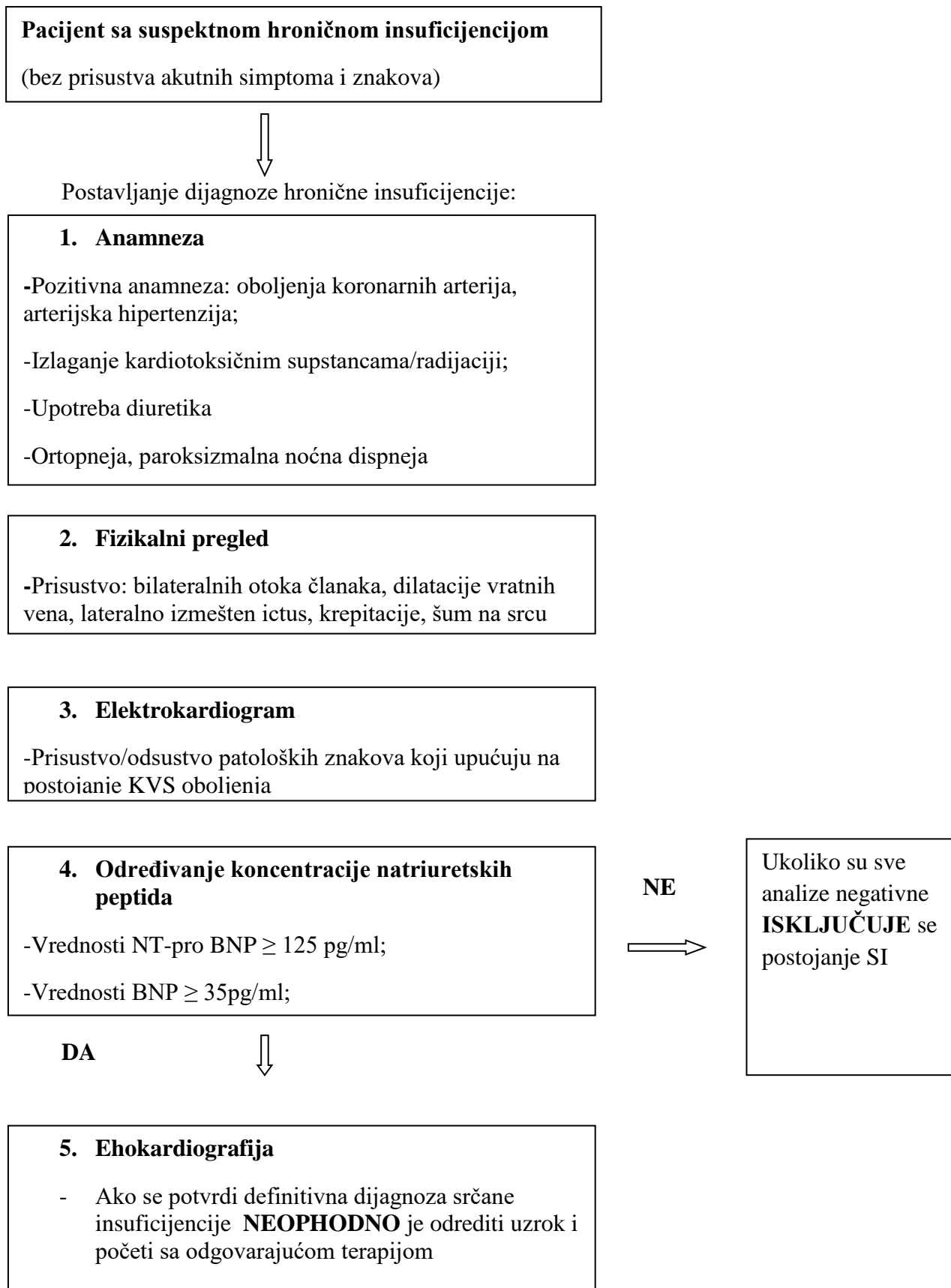
Vredi naglasiti važnost povišenog jugularnog venskog pritiska JVP-a kao kliničkog znaka. To je specifičan znak desnostrane srčane insuficijencije i odražava povišen pritisak u desnoj pretkomori. Dobro korelira sa povišenim pritiskom punjenja levog srca u insuficijenciji LK. Povišeni JVP je prognostički marker. Naime, SOLVD studija je pokazala je da je povišen JVP u korelaciji sa mortalitetom i rizikom od hospitalizacije čiji je uzrok srčana insuficijencija LK (50). Kusmaulov znak, koji predstavlja povećanje JVP-a pri inspirijumu, može pomoći u ukazivanju na uzrok desnostrane srčane slabosti. On je uzrokovan oštećenjem dijastolne komplijanse DK sa povećanim venskim povratkom, što se viđa u konstriktivnom perikarditisu i infarktu DK.

1.6. Postavljanje dijagnoze

Manifestnu srčanu insuficijenciju nije teško dijagnostikovati, ako se obrati pažnja na kliničke znake bolesti. Međutim, etiologija desnostrane srčane slabosti ponekad se može teško utvrditi. S jedne strane, ako postoji duga istorija postojanja ishemijske kardiomiopatije ili hronične opstruktivne bolesti pluća, obično istorija bolesti uz jednostavno dijagnostičko ispitivanje relativno lako mogu odrediti dijagnozu. Međutim, otkrivanje dijagnoze drugih manje uobičajenih uzroka kao što su PAH, CTEPH ili konstriktivni perikarditis mogu biti izazov.

Evropsko udruženje kardiologa 2016. godine je predložilo algoritam za postavljanje dijagnoze hronične srčane insuficijencije koji je prikazan na slici 1. (6).

Slika 1. Algoritam za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije



1.6.1. Anamneza

Uzimanje detaljne anamneze je veoma važno. Potrebno je raspitati se o prisutnosti bolesti koronarnih arterija, emfizema/hroničnog opstruktivnog bronhitisa, istorije postojanja duboke venske tromboze, ponavljanih spontanih pobačaja, autoimunih bolesti, posebno skleroderme i sistemskog eritematoznog lupusa (SLE) i infekcija, npr. HIV-a, tuberkuloze i šistozomijaze. Porodična istorija o postojanju PAH može biti prisutna, jer neki slučajevi PAH mogu imati porodičnu pojavu.

1.6.2. Fizikalni pregled

Povišeni jugularni venski puls (JVP), naglašeni drugi pulmonalni ton, desni ventrikularni galop, pansistolni šum nad trikuspidnim ušćem koji se pojačava u inspirijumu, dijastolni šum plućne insuficijencije; uvećana, osetljiva na palpaciju jetra, ascites i edemi potkolenica.

1.6.3. Elektrokardiogram (EKG)

Kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom EKG pokazuje znake hipertrofije DK, u smislu postojanja desne devijacije osovine, dominantnog R u V1 i dominantnog S u V5 ili V6 odvodima, kao i P pulmonale. ST elevacija u V3R i V4R desnim odvodima ukazuje na infarkt DK, i to u prisustvu u 50% slučajeva inferiornog IM.

1.6.4. Biohumoralni markeri

Sistemska venska kongestija pogađa i jetru i bubrege i rezultira poremećajem njihove funkcije. Povišene transaminaze i bilirubin, kao i produženo protrombinsko vreme je zajedničko za desnostranu srčanu slabost i ukazuje na lošu prognozu bolesti (51). Povišeni markeri bubrežne funkcije se često nalaze u ovom stanju.

Nema specifičnih biomarkera za desnostranu srčanu slabost, ali povišene vrednosti natriuretskih peptida *pro-BNP* ≥ 35 pg/ml ili *NT-pro BNP* ≥ 125 pg/ml, su veoma važni u dijagnostici srčane slabosti, jer odražavaju stres i povredu miokarda u različitim scenarijima srčane slabosti. Njihov porast odražava ozbiljnost stanja i ukazuje na lošu prognozu (52, 53).

Kada govorimo o biohumoralnim markerima, porodicu natriuretskih peptida čine tri glavna člana i to su: 1. pretkomorski (engl. *atrial natriuretic peptide (ANP)*),

2. moždani natriuretski peptid (engl. *brain natriuretic peptide (BNP)*) koji se sintetisuje u miokardnim ćelijama, 3. inatriuretski peptid tip-C (CNP) koji se sintetisuje u endotelu. BNP nastaje iz prohormona (proBNP) koji se pre lučenja iz kardiomiocita cepa na neaktivni aminoterminalni fragment proBNP (NT-proBNP) i na biološki aktivan hormon BNP, pri čemu oba peptida cirkulišu u plazmi (54). Nivoi natriuretskih peptida reflektuju stanje dekompenzacije cirkulacije, te u tim stanjima mogu biti višestruko povišeni(55). Dodatno, BNP i NT-proBNP smatraju se nezavisnim prediktorima povišenog enddiastolnog pritiska leve komore (56).

Krüger i saradnici su (57) pokazali da je BNP povišen u akutnoj plućnoj emboliji komplikovanoj sa disfunkcijom DK, ali je u referentnom opsegu, kada je funkcija DK očuvana.

1.6.5. Ehokardiografija

Prema predloženom algoritmu u smernicama Evropskog udruženja kardiologa, ehokardiografija dolazi kao poslednja stavka prilikom ispitivanja pacijenata sa suspektom srčanom insuficijencijom (6), (slika 1), ali je od velikog značaja za postavljanje definitivne dijagnoze i određivanje odgovarajuće terapije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (6, 58-62).

1.6.6. Dijagnostički algoritam u desnostranoj srčanoj slabosti.

Koristan radni dijagnostički algoritam u desnostranoj srčanoj slabosti jeste utvrditi prisutnost plućne hipertenzije (PH) ili nekog drugog uzroka, uglavnom primarne miokardne ili perikardne bolesti (14). Ako precizno uzimanje anamneze, sa rendgenskim pregledom grudnog koša, otkrije simptome i znak ove srčane slabosti, a EKG znaci ukazuju na PH ili RHF (insuficijenciju desnog srca *engl.* right heart failure), sledeći je korak sprovođenje transtorakalnog ehokardiografskog pregleda. Ehokardiografski pregled je koristan u proceni sistolne i diastolne funkcije LK i DK i procene valvularne strukture i može potvrditi prisutnost PH. Takođe, ovaj pregled može pokazati da li postoji insuficijencija levog srca. Ako je PH prisutna i nema značajne disfunkcije LK, onda treba nastaviti sa isključivanjem drugih najčešćih bolesti pluća. To uključuje ispitivanje funkcije pluća i kompjuterizovanu tomografiju (CT) grudnog koša visoke rezolucije, kao i noćnu oksimetriju, u cilju isključenja intersticijske bolesti pluća

ili OSA. Ako su prethodno sprovedeni testovi do sada negativni ili nekonkluzivni, tada se sprovodi ventilaciono/perfuziona scintigrafija (V/Q) kao sledeći korak za isključenje CTEPH. Pozitivno V/Q skeniranje zahteva CT plućnu angiografiju za potvrđivanje, dok negativno skeniranje povećava verovatnoću da se radi o PAH tipa 1. Osim toga, potrebna je i kateterizacija desnog srca kao dodatni pregled za otkrivanje bolesti vezivnog tkiva, kao i analize kao što su antifosfolipidna antitela, HIV i test za šistozomijazu ako je od značaja (14). Iako srčana insuficijencija desne komore ne zauzima centralno mesto na polju istraživanja srčane insuficijencije i kliničkih ispitivanja, zapravo može biti i završni put srčane insuficijencije levog srca. Plućna hipertenzija je najčešći uzrok insuficijencije desnog srca. Ostali uzroci su miokarditis DK, genetska kardiomiopatija, ishemija, kao i perikardna bolest. Zbog neobične anatomije DK, procena njene funkcije predstavlja izazov. Međutim, tehničkim napretkom, naročito u ehokardiografiji i magnetnoj rezonanci srca (CMR), doprinelo se kvalitetnijoj i egzaktnijoj proceni funkcije i volumena DK, kao i merenja pritiska plućne arterije. Pažljivo uzimanje anamneze, klinički pregled i ciljana upotreba dodatnih dijagnostičkih analiza mogu razjasniti patologiju koja je u osnovi (14).

1.7. Metode vizualizacije i snimanja srca i srčanih struktura u cilju postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije

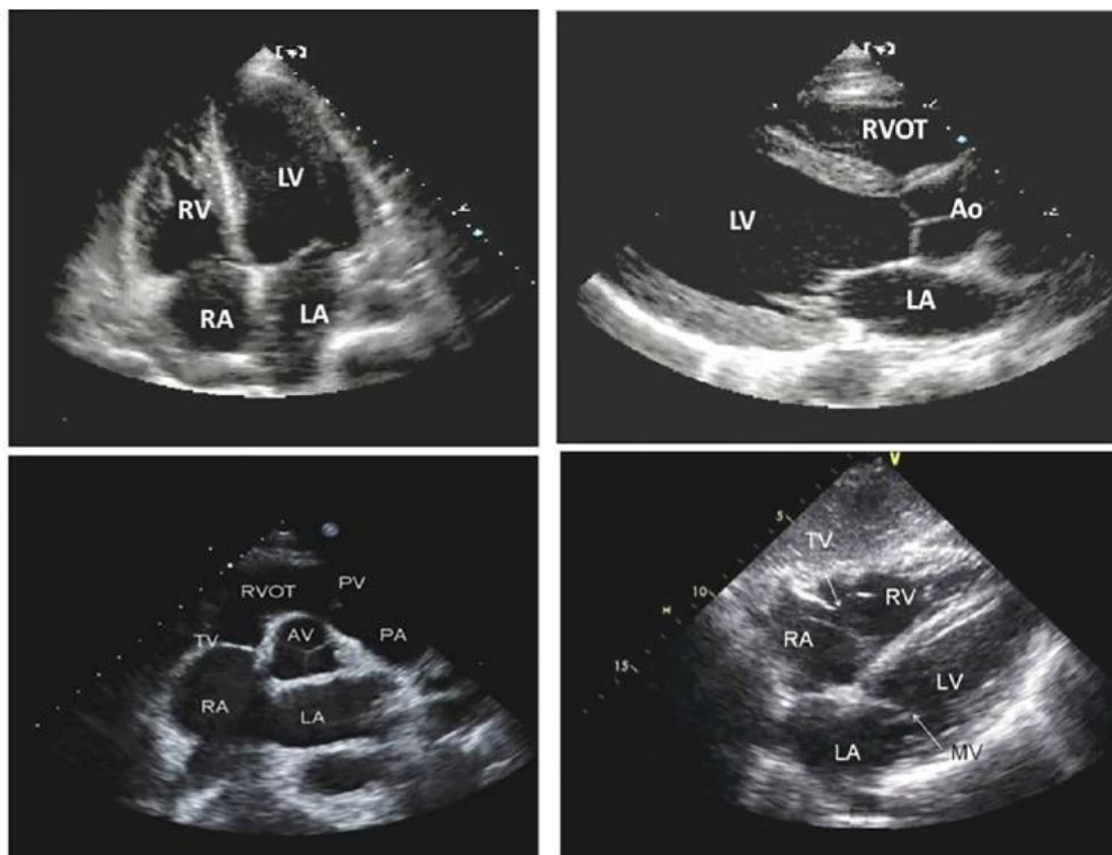
1.7.1. Radiografija srca i pluća

Radiografijom srca i pluća se može uočiti kardiomegalija, odnosno uvećano, miopatsko srce koje je najčešće trouglasto i mlitavo. Svakako, njena primena može da ukaže na postojanje plućne kongestije i edema pluća, tako da može biti od značaja prilikom postavljanja dijagnoze stanja akutne srčane insuficijencije (63,64).

1.7.2. Ehokardiografija desne komore

Različite ehokardiografske tehnike, kao što su M-mode, dvodimenzionalna ehokardiografija (2DE), pulsni Doppler (PWD), tkivni Doppler (DTI), *speckle tracking pregled* (STE) i trodimenzionalna ehokardiografija (3DE), omogućavaju kvalitativna i kvantitativna merenja koja se tiču procene disfunkcije i slabosti DK (65). Kada se ova merenja koriste zajedno sa procenom trikuspidnog protoka i hemodinamskom procenom protokapreko plućne arterije, ti podaci omogućuju bolje razumevanje strukture, funkcije

i patofiziologije desnog srca. Osnovni preseki koji se koriste za procenu desnih srčanih šupljina su apikalni presek 4-šupljine (A4C), parasternalni uzdužni presek (PLAX), parasternalni kratki presek (PSAX) i subkostalni presek. Modifikovani A4C presek omogućava fokusiranu vizualizaciju desne komore (Slika 2).

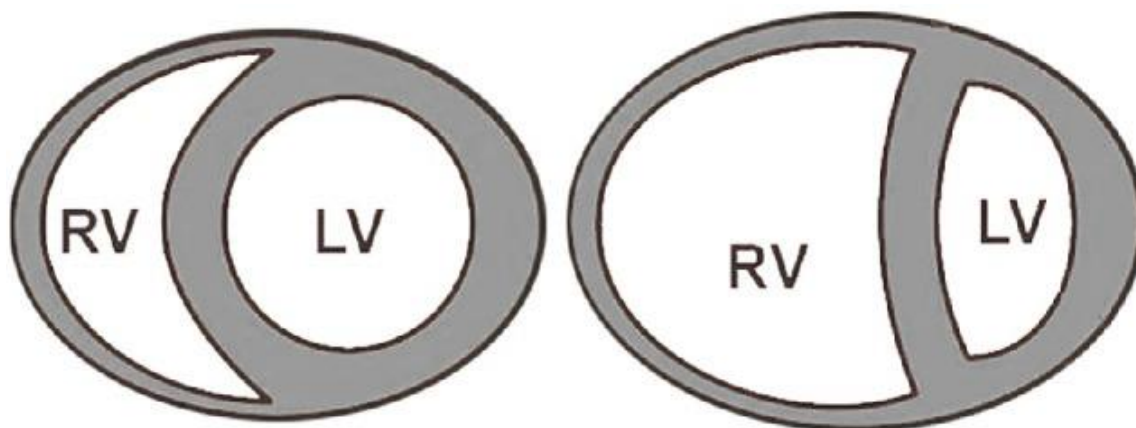


Slika 2. Različiti ehokardiografski preseki iz kojih je moguća procena srčanih struktura desnog srca

Standardna 2D ehokardiografija kao neinvazivna, dostupna i metoda koja se relativno brzo i lako izvodi, postala je rutinska metoda u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Međutim, pokazano je da postoje značajna ograničenja koja se javljaju prilikom njene primene; kao i da kvalitet dobijenog ultrazvučnog prikaza i iskustvo operatera presudno utiču na dobijene vrednosti merenja ispitivanih parametara. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, vrlo se često srećemo sa kvalitativnom procenom strukture i funkcije desnog srca i uglavnom je bazirana na vizuelnoj evaluaciji (vizuelna procena *engl.* "eye-ball" procena). Vizuelna procena omogućava jednostavnu i brzu procenu DK, međutim zahteva dodatnu evaluaciju, jer ovaj jednostavni pristup može biti nedovoljan i/ili

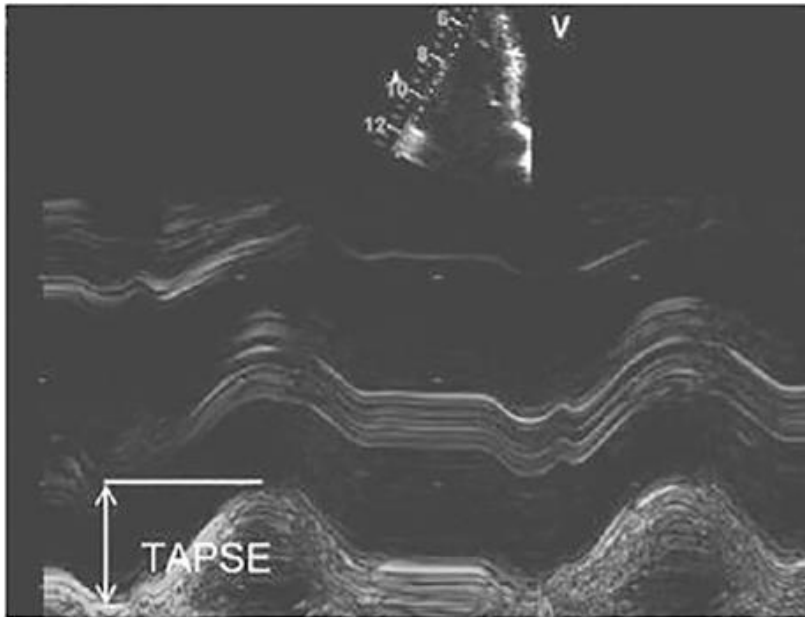
netačan, tako da je potreban i kvantitativan i kvalitativan pristup proceni desnog srca, naročito kada je u pitanju procena funkcije DK (66,67). 2D ehokardiografija, i pored brojnih ograničenja u njenoj proceni, kao što su položaj DK neposredno iza sternuma, tanak spoljašnji zid, složena geometrijska i trabekulirana struktura, kao i specifična kontrakcija, može da omogući brzu procenu veličine i oblika DK.

Postoje neke specifičnosti na koje treba obratiti pažnju prilikom procene veličine i strukture desnog srca. Bazalni dijametri DK i LK, kao i gubitak sfericiteta LK na poprečnom parasternalnom preseku (tzv. D-oblik LK) (68), uzima se kao pokazatelj postojanja povišenog plućnog arterijskog pritiska (PAP) (Slika 3).



Slika 3. *Levo:* normalan srpasti izgled desne komore. *Desno:* dilatirana desna komora sa D-oblikom leve komore usled zaravnjenja interventrikularnog septuma

Zbog geometrije DK kao i kompleksnog 3D oblika, procena funkcije DK je veliki izazov. Trikuspidno anularno sistolno pomeranje (TAPSE) je brz i reproducibilni parametar, koji se koristi kao surogat funkcije longitudinalnih vlakana (slika 4). On meri učinak istežanja apeksa (vrha) na trikuspidni annulus, longitudinalni pomak od 17mm i manje ukazuje na sniženu funkciju DK i lošiju prognozu (69).



Slika 4. TAPSE izmeren na lateralnoj ivici trikuspidnog anulusa M- modom

Procena plućne hipertenzije sastavni je deo procene pacijenata sa sumnjom na disfunkciju DK. PASP se može proceniti neinvazivno, u odsutnosti plućne stenoze merenjem brzine trikuspidne regurgitacije i primenom pojednostavljene Bernoulliove jednačine + JVP. Kod simptomatskih bolesnika, maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije $> 2,8$ m/s ukazuje na prisutnost značajne plućne hipertenzije.

Posebnu pažnju treba posvetiti dijametru donje šuplje vene (IVC) i distenzibilnosti u odnosu na disanje pri pregledu iz subkostalnog preseka. Povećani dijametar IVC > 21 mm sa smanjenim inspiratornim kolapsom ukazuje na prisutnost plućne hipertenzije i označava povišen pritisak u desnoj pretkomori (70).

Pregled plućne arterije (PA) i njenog protoka može uputiti na plućnu hipertenziju (PH). Kako se povećava pritisak u DK, maksimalna sistolna brzina će se pojaviti ranije u sistoli, što rezultira trouglastim oblikom plućnog protoka umesto normalnog kupolastog oblika. Prema tome, vrednost manje od 100 ms vremena ubrzanja (acceleration time) PA smatra se indikativnom za postojanje plućne hipertenzije. Takođe, proširena PA > 25 mm, naročito ako je povezana s ranom

dijastolnom plućnom regurgitacijom $V_{max} > 2,2$ m/s, još je jedna ehokardiografska karakteristika (70).

1.7.2.1. 2DE Speckle tracking (STE) desne komore

Strain predstavlja meru deformacije ili naprezanja segmenata miokarda i definisan je kao razlika između dostignute dužine i početne dužine miokarda podeljeno sa početnom dužinom, odnosno promenom dužine mišića tokom miokardne kontrakcije i relaksacije izraženo u procentima. Analogan je ejectionnoj frakciji (ako je predstavimo kao promenu volumena u odnosu na početni volumen) s prednošću da su uključene prostorne i vremenske odrednice. *Strain rate* ili naprezanje miokarda u jedinici vremenaje zapravo stopa promene dužine miokarda u odnosu na početnu dužinu koja se bazira na razlici u brzini između dva uzorka određenoj speckle tracking ehokardiografijom i podeljenoj sa distancom između njih (71,72).

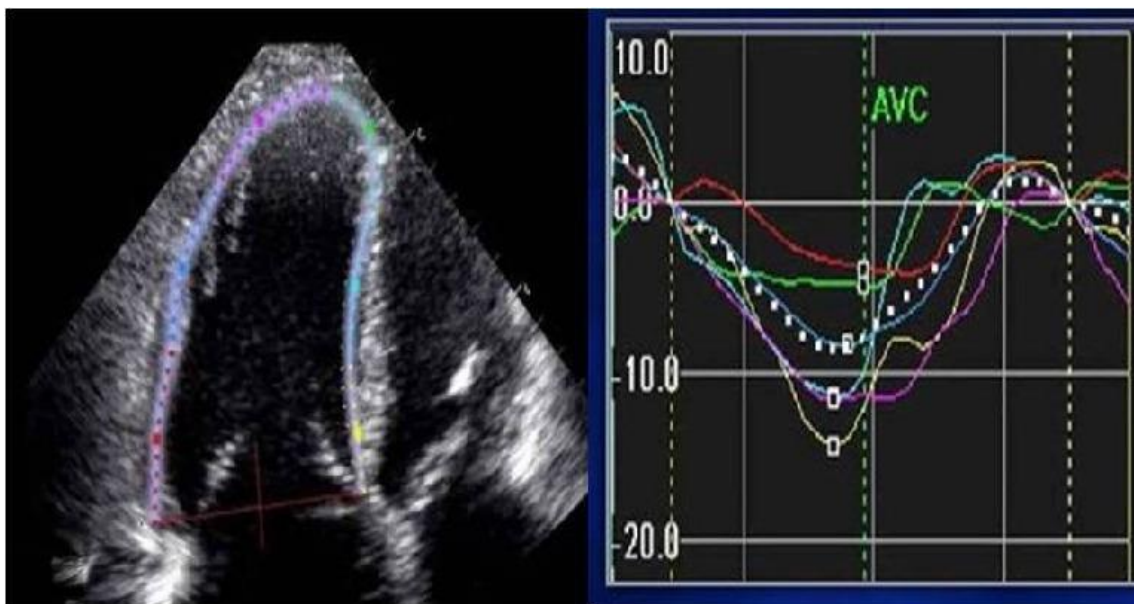
$$\varepsilon = \Delta L/L_0 = (L_1 - L_0)/L_0 = (V_a \cdot t - V_b \cdot t)/L_0 = (V_a - V_b) \cdot t/L_0$$

L_0 - početna dužina, L_1 -dostignuta dužina, ΔL - promena dužine, $V_a - V_b$ - trenutna promena brzine u tačkama a i b, dok je t vremenski interval.

Veličina deformacije (pozitivan ili negativan *strain*) se izražava u procentima (%). Pozitivne vrednosti *strain*-a predstavljaju zadebljanje, a negativne vrednosti skraćenje određenog segmenta miokarda u odnosu na njegovu početnu dužinu. Tokom kontrakcije miokarda istovremeno dolazi do skraćenja i zadebljanja njegovog zida. Merna jedinica *strain rate*-a su sekunde na -1 (ili: s^{-1}), zato što je brzina merena u centimetrima po sekundi (cm/s) podeljena sa distancom izraženom u centimetrima. *Strain rate* je stopa trenutne promene *strain*-a izračunata kao razlika između dve brzine normalizovana udaljenošću (d) između njih. Stoga je *strain* suma trenutnih *strain rate* vrednosti u toku vremenskog intervala deformacije (71,72).

Globalni longitudinalni *strain* (GLS) je najprikladniji i najkorisniji parametar za procenu DK od strane STE (73). STE prevazilazi većinu ograničenja koja su svojstvena konvencionalnoj ehokardiografiji, s obzirom da je nezavisna metoda od ugla preseka i opterećenja, što omogućuje preciznu kvantifikaciju regionalne i globalne funkcije miokarda (74). Tehnički, sistolni longitudinalni *strain* i *strain rate* DK procenjuju se iz A4C preseka pomoću STE, što omogućuje praćenje u stvarnom vremenu pokreta

miokarda *frame-po-frame*. Kako bi se dobile vrednosti 2D straina, pomeranje tzv. „mrljica“ *engl. 'speckles'* međusobno se upoređuje tokom celog srčanog ciklusa. Klasično, miokard DK je podeljen u šest segmenata, lateralni zid i septum DK, svaki od njih se deli na bazalne, srednje i apikalne segmente. Generišu se vrednosti regionalnog straina i strain rate-a, a GLS cele DK izvodi se i izražava kao srednja vrednost \pm standardna devijacija (73), Slika 5.



Slika 5. STE prikaz slike krive deformacije DK podeljene u šest segmenata

Zbog nedostatka dovoljno podataka, u poslednjim smernicama nije utvrđen referentni opseg (75). Međutim, Kannan i saradnici su pokazali da $GLS > 25\%$ dozvoljava predviđanje $EF\ DK > 50\%$ sa senzitivnošću od 81% (76).

STE je naročito koristan za dijagnozu različitih srčanih oboljenja desnog srca, kao što je srčana insuficijencija desnog srca, plućna hipertenzija, aritmogena displazija DK i urođene srčane mane (76).

Guendouz i saradnici su pokazali da apsolutna vrednost GLS ispod 21% kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom identifikuje pacijente sa visokim rizikom od neželjenih kardioloških događaja (77).

Slično tome, u istraživanjima Motoji i saradnika i Fukuda i saradnika, kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH), $GLS < 19,4\%$ omogućava

identifikaciju pacijenata sa visokim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja (78,79).

1.7.2.2. Ehokardiografska procena desne pretkomore

1.7.2.2.1. Kvantifikacija veličine desne pretkomore

Procena veličine desne pretkomore (DP) procenjuje se merenjem dijametara DP iz apikalnog preseka 4CH. Manji, poprečni dijametar se meri od lateralne ivice DP do interatrijalnog septuma, a veći, uzdužni dijametar meri se od dna DP do trikuspidnog anulusa. Gornja granica referentnih vrednosti su 4,4 cm i 5,3 cm. Kvantifikacija DP procenjuje se i merenjem areje (površine) DP, tako da je gornja granica referentnih vrednosti za areju DP 18cm^2 , merena 2DE u end-sistoli/na kraju sistole, (75) i referentne vrednosti indeksiranog volumena DP je $25 \pm 7 \text{ mL/m}^2$ kod muškaraca i $21 \pm 6 \text{ mL/m}^2$ kod žena (67).

Potrebno je napomenuti, da veličina DP korelira sa kliničkim ishodom kod pacijenata sa PAH (80), pritisak u DP se procenjuje merenjem dijametra donje šuplje vene iz subkostalnog preseka i normalan dijametar se meri na kraju ekspirijuma između 1,5cm i 2,1cm (75).

Dijametar donje šuplje vene od 2,1 cm koji kolabira više od 50% sa inspirijumom ukazuje na normalan pritisak u desnoj pretkomori (opseg 0–5 mmHg), a dijametar 2,1 cm koji kolabira manje od 50% sa inspirijumom ukazuje na povišen pritisak u DP ($\sim 15 \text{ mmHg}$), u slučaju da dijametar i kolapsibilnost ne odgovaraju ovim profilima, uzima se srednja vrednost od 8 mmHg (75,81).

1.7.2.2.2. Procena funkcije i mehanike desne pretkomore

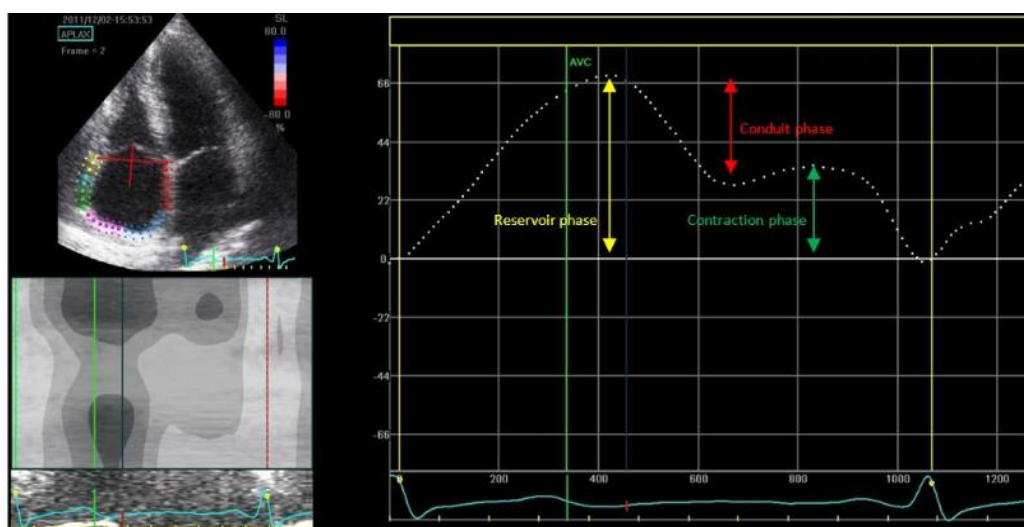
DP ima tri glavne funkcije u punjenju DK: 1. funkcija rezervoara za sistemsko vensko vraćanje krvi kada je trikuspidni zalistak zatvoren, 2. pasivna funkcija sprovođenja u ranoj dijastoli i 3. pumpna funkcija tokom atrijalne kontrakcije u kasnoj dijastoli. Različite varijable dobijene pomoću 2DE i 3DE koriste se u kliničkim uslovima za procenu funkcije DP tokom različitih delova srčanog ciklusa: (1) volumeni DP i frakcija pražnjenja i (2) analiza straina desne pretkomore.

2DSTE je novi, brži, ugao-nezavisni metod, koji nije baziran na Doppler merenjima, bolje prostorne rezolucije i odnosa signal-šum, te predstavlja objektivni način kvantifikovanja miokardne deformacije. Ovo je posebno važno kada se uzme u obzir jednostavnost izvođenja dvodimenzionalne analize strain-a u poređenju sa vremenom i komplikovanom procenom svih vrsta volumena, volumena pražnjenja i frakcije DP. Međutim, trebalo bi imati na umu i nedostatke dvodimenzionalne STE analize, koji uključuju nisku vremensku rezoluciju, zavisnost od kvaliteta slike i ograničena doslednost merenja kod bolesnika sa tahikardijom i aritmijom (82).

Na osnovu standardnih dvodimenzionalnih podataka moguće je proceniti deformaciju DP u svakoj fazi srčanog ciklusa.

Njena uloga u proceni deformacije DP još uvek nije dovoljno validirana. Iako je 2DE u širokoj upotrebi, mali broj studija se bavio normalnim vrednostima dimenzija i deformacije DP. Padeletti i saradnici (83) su pokazali da je normalna vrednost (83) globalnog strain-a desne pretkomore (kao parametra funkcije rezervoara) bila $49 \pm 13\%$, dok je za strain DP tokom kasne diastole (mera pumpne funkcije) normalna vrednost bila $18 \pm 6,38 \%$ (83).

Isti autori su pokazali da snižena 2D deformacija DP može da bude rani marker oštećenja funkcije DP u bolestima koje se reperkutuju na funkciju desnog srca, kao što su hronična opstruktivna bolest pluća i plućna hipertenzija.



Slika 6. Normalna kriva strain-a desne pretkomore

1.7.3. 3DE procena desne komore

Razvojem savremenih 2D i 3D ehokardiografskih metoda ukazala se mogućnost za kompletniji uvid u kvantitativnu deskripciju miokardne funkcije, procenu mehanike odnosno deformacije srčanih struktura. 2DE procena anatomije desne komore i njena ograničenja, zbog specifične morfologije i funkcije DK, mogu se prevazići 3DE akvizicijom, koja omogućava kompletnu procenu geometrije, volumena i EF DK (Slika 7,8) prikazujući površinu desne komore u celosti, uključujući ulazni trakt, vrh i izlazni trakt DK (84-86).

1.7.3.1. Prikupljanje podataka

Postoji više metoda i softverskih paketa koji se koriste za evaluaciju desne komore. 3D podaci se dobijaju iz „full-volume” seta podataka iz apikalnog preseka 4 šupljine tako da uključuje celu desnu komoru. 3DE set podaci se tipično čuvaju digitalno i kasnije analiziraju „offline“ (naknadnom obradom podataka *engl.* „postprocessing“). Trenutno komercijalno dostupni softverski paketi za analizu desne komore prikazuju 2D preseke ravni desne komore: sagitalni, 4 šupljine i koronalni presek dobijeni iz full-volume 3D seta podataka (87,88).

3DE omogućava bolju anatomsku definiciju DK u poređenju sa 2DE, uključujući bazu, vrh i izlazni trakt DK. Procena DK sa 3DE je izvodljiva tokom rutinske standardne ehokardiografije (87,88).

Van der Zwaan i saradnici su pokazali da je trajanje analize DK (akvizicija i offline rekonstrukcija), koristeći 3DE, razumno kratko uz zadovoljavajući kvalitet slike (87).

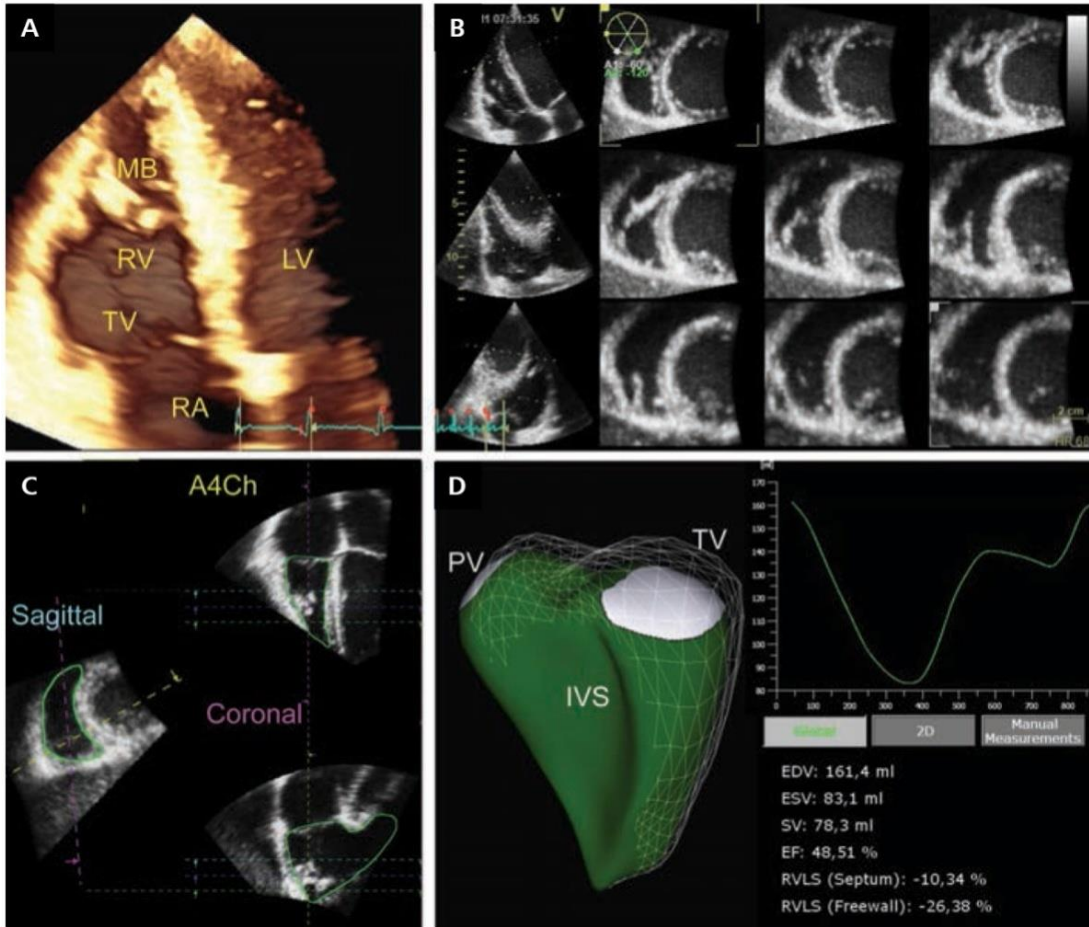
3DE analiza DK validirana je kao optimalna tehnika za procenu kardiomiopatije DK, atrijalnog septalnog defekta, Ebsteinove anomalije i tetralogije Fallot (84, 85).

EF DK je integrisani rezultat interakcije između kontraktilnosti i opterećenja DK i stoga indirektno reflektuje kontraktilnu funkciju DK per se. S obzirom na to, 3DE omogućava merenje EF DK koja odražava globalnu sistolnu performansu DK, sa boljom osetljivošću od 2DE. EF DK, merena pomoću 3DE, bolje se izračunava

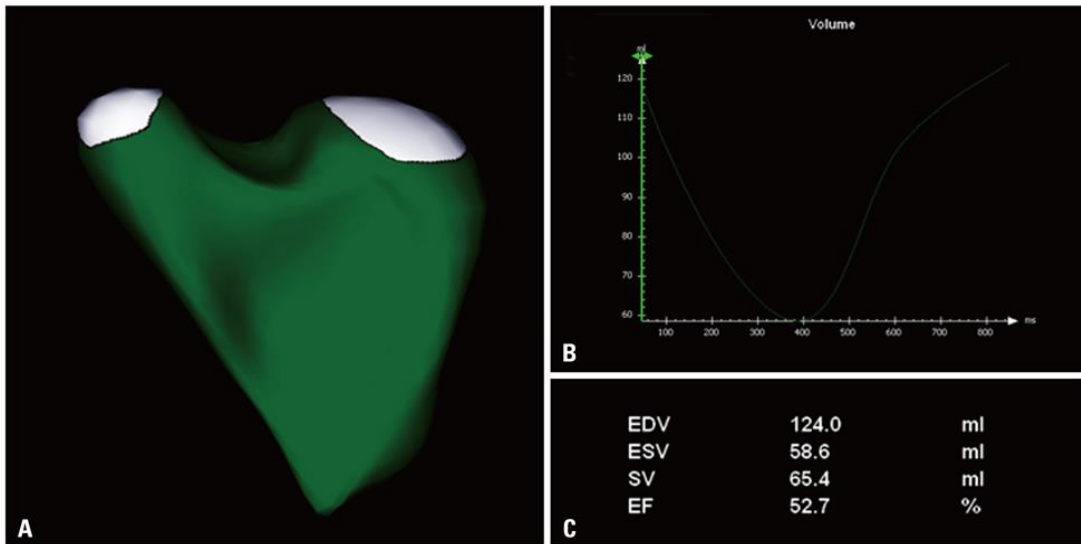
korišćenjem volumetrijske poluautomatske metode detekcije granica, a vrednost 45% odražava normalnu sistolnu funkciju DK (67, 75).

Glavna ograničenja 3DE za procenu DK su slab sonografski signal i iregularni ritmovi. Tehnički gledano, 3DE DK zahteva drugačiju sondu (frekvencija od 3-4 MHz sa volumetrijskom brzinom kadra od 16-24 sličica/s) od onog koji se koristi za konvencionalnu ehokardiografiju, a najčešće se koristi apikalni presek 4 šupljine. Poluautomatsku detekciju granice treba ručno prilagođavati, a nakon sticanja i prikaza krajnjeg dijastolnog i krajnjeg sistolnog okvira, duga osa, ravni i volumetrijski podaci DK mogu biti analizirani offline. Različiti aksijalni preseci mogu se dobiti na vrhu, srednjem delu i bazi DK-a, bilo u sagitalnoj ili koronalnoj ravni. Volumetrijska izračunavanja se postižu metodom diskova ili tehnikom mrežastog okvira. Izrađuju se i analiziraju krive regionalne i globalne funkcije DK; i generišu se end-dijastolni volumen DK, end-sistolni volumen DK i EF DK (86).

Normalne vrednosti end-dijastolnog volumena DK kao što je navedeno u nedavnim smernicama (84), su 129 ± 25 mL za muškarce i 102 ± 33 mL za žene (Slika 7. i 8).



Slika 7. 3DE akvizicija DK i naknadna obrada podataka



Slika 8. 3DE rekonstrukcija desne komore

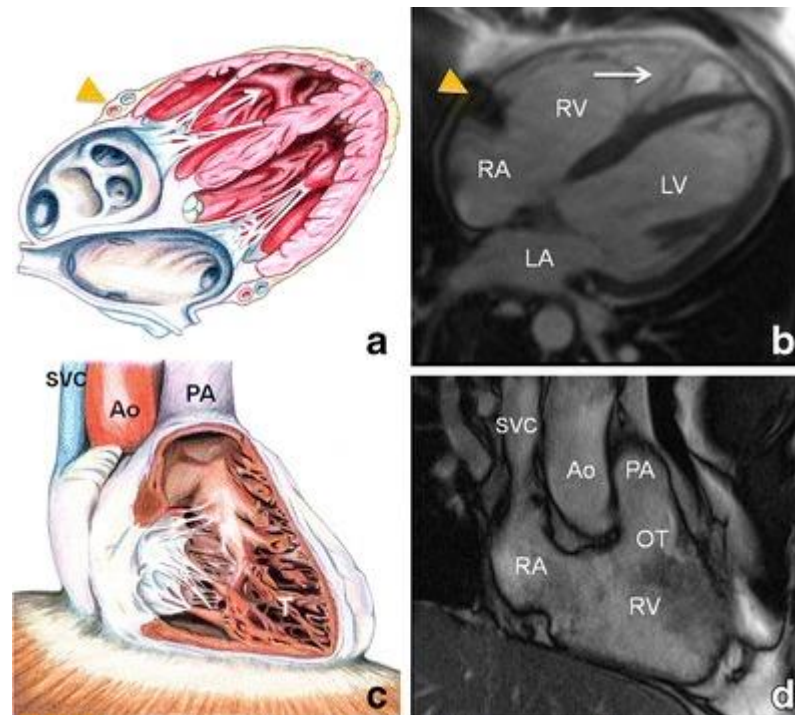
1.7.3.2. Klinička validacija i aplikacija

Podaci o volumenima desne komore su od dijagnostičkog i prognostičkog značaja u različitim kardiološkim oboljenjima, uključujući i bolesti zalistaka, kongenitalna srčana oboljenja, plućnu hipertenziju i srčanu slabost. 3DE omogućava kvantifikaciju volumena i funkcije i kod zdravih ljudi i kod pacijenata, i na taj način omogućavajući identifikaciju pacijenata različitog stepena težine dilatacije i disfunkcije desne komore.

Nekoliko kliničkih studija je pokazalo dobru korelaciju između magnetne rezonance srca (CMR) i 3DE volumena i EF DK u selektovanoj populaciji (većina studija - blago potcenjeni volumeni DK u poređenju sa referentnim tehnikama) (89). Ukratko, sposobnost 3DE da direktno vizualizuje geometriju DK i meri funkciju DK bez potrebe za geometrijskom pretpostavkom, rezultirala je značajnim poboljšanjem u proceni DK. Ova prednost je demonstrirana kako u tačnosti tako i u reproducibilnosti u poređenju sa drugim referentnim tehnikama, kao što je magnetna rezonanca srca (86, 88).

1.7.4. Magnetna rezonanca srca (CMR)

Magnetna rezonanca srca (CMR) je danas i dalje „zlatni standard“ za merenje volumena i funkcije DK. CMR ima prednost u karakterizaciji tkiva koja je korisna u takvim stanjima kao što je aritmogena displazija DK ili miokarditis (Slika 9). CMR je referentna standardna tehnika zbog svoje jedinstvene sposobnosti u pružanju tačne i reproducibilne procene funkcije i karakterizacije tkiva (90,91).



Slika 9. Magnetna rezonanca srca

1.7.5. CT plućna angiografija

CT plućna angiografija je neophodna ako se sumnja na CTEPH. Tipične CT karakteristike kod pacijenata sa CTEPH uključuju: asimetrično povećanje središnjih plućnih arterija, za razliku od ostalih uzroka plućne hipertenzije, plus varijacija veličine u segmentalnim arterijama i mozaički uzorak plućnog parenhima (područja hiperinfekcije i slabe atenuacije)(92).

1.7.6. Kateterizacija desnog srca

Kateterizacija desnog srca (RHC) je potrebna za dijagnozu PAH-a. Kateterizacija desnog srca je i dalje zlatni standard za dijagnozu plućne hipertenzije, za procenu težine bolesti, za određivanje prognoze i odgovora na primenjenu terapiju. Direktnim merenjem plućnog pritiska, a indirektno merenjem protoka, kateterizacija desnog srca omogućava određivanje prognostičkih markera kao što su pritisak u desnoj pretkomori, minutni volumen i srednji plućni arterijski pritisak (93).

1.8. Kardiopulmonalni test opterećenja u dijagnozi srčane slabosti

Kardiopulmonalni test opterećenja (CPET, od *engl.* cardiopulmonary exercise testing) predstavlja značajnu dijagnostičku i prognostičku metodu kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (94-98), koja se može primenjivati u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Tabela 2).

Intolerancija napora, prezentovana kao dispneja i zamor tokom fizičkog napora, je kardinalni znak srčane slabosti. Kardiopulmonalni test opterećenja (CPET) precizno definiše maksimalni funkcionalni kapacitet merenjem vršne potrošnje kiseonika (*engl.* peak VO_2 ili VO_2 max). Peak VO_2 ima centralnu ulogu u selekciji pacijenata za sprovođenje daljih naprednih intervencija u lečenju srčane slabosti, kao što su transplantacija srca i mehanička cirkulatorna potpora.

Kod pacijenata sa srčanom slabošću, funkcionalni kapacitet „integrisane metaboličke mašinerije“ (odnosi se na međusobni uticaj plućnog, kardiovaskularnog, hematološkog, endokrinog, nervnog i lokomotornog sistema), od koje se zahteva da bude pod fizičkim opterećenjem je poremećen na više nivoa. Počevši od preuzimanja kiseonika od strane pluća, koje je povećano za vreme ventilacije tokom opterećenja, često je izazov zbog abnormalne mehanike pluća. Potreba za povećanim transportom kiseonika ka skeletnim mišićima je limitirana, najpre anemijom, koja se vrlo često javlja kod pacijenata sa srčanom slabošću, a zatim i neadekvatnim povećanjem minutnog volumena, kao posledica hronotropne inkompetencije, nemogućnosti da se pojača ventrikularna kontraktilnost i postojanja vrlo često funkcionalne mitralne regurgitacije. Skraćenje dijastole, usled ubrzane srčane frekvence i povećani venski povratak, može dovesti do naglog povećanja pritiska punjenja tokom fizičkog opterećenja (99).

Nedavne odluke konsenzusa i preporuke su omogućile ukupni rezime primene CPET-a (94,97,100, 101).

Tabela 2. Aktuelne indikacije za izvođenje CPET-a

Kliničke indikacije za kardiopulmonalni test opterećenja	
Klinički scenario	Cilj
Neobjašnjena ili multifaktorijalna dispneja/ intolerancija napora	Da bi se otkrila ograničena razmena gasova organa ili sistema organa
Dijagnostikovana odmakla kardiološka ili pulmološka bolest	Da bi se procenio stepen težine bolesti, procenila prognoza i prioriterizovali pacijenti za transplantaciju srca ili mehaničku cirkulatornu potporu
Valvularne ili kongenitalne bolesti srca	Da bi se utvrdilo da li je potrebna intervencija, posebno kardiohirurška intervencija i da bi se procenio kardiovaskularni rizik
Inicijacija neke intervencije (klinička ispitivanja)	Da bi se precizno procenio funkcionalni odgovor na neku intervenciju (npr. promena vršne potrošnje kiseonika primenom nove terapije)

Tokom testa meri se dosta parametara od značaja (Tabela 3). Među njima se najznačajnijim, u smislu „zlatnog standarda“ za određivanje maksimalnog aerobnog kapaciteta, smatra maksimalno izmerena potrošnja kiseonika (peak VO₂) (94-98). Merenje VO₂ tokom maksimalnog simptom-limitirajućeg CPET-a je najobjektivniji metod u proceni funkcionalnog kapaciteta, i sastoji se od sledećih komponenti (100):

$$\text{Peak VO}_2 = \text{SFmax} \times \text{UV} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) \text{ max}$$

Gde je UV- udarni volumen, CaO₂-CvO₂ neto ekstrakcija kiseonika iz perifernog tkiva i zavisi od koncentracije hemoglobina. Peak VO₂ je značajan prediktor u prognozi pacijenata sa srčanom slabošću (100).

Tabela 3. Pregled najznačajnijih parametara koji se upotrebljavaju prilikom CPET

Parametri/ merne jedinice	Opis/značaj	Referentne vrednosti
Peak VO₂ (mL O ₂ /kg/min)	<ul style="list-style-type: none"> - vršna potrošnja O₂, maksimalna potrošnja O₂ u jedinici vremena postignuta tokom CPET - pod uticajem je centralne (srčane i plućne) i periferne (skeletni mišići) funkcije - pokazatelj stepena oboljenja kod SI, HKM, PH, HOBP, IPB - univerzalni prognostički marker 	<ul style="list-style-type: none"> -vrednosti znatno variraju u odnosu na godine i pol: ~ 80-15 mL O₂/kg/min - preporučuje se da se izražava kao % predviđenih vrednosti - % Peak VO₂ bi trebalo da bude ≥ 100 %
VO₂ na VT (mL O ₂ /kg/min)	<ul style="list-style-type: none"> - maksimalna potrošnja kiseonika na anaerobnom pragu - predstavlja gornju granicu opterećenja koja se može izdržati u dužem periodu - značajan u određivanju intenziteta individualnog treninga i rehabilitacije 	<ul style="list-style-type: none"> - ≈ 50 – 65 % peak VO₂ - vrednosti su pod uticajem genetske predispozicije i dugotrajnog aerobnog treninga
Peak RER	<ul style="list-style-type: none"> - koeficijent respiratorne razmene gasova definisan odnosom produkcije CO₂ i O₂ u jedinici vremena (VCO₂/VO₂). - prilikom povećanja intenziteta vežbanja vrednosti VCO₂ prevazilaze vrednosti VO₂ što povećava njihov odnos - trenutno najbolji neinvazivni pokazatelj ostvarenog napora 	<ul style="list-style-type: none"> - dobijene vrednosti ≥ 1.1 ukazuju na odličan postignuti napor
VE/VCO₂ slope	<ul style="list-style-type: none"> - odnos između minutne ventilacije (VE) ucrtane na y osi i proizvodnje CO₂ u jedinici vremena (VCO₂) na x osi - predstavlja ventilatornu efikasnost, odnos ventilacije i perfuzije u respiratornom sistemu - značajan pokazatelj stepena oboljenja i prognoze kod mnogih bolesti: SI, HKM, PH, HOBP, IPB 	<ul style="list-style-type: none"> - vrednosti < 30 se smatraju normalnim, uz očekivan neznatni porast vrednosti kod starijih osoba

EOV	<ul style="list-style-type: none"> - parametar koji ukazuje na prisustvo oscilatorne ventilacije, nije univerzalno definisan - najčešće se definiše kao prisustvo oscilacija u $\geq 60\%$ prilikom CPET, i $\geq 15\%$ u mirovanju - odražava uznapredovalu bolest i slabu prognozu kod pacijenata sa SI 	- prisutan u patološkim stanjima
PETCO₂ (mmHg)	<ul style="list-style-type: none"> - pritisak CO₂ na kraju izdisaja koji pokazuje usklađenost ventilacije i perfuzije - odražava uznapredovalost oboljenja kod različitih poremećaja zdravlja: SI, HKM, PH, HOBP, IPB 	<ul style="list-style-type: none"> - 36-42 mmHg u miru - porast od 3 do 8 mmHg pri anaerobnom pragu - opada nakon anaerobnog praga zbog povećanja ventilacije
VE/VO₂	- disajni ekvivalent za O ₂ , pokazuje stepen porasta potrošnje O ₂ kao odgovor na datu ventilaciju za vreme opterećenja	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ 40 - 50 = gornja granica normalnog odgovora
FEV1 (L/min), PEF (L/min)	<ul style="list-style-type: none"> - forsirani ekspirijumski volumen tokom prve sekunde (FEV1) i maksimalna brzina izduvavanja vazduha (PEF) su spirometrijski pokazatelji stanja respiratornog sistema - imaju dijagnostički značaj, posebno ako je dispneja nastala pri naporu u vezi sa bronhospazmom 	- < 15 % smanjenje tokom CPET u odnosu na stanje mirovanja
VE/MVV	<ul style="list-style-type: none"> - predstavlja odnos između plućne ventilacije (VE) pri maksimumu vežbanja i maksimalne količine vazduha koja može biti udahnuta i izdahnuta u toku jednog minuta (MVV) - ima dijagnostički značaj u određivanju dispneje nastale pri naporu 	- ≤ 0.80
O₂ pulse trajectory (mL O₂ / broj otkucaja)	<ul style="list-style-type: none"> - količina O₂ koja se doprema tkivima tokom svakog otkucaja srca te zavisi od udarnog volumena i arteriovenske razlike O₂. - ima dijagnostički značaj kod pacijenata sa suspektom ishemijom miokarda 	tokom CPET dostigne > 80% od predviđene vrednosti

$\Delta VO_2 / \Delta W$ trajectory (mL/min/W)	- pokazatelj odnosa VO_2 i opterećenja - određuje se kod protokola na ergobiciklu - pokazatelj je miokardne ishemije (disfunkcije leve komore)	- kontinuirani linearni rast tokom CPET - približno 10 mL/min/W
Exercise HR(b.p.m)	- srčana frekvencija za vreme fizičkog opterećenja	- povećanje ~ 10 otkucaja po 3,5mL O_2 /kg/min - fiziološki odgovor ako je HR max postignuta na CPET iznad 85% predviđene vrednosti
HRR u 1 min (broj otkucaja)	- srčana frekvencija za vreme oporavka posle jednog minuta - omogućava uvid u brzinu parasimpatičke reaktivacije - snižene vrednosti ukazuju na lošu prognozu kod pacijenata sa SI	- > 12 otkucaja

SI – srčana insuficijencija; HKM – hronična kardiomiopatija; PH – plućna hipertenzija;

HOBP – hronične opstruktivne bolesti pluća; IPB – intersticijske plućne bolesti

Temelje primene CPET-a kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom postavila je studija Mancini-ja i saradnika, početkom devedesetih godine prošlog veka (102). Studija je sprovedena na 114 ambulantnih pacijenata sa srčanom slabošću i to sa redukovanom EF LK (*engl.* HFrHF), koja je pokazala da granična vrednost za VO_2 peak ≤ 14 ml/kg/min, kriterijum za koji je jednogodišnje preživljavanje ovih pacijenata bilo značajno niže, u poređenju sa preživljavanjem koje bi bilo nakon transplantacije srca (tj. 70%). Suprotno tome, ispitanici sa VO_2 peak > 14 ml/kg/min, su imali jednogodišnji mortalitet od 6%, što je ukazivalo na to da se transplantacija srca kod ovih pacijenata sa simptomatskom srčanom slabošću može se bezbedno odložiti. Bitno je naglasiti da između ove dve podgrupe nije bilo razlika u EF LK ili kardijalnog indexa pre testa. Multivarijantna analiza je indentifikovala peak VO_2 kao najbolji prediktor preživljavanja u populaciji pacijenata sa srčanom slabošću.

Usledila su dalja istraživanja koja su (103,104,105) potvrdila upotrebu parametra peak VO_2 u prognozi pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Pored peak VO_2 , klinička

istraživanja su pokazala da i drugi parametri, poput ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (CO_2) (VE/VCO_2 slope) (106), parcijalnog pritiska CO_2 na kraju izdisaja (PETCO_2) (107), i oscilatorne ventilacije (EOV) (108,109) imaju značajnu ulogu u proceni pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Sa tim u vezi, nametnuo se zaključak da u primeni CPET prilikom procene pacijenata sa srčanom insuficijencijom ne možemo se osloniti samo na zlatni standard peak VO_2 , već je potreban multifaktorijski pristup u proceni funkcionalnog kapaciteta kod ovih pacijenata.

Nedavne studije su pokazale da peak VO_2 snažno stratifikuje rizik u savremenoj podeli srčane slabosti (na HFrEF i HFpEF populaciju): Weber klase A, B, C, i D bile su povezane sa trogodišnjim preživljavanjem nakontransplantacije srca i mehaničke cirkulatorne potpore 97%, 93%, 83% i 64%, redom (110).

U HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) studiji, od više CPET varijabli koje su bile procenjene, peak VO_2 , procenat predikovane peak VO_2 i trajanje testa pokazali su se kao najači prediktori mortaliteta kod pacijenata sa HFrEF (111). Peak VO_2 je zadržao prognostički značaj kod pacijenata sa HFrEF na terapiji beta blokatorom (105, 112).

Peak VO_2 je takođe značajan prediktor mortaliteta kod pacijenata sa srčanom slabošću sa očuvanom EF LK (HFpEF) (113,114).

Peak VO_2 je pod uticajem nekardijalnih faktora, kao što su godine, pol i mišićna masa (115), tako da je potrebno interpretirati vrednosti peak VO_2 normalizovane godinama, polom i normativnim vrednostima zasnovanim na telesnoj težini (116).

Wasserman-Hansen jednačina procenat predviđenih vrednosti nudi optimalno prognoziranje za pacijente sa srčanom slabošću, tako da je vrednost peak $\text{VO}_2 < 47\%$ od predviđenih vrednosti, optimalna granica za određivanje rizika od mortaliteta kod pacijenata sa srčanom slabošću (117).

U poslednjih 7 godina sprovedene su i 3 meta-analize (118,119,120) u kojima se ispitivao značaj različitih parametara CPET u proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

U meta-analizi Paggio-a i saradnika (118) iz 2010. godine sprovedenoj na ukupno 4799 pacijenata potvrđena je uloga peak VO_2 i VE/VCO_2 slope u diskriminaciji pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Cahalin i saradnici (119) 2013. godine su na uzorku od 13 980 pacijenata sa srčanom insuficijencijom potvrdili prognostički značaj peak VO_2 , VE/VCO_2 slope i EOV. Autori su u zaključku istraživanja naveli da je multiparametarski pristup prilikom upotrebe CPET najoptimalniji u proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Dodatno, slične rezultate su dobili Cornelis i saradnici (120) koji su u istraživanju iz 2015. godine određivali značaj EOV (pacijenti sa i bez EOV) u odnosu na ostale parametre CPET-a u upotrebi (peak VO_2 , VE/VCO_2 slope i $PETCO_2$). Rezultati meta-analize su pokazali da kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i EOV postoji značajan pad u vrednostima peak VO_2 , i $PETCO_2$ i porast vrednosti VE/VCO_2 slope. Dodatno se ističe značaj EOV, koji se i u multivarijantnim modelima (118,119) pokazao kao najjači nezavisni prediktor za nastanak srčane insuficijencije. Kao i u prethodnoj meta-analizi, autori su istakli značaj multiparametarskog pristupa prilikom upotrebe CPET-a u proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Iako CPET još uvek nije standardizovan, Evropsko udruženje kardiologa je dalo smernice za dijagnostičku i prognostičku stratifikaciju pacijenata sa srčanom insuficijencijom koje su prikazane u Tabeli 4 (6).

Tabela 4. Preporuke Evropskog udruženja kardiologa za dijagnostičku i prognostičku stratifikaciju pacijenata sa srčanom insuficijencijom na osnovu upotrebe parametara CPET

Primarni parametri CPET			
VE/VCO₂ slope	peak VO₂	EOV	PETCO₂
Ventilatorna klasa I VE/VCO ₂ slope < 30	Weber klasa A peak VO ₂ > 20 ml/kg/min	Bez EOv	≥ 33 mmHg u miru Porast za 3-8 mmHg tokom CPET-a
Ventilatorna klasa II VE/VCO ₂ slope = 30-35,9	Weber klasa B peak VO ₂ = 16-20 ml/kg/min	Bez EOv	≥ 33 mmHg u miru Porast za 3-8 mmHg tokom CPET-a
Ventilatorna klasa III VE/VCO ₂ slope = 36-44,9	Weber klasa C peak VO ₂ = 10-15,9 ml/kg/min	Sa EOv	< 33 mmHg u miru < 3 mmHg porast tokom CPET-a
Ventilatorna klasa VI VE/VCO ₂ slope = 45	Weber klasa D peak VO ₂ < 10 ml/kg/min	Sa EOv	< 33 mmHg u miru < 3 mmHg porast tokom CPET-a

Standardni parametri testa fizičkim opterećenjem		
Hemodinamski	EKG	Oporavak srčane frekvencije
Normalan porast arterijskog krvnog pritiska (AKP) tokom testa	Bez poremećaja ritma, bez promena ST segmenta tokom testa	> 12 otkucaja u prvom minutu oporavka
Blag odgovor AKP tokom testa	Poremećaj ritma uz promene ST segmenta koje nisu razlog prekida testa	≤ 12 otkucaja u prvom minutu oporavka
Pad AKP tokom testa	Poremećaj ritma i/ili promene ST segmenta koje su razlog prekida testa	≤ 12 otkucaja u prvom minutu oporavka

Subjektivni razlozi od strane bolesnika za prekid testa		
Zamor u nogama	Anginozni bol	Dispneja

Iako je poznato da je disfunkcija DK nezavisni prediktor lošijeg ishoda kod pacijenata sa srčanom slabošću, uloga DK u sniženom funkcionalnom kapacitetu ovih bolesnika nije u potpunosti razjašnjena (121).

U studiji Rubis i saradnika (122) pokazano je da globalni uticaj funkcije DK procenjen dvodimenzionalnom ehokardiografijom (2DE) nije značajan za funkcionalni kapacitet procenjen kardiopulmonalnim testom opterećenja (122).

U studiji Witte i saradnika (123) gde su korišćena samo standardna 2DE merenja za procenu funkcije DK, takođe nije pokazana značajna povezanost funkcije DK sa funkcionalnim kapacitetom (123).

Suprotno tome, u studijama Di Salvo i saradnika (124) i de Groota i saradnika (3) pokazano je da je EF DK, procenjena radionuklidnom ventrikulografijom, povezana sa funkcionalnim kapacitetom.

Savremene 2DE i 3DE tehnike osim određivanja EF i preciznijeg merenja mase i volumena, daju mogućnost procene mehanike odnosno deformacije srčanih struktura (125).

U studiji D'Andrea i saradnika (126) gde je rađena 3DE procena funkcije LK i DK, pokazano je da je EF DK kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom nezavisna determinanta funkcionalnog kapaciteta procenjenog kardiopulmonalnim testom opterećenja (126).

1.8.1. Merenje kiseonične potrošnje kod submaksimalnog CPET-a

Određivanje submaksimalnih parametara potrošnje kiseonika postalo je naročito važno u procenti težine srčane slabosti kada pacijent ne uspe da ispuni kriterijume maksimalnog voljnog testa opterećenja, što se pokazuje time da je $RER < 1.0$.

Varijable submaksimalnog CPET-a su posebno atraktivne u studijama, na osnovu relativne jednostavnosti njihovog utvrđivanja tokom niskog opterećenja, procene sposobnosti za obavljanje dnevnih aktivnosti, nezavisnost od voljnog napora i

bliska veza za prognozom srčane slabosti. Nedavno je objavljeno da kinetika kiseonične potrošnje, merena „srednjim vremenom odgovora“ (*engl.* mean response time (MRT)), a koja je bila slabo povezana sa peak VO_2 , tačnije je reflektovala sposobnost povećanja minutnog volumena tokom testa sa niskim opterećenjem, što je ukazivalo njenu komplementarnu ulogu sa peak VO_2 u proceni različitih aspekata funkcionalnog kapaciteta (127).

Vrednost $\text{MRT} > 60\text{s}$ bila je povezana sa redukovanom EF DK tokom opterećenja i povećanim transpulmonalnim gradijentom, što ide u prilog tome da MRT reflektuje desno komornu-pulmonalnu vaskularnu funkciju tokom opterećenja. Nagib efikasnosti potrošnje kiseonika (OUES *engl.* O_2 uptake efficiency slope), koji predstavlja odnos između VO_2 i VE tokom opterećenja, je visoko reproducibilan, i superioran je u odnosu samo na vrednosti peak VO_2 i pokazao se u multivarijantnoj analizi kao prediktor ishoda kod 243 HFrEF pacijenta, uz dvostruko povećanje mortaliteta pri vrednostima $< 1,47 \text{ L/min}$ (128).

VO_2 na ventilatornom pragu (VT) je još jedno merenje kiseonične potrošnje koja omogućava značajne informacije kod submaksimalnog testa. Gitt i saradnici su pokazali da vrednosti VO_2 peak na ventilatornom pragu (VT) $< 9 \text{ ml/kg/min}$ je bio povezan sa 5,3 puta većom verovatnoćom od smrtnog ishoda u toku 6 meseci kod 223 pacijenata sa HFrEF (129).

Plato kiseoničnog pulsa (VO_2/HR) ukazuje nemogućnost povećanja produkta minutnog volumena – CaVO_2 ($\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$) tokom testa opterećenja, i ukazuje na dinamičku srčanu disfunkciju i javlja se kod isprovocirane miokardne ishemije (130).

1.8.2. Integrisana procena varijabli CPET za stratifikaciju rizika kod srčane slabosti

CPET procena treba početi sa procenom da li je postojao maksimalni voljni napor, što se pokazuje vrednostima RER-a, koji treba biti ≥ 1.0 ili 1.1. Srčana frekvencija $> 85\%$ od predviđene vrednosti takođe ukazuje na maksimalni napor; ali često nije postignut kod pacijenata koji su na terapiji beta blokatorom i/ili sa hronotropnom inkompetencijom (96).

Ipak, peak VO_2 ostaje i dalje „zlatni standard“ i treba da ima centralno mesto u interpretaciji CPET-a, ako je maksimalni napor postignut. Peak $\text{VO}_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$ ukazuje na lošiju prognozu (102, 110).

Pragovne vrednosti za $\text{VO}_{2 \text{ peak}} < 12 \text{ ml/kg/min}$ treba koristiti kod pacijenata koji su na terapiji beta blokatorima (105). Kod mladih pacijenata, kao i kod pacijenata sa niskim ili visokim indeksom telesne mase (BMI), peak VO_2 treba interpretirati kao procenat (%) prediktivne vrednosti; a dobijene vrednosti manje od 50%, ukazuju na lošu prognozu (117).

Kod pacijenata koji nisu dostigli maksimalni napor, fokus bi trebalo pomeriti na varijable kiseonične potrošnje, koje su nezavisne od voljnog napora (tj. vrednosti OUES $< 1,4$ i $\text{VO}_2 \text{ na VT} < 9 \text{ ml/kg /min}$ ukazuju na lošu prognozu) (131).

Hemodinamski neuspeh da se postigne sistolni krvni pritisak (SBP) $> 120 \text{ mmHg}$ (132) i nesposobnost da se poveća SBP tokom testa opterećenja je povezano sa lošom prognozom, posebno kada je ovaj nalaz udružen sa vrednostima peak $\text{VO}_2 < 14 \text{ ml/min/kg}$ (132) ili redukovanim povećanjem minutnog volumena (133).

Podjednako, hronotropna inkompentacija i spori oporavak srčane frekfence (< 6 otkucija/minut), takođe ukazuju na lošu prognozu. (134).

Strmina VE/VCO_2 nagiba (indikativna za neefikasnu ventilaciju) i EOV (oscilatorna ventilacija tokom napora) su među najpotentnijim prediktorima loše prognoze srčane slabosti. Prisustvo EOV je konzistentno povezana za jednogodišnjim mortalitetom od preko 20% (135, 136).

Kombinacija visokih vrednosti VE/VCO_2 slope i EOV reprezentuju populaciju sa naročito visokim rizikom za ponovnu hospitalizaciju u okviru 6 meseci i smrtni ishod u poređenju sa referentnom grupom (131).

Tabela 5. Integrisana procena CPET varijabli za stratifikaciju rizika kod srčane slabosti (100)

Visok rizik: >20% 1- godišnji mortalitet → razmotriti transplantaciju srca/LVAD

Efikasnost i stabilnost ventilacije:

a) VE/VCO₂ slope > 36, b) oscilatorna ventilacija tokom testa

Hemodinamski odgovor:

a) SBP u piku opterećenja <120 mmHg
b) spor oporavak srčane frekvence (HRR <6 otkucaja/min)

Obrazac potrošnje kiseonika

OUES < 1,4

VO_{2 na}VT < 9ml/kg/min

Obrazac potrošnje kiseonika

Peak VO₂ < 14ml/min/kg, ako je pacijent na beta blokatorima < 12ml/min/kg
Ako su mlađi pacijenti, i ako je ↑↓ BMI, onda prediktivne vrednosti <50%



SUBMAKSIMALNI TEST (RER<1.0)

Fokusirati se na submaksimalne varijable nezavisne od napora

MAKSIMALNI TEST (RER ≥ 1.0, poželjno ≥ 1.1)

Fokusirati se na hemodinamske/ventilatorne varijable



VO_{2 na}VT >11ml/kg/min

Peak VO₂ > 20ml/kg/min

VE/VCO₂ slope < 30
Bez ventilatorne oscilacije tokom testa

Nizak rizik: > 95% jednogodišnje preživljavanje bez novih KVS događaja

1.8.3. Ventilatorna efikasnost i stabilnost tokom testa opterećenja u srčanoj slabosti

Modifikovana alveolarna jednačina opisuje determinante za VE/VCO₂ slope (137):

$$VE/VCO_2 = 863 / (1 - V_d/V_t) \times PaCO_2$$

V_d – mrtav prostor, V_t- volumen na kraju izdisaja, PaCO₂ je arterijski pritisak ugljen dioksida.

Intenzivna ventilacija kod plućnog edema dovodi do pada PaCO₂, dok hipoperfuzija pluća usled disfunkcije desne komore, dovodi do pogoršanja odnosa ventilacija/perfuzija sa povećanim mrtvim prostorom.

Pokazano je da je poremećena ventilatorna efikasnost (visoke vrednosti VE/VCO₂ slope) bila povezana sa plućnom vaskularnom rezistencijom, u miru i naporu i inverzno povezana za EF DK kod pacijenata sa HFrEF (138).

Drugi su povezali VE/VCO₂ slope sa nižim vrednostima TAPSE (139) sa redukovanim vrednostima FAC (frakciona promena areje DK) i sa poremećenom funkcijom DK (140), VE/VCO₂ slope je snažan prediktor događaja u srčanoj slabosti (141-143).

Vrednosti VE/VCO₂ slope > 36 indentifikuju visoko rizične pacijente sa srčanom slabošću i omogućavaju prognostičke informacije mnogo više nego u poređenju samo sa peak VO₂ (115,117).

VE/VCO₂ slope kao kontinuirana varijabla takođe je predvidela velike kardiovaskularne događaje kod 448 pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću (HFrEF i HFpEF), sa naročito lošom prognozom sa vrednostima VE/VCO₂ slope ≥ 45 (117).

Periodično disanje je forma iregularnog disanja, koja se karakteriše regularnim cikličnim varijacijama ventilacije u periodu trajanja od oko jednog minuta (144).

Periodično disanje, opisano od strane Cheyne-a i Stoksa u stanju mirovanja, je prepoznato kao karakteristika srčane slabosti, unazad skoro dva veka (145,146). Periodično disanje tokom napora, koje se naziva oscilatorna ventilacija tokom fizičkog

napora (EOV), prisutno je u visokom procentu kod pacijenata sa srčanom slabošću (131, 135,147). Prisustvo periodičnog disanja govori u prilog loše prognoze, u miru (148), tokom sna (149) i tokom napora (EOV) (131,135,144).

Pristup, koji integriše parametre kiseonične potrošnje, hemodinamskog odgovora na napor i ventilatornu efikasnost i stabilnost je ono što je preporučeno u stratifikaciji rizika pacijenata sa srčanom slabošću, posebno onih sa intermedijalnim vrednostima peak VO₂.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Na osnovu do sada prikazanih podataka iz literature, polazna hipoteza ovog istraživanja bila je da je mehanika desne komore i desne pretkomore, procenjena 2DE speckle tracking metodom i funkcija desne komore procenjena 3DE tehnikom, u značajnoj korelaciji sa funkcionalnim kapacitetom bolesnika sa sniženom ejectionom frakcijom leve komore.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitivanje povezanosti između 2D i 3D ehokardiografskih parametara desne komore i desne pretkomore, i funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa sniženom ejectionom frakcijom leve komore.

3. MATERIJAL I METOD

U ovu studiju preseka uključeno je ukupno 54 pacijenata sa sistolnom disfunkcijom leve komore, ishemijske etiologije, koja je dijagnostikovana 2D ehokardiografskim pregledom i definisana kao EF LK < 40%. Rađena je u periodu od 2014. do 2016. godine, na odeljenju kardiologije, Klinike za internu medicinu, u KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje”, u Beogradu.

Veličina uzorka bazirana je na potrebi ocene povezanosti dve ehokardiografske i ergospirometrijske varijable. Prema literaturnim podacima nađena je povezanost 3D EF DK sa procentom predviđene maksimalne potrošnje kiseonika (% predviđene VO₂ peak) (r=0,58) i nagibom ekvivalenta ugljen dioksida VE/VCO₂ (r=0,44). Minimalan broj ispitanika za procenu povezanosti pomenutih varijabli od interesa za statističku snagu od 0,8% i nivo statističke značajnosti od 0,05 iznosi 38. Poštujući predočenu veličinu uzorka, u toku istraživanja je uključeno ukupno 54 ispitanika.

Svi ispitanici su na osnovu vrednosti parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja (peak VO₂ i VE/VCO₂ slope) bili podeljeni na sledeće podgrupe: a) peak VO₂ ≤ 15 ml/kg/min, b) peak VO₂ > 15 ml/kg/min, c) VE/VCO₂ slope < 36 i d) VE/VCO₂ slope ≥ 36.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su: pacijenti sa EF LK < 40%, starosti između 18 i 75 godina, oba pola.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su: stariji od 75 godina, sa atrijalnom fibrilacijom, teškim valvularnim manama, anemijom, oboljenjima respiratornog trakta, teškom bubrežnom slabošću i bolesnici sa standardnim kontraindikacijama za test fizičkim opterećenjem.

Svim ispitanicima uključenim u istraživanje uzeta je anamneza i urađen klinički pregled. Urađena su antropometrijska merenja (visina, težina) i laboratorijske analize (krvna slika, jonogram, nivo mokraćne kiseline i kreatinina, transaminaze, glikemija našte, glikozilirani hemoglobin, ukupni holesterol, trigliceridi, HDL i LDL holesterol, tireoidni hormoni, C-reaktivni peptid, kreatin kinaza, laktat dehidrogenaza, N terminalni pro B natriuretski peptid i troponin I).

Navedeno istraživanje je dobilo saglasnost za sprovođenje od strane Etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“ i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.1. Ehokardiografsko ispitivanje

Svim ispitanicima urađen je kompletan 2DE pregled koji podrazumeva metode konvencionalne ehokardiografije, ali i speckle tracking analizu desne pretkomore i desne komore. 3DE ispitivanje obuhvatalo je desnu komoru. Ehokardiografsko ispitivanje je rađeno na aparatu Vivid 7 (GE Healthcare, Horten, Norway) sondom od 2.5 MHz za 2DE akviziciju i 3-V matičnom sondom za 3DE akviziciju.

3.1.1. 2DE konvencionalni parametri strukture i funkcije leve komore i leve pretkomore

Ejekciona frakcija leve komore dobijena je preko biplane metode (modifikovanog Simpson-ovog pravila) koja podrazumeva trasiranje endokardne granice LK, u end-dijastoli i end-sistoli, u oba preseka, apikalnom preseku četiri šupljine i u apikalnom preseku dve šupljine.

Transmitralni protok je analiziran upotrebom pulsog i tkivnog Dopplera prema preporukama Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju (30). Postavljanjem zapreminskog pulsog Doppler uzorka od 5 mm u nivo vrha mitralnih listića tokom dijastole određivane su maksimalne brzine protoka rane faze dijastolnog punjenja (E) i atrijalne faze dijastolnog punjenja (A), izračunavao bi se odnos E/A. Tkivnim Dopplerom, postavljanjem pulsog uzorka na septalni i lateralni nivo mitralnog anulusa, merila bi se brzina mitralnog anulusa u ranoj fazi dijastole (e) i atrijalnoj fazi (a), dobijala prosečna vrednost za oba parametra u odnosu na septalni i lateralni segment mitralnog anulusa i izračunavao bi se prosečni odnos E/e, e/a (30).

3.1.2. 2DE konvencionalni parametri strukture i funkcije desne komore i desne pretkomore

Mereni su dijametri desne komore, i to dijametar baze, dijametar na nivou sredine DK i uzdužni dijametar, kao i uzdužni i poprečni dijametri desne pretkomore (DP). Dijametri su mereni iz apikalnog preseka četiri šupljine, dijastolna debljina zida

DK iz subkostalnog preseka. Za evaluaciju sistolne funkcije DK merena je i površina DK (area) u enddijastoli (EDA) i endsistoli (ESA), kao i frakciona promena iste (FAC), prema formuli $FAC\ DK = (DK\ EDA - DK\ ESA) / DK\ EDA$. Iz merenih volumena DK na kraju dijastole i na kraju sistole procenjena je 2DE EF DK (30). Maksimalni volumen DP dobijen je merenjem na kraju sistole (30).

Trikuspidne brzine protoka procenjene su pulsni Dopplerom iz apikalnog preseka četiri šupljine prema preporukama Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju (30); postavljanjem zapreminskog pulsni Doppler uzorka od 5 mm u nivou vrha trikuspidnih listića tokom dijastole određivane su maksimalne brzine protoka rane faze dijastolnog punjenja DK (TVE) i atrijalne faze dijastolnog punjenja DK (TVA), izračunavao bi se odnos TV E/A. Tkivnim Dopplerom postavljanjem pulsni uzorka na lateralni nivo trikuspidnog anulusa, merena je brzina trikuspidnog anulusa u ranoj fazi dijastole (Te) i u atrijalnoj fazi (Ta), kao i tokom sistole (s) i izračunavao bi se odnos E/ e, e/a.

Globalna sistolna funkcija DK je procenjena i merenjem sistolnog pomeranja trikuspidnog anulusa (TAPSE). Sistolni pritisak u desnoj komori (SPDK) je procenjivan na osnovu procene brzine trikuspidne regurgitacije (TR) i to kod bolesnika sa blagom TR (30).

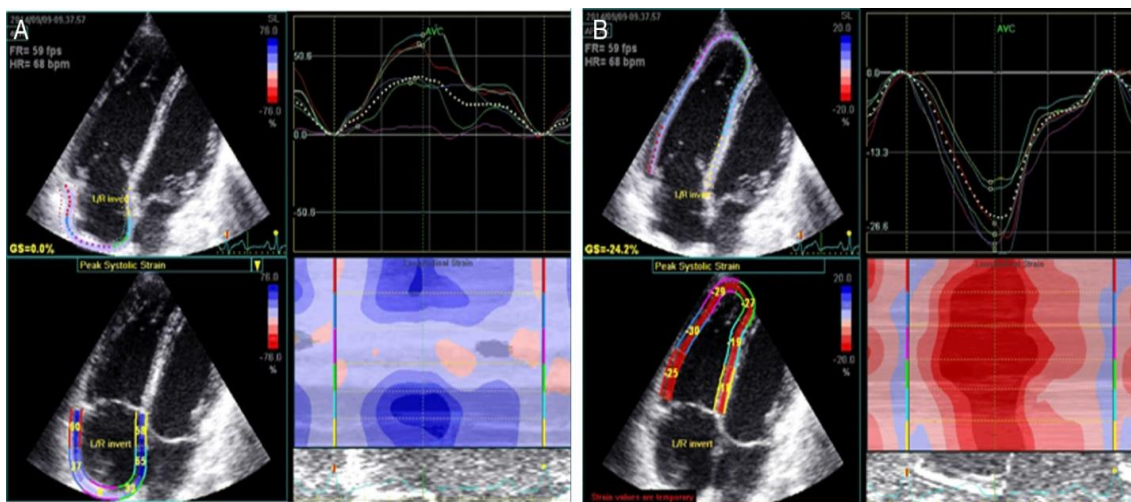
3.1.3. Dvodimenzionalna analiza mehanike desne komore i desne pretkomore

Dvodimenzionalna analiza mehanike desne komore i desne pretkomore (2DE strain) rađena je kod svih pacijenata iz apikalnog preseka četiri šupljine sa vrha srca, iz tri konsektivna srčana ciklusa speckle tracking metodom dostupnom u komercijalnom softverskom paketu EchoPAC 112 (GE-Healthcare, Horten, Norway). Određivan je 2DE longitudinalni strain DK i desne pretkomore (DP). Prema važećim preporukama za analizu mehanike, frame rate se nalazio u rasponu od 50 do 80 Hz. Varijable koje su korišćene za evaluaciju sistolne funkcije DK i njene kontraktilnosti bile su maksimalni globalni longitudinalni strain DK (RV GLS *engl.* right ventricular global longitudinal strain) (150).

Globalni longitudinalni strain desne komore (GLS DK) procenjen je iz apikalnog preseka četiri šupljine koristeći 2DE speckle tracking (2DE-ST) analizu koji

omogućava praćenje pokreta miokarda u stvarnom vremenu. Miokard DK je podeljen na šest segmenata, tri segmenta lateralnog zida DK i tri segmenta septuma; bazalni, središnji i apikalni segment. Regionalne vrednosti straina se generišu i GLS cele DK je izveden i izražen kao srednja vrednost \pm standardna devijacija (Slika 2) (65).

Maksimalni longitudinalni strain DP dobijen je kao srednja vrednost svih šest segmenata DP tokom sistole DK(47)(Slika 1).

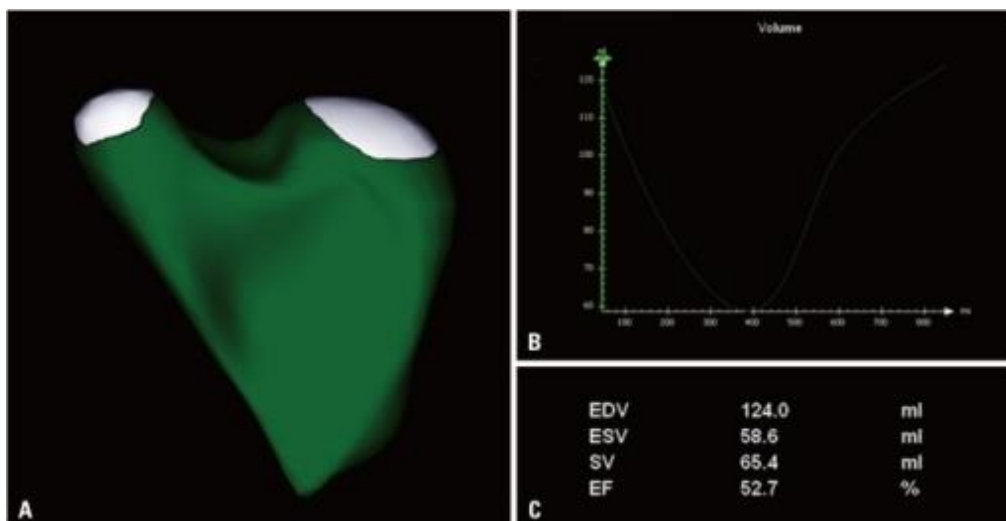


Slika 1. 2DE-ST analiza desne pretkomore

Slika 2. 2DE-ST analiza desne komore

3.1.4. 3DE merenja desne komore

Sva 3D ehokardiografska merenja su urađena u skladu sa važećim preporukama (84). 3DE analiza DK komore je vršena iz full-volume akvizicije sa vrha srca, iz šest uzastopnih srčanih ciklusa. Ispitanik je tokom snimanja kratkotrajno zaustavljao dah i akvizicija je rađena na kraju ekspirijuma. Urađene akvizicije su sačuvane u digitalnom formatu i naknadno analizirane na radnoj stanici koja je opremljena komercijalno dostupnim softverskim paketom za desnu komoru- RV TomTec (EchoPAC 112; GE-Healthcare). Analizirani su 3D volumeni, udarni volumen i EF DK. Frame rate tokom akvizicije bio je između 20 i 30 frame/s (Slika 3).



Slika 3. 3DE analiza desne komore

3.2. Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem

Pre svakog ergospirometrijskog testa vršila se kalibracija volumena vazduha (pumpom poznate zapremine korišćenjem ambijentalnog vazduha) i kalibracija gasova (pomoću smeše gasova poznate koncentracije). Nakon toga je bio urađen spirometrijski test u mirovanju, prema preporukama Američkog torakalnog udruženja u kome su mereni forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1), forsirani vitalni kapacitet (FVC) i izračunat njihov odnos (FEV1/FVC).

Svi ispitanici su bili na standardnoj terapiji za srčanu slabosti izvodili su test bez prekida farmakološke terapije koju su uzimali u trenutku uključivanja u studiju.

U ovom istraživanju primenjen je samo limitirajući kontinuirani ergospirometrijski test na pokretnoj traci prema modifikovanom rampiranom Noughton-ovom protokolu. Test je izvođen u standardnim uslovima i s prethodnom standardnom pripremom ispitanika, prema aktuelnim preporukama Američke asocijacije za srce (101).

Kardiopulmonalni parametri su mereni metodom udah po udah (breath by breath, na aparatu Shiller, Cardiovit CS 200) koja podrazumeva merenje gasnih frakcija u izdahnutom vazduhu i protoka vazduha tokom svakog izdaha pojedinačno. Tokom

testa kontinuirano je praćen 12–kanalni EKG, preko koga je registrovana srčana frekvencija (HR), a merenje krvnog pritiska vršeno je pre, tokom testa (na svaka tri minuta) i u oporavku (u prvom minutu), a potom na svaka dva minuta. Najviša dostignuta potrošnja kiseonika (VO_2 peak) je određena iz srednje vrednosti VO_2 tokom poslednjih 20s testa (116) i izražena u relativnim jedinicama (ml/kg/min).

Test je prekinut pojavom simptoma koji su onemogućavali nastavak testa ili je test bio prekinut kada je jedan od sledećih parametara bio prisutan: dostignut RER i/ili predviđena srčana frekvencija, zamor, dispneja, hipertenzija ($\geq 230/130$ mmHg) i/ili ≥ 2 mm ST depresija na najmanje dva susedna segmenta.

Po prekidu testa pacijenti su proveli jedan minut u aktivnom oporavku (na brzini od 2,4km/h i nagibu 0%). Srčane frekvencije u oporavku (HRR1, HRR2, HRR3) su izračunate iz razlike maksimalne postignute srčane frekvencije (HR peak) i srčanih frekvencija prvog, drugog i trećeg minuta po prekidu testa. Ventilatorni prag (VAT) je određen po završetku testa korišćenjem V slope (nagiba) i metoda ventilatornih ekvivalenata. Maksimalni kiseonični puls (O_2 puls) je izračunat kao količnik VO_2 peak i HR peak i izražen u ml po udaru, a cirkulatorna moć kao proizvod VO_2 peak (u ml/kg/min) i najvišeg dostignutog sistolnog krvnog pritiska (SBP peak). Nagib ekvivalenta ugljen dioksida (VE/VCO_2) je izračunat iz linearne regresije vrednosti parametra tokom testa opterećenjem (116). Respiratorna rezerva (BR) je izračunata iz odnosa maksimalne minutne ventilacije i procenjene maksimalne voljne ventilacije. Praćene su i sledeće varijable: frekvencija disanja (BF), ventilatorni ekvivalent za kiseonik (VE/VO_2), ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid (VE/VCO_2), ekvivalent respiratorne razmene (RER), parcijalni pritisak na kraju izdisaja ($PETCO_2$) i prisustvo oscilatorne ventilacije (EOV). Procenat predviđenih vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika u odnosu na godine, pol i telesnu masu (korigovan za ergometar–tredmil) je izračunat iz formula predloženih od strane Hansen i saradnika (116) i Wasserman i saradnika (151). Predviđene vrednosti maksimalne srčane frekvence su izračunate iz formule: 220 umanjeno za godine starosti ispitanika.

3.3. Statistička analiza podataka

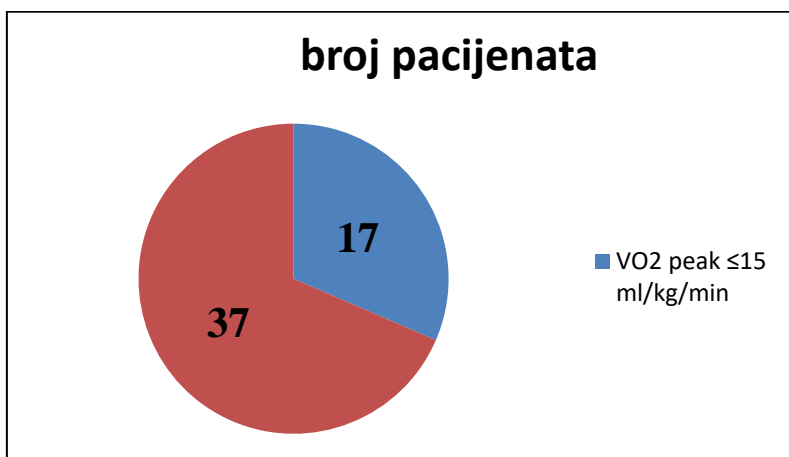
U ovom istraživanju korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih, korišćeni su apsolutni i relativni brojevi (n, %), mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije). Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti. Od testova razlike korišćeni su parametarski testovi (t test) i neparametarski testovi (Hi-kvadrat test, Fisherov test tačne verovatnoće). Od metoda za analizu zavisnosti korišćeni su koeficijent korelacije i regresiona analiza. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci su obrađeni u IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) softverskom paketu. Statističke hipoteze će biti testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

4. REZULTATI

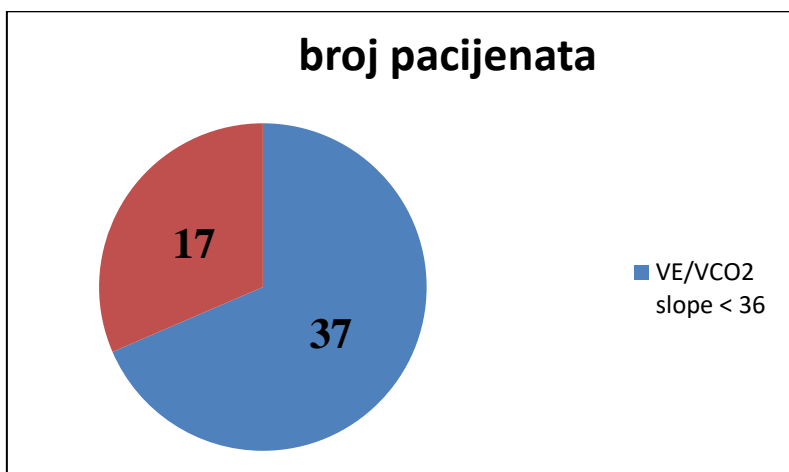
4.1. Demografske karakteristike uzorka

U istraživanje je uključeno ukupno 54 pacijenata (46 muškog i 8 ženskog pola) prosečne starosti 63.2 godine ($SD \pm 8.0$ godina). Distribucija pacijenata uključenih u istraživanje i raspoređenih u podgrupe u odnosu na vrednosti parametara kardiopulmonalnog testa opterećenja, vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak) i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO_2 slope) prikazani su na grafikonima 1. i 2.

Grafikon 1. Distribucija pacijenata u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak)

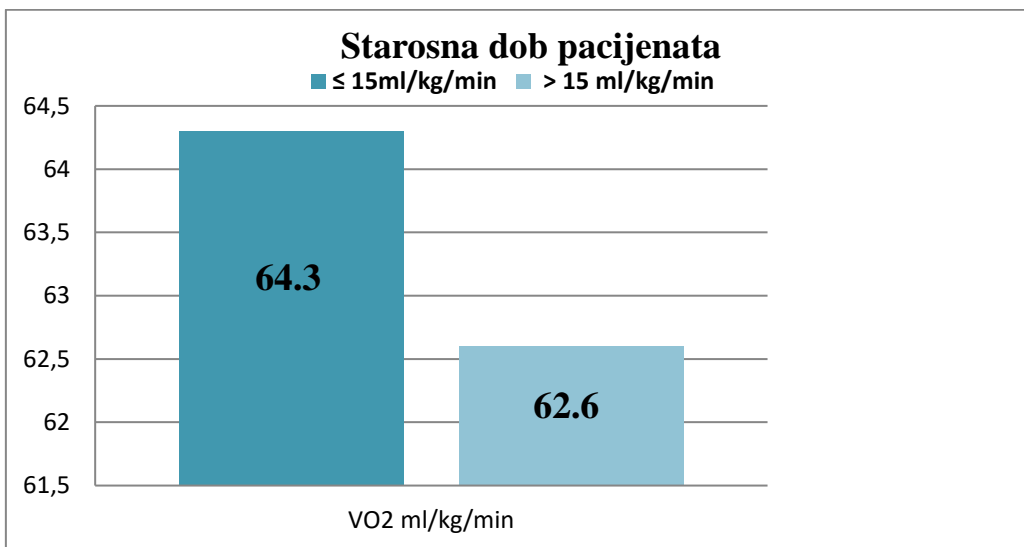


Grafikon 2. Distribucija pacijenata u odnosu na vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO_2 slope)

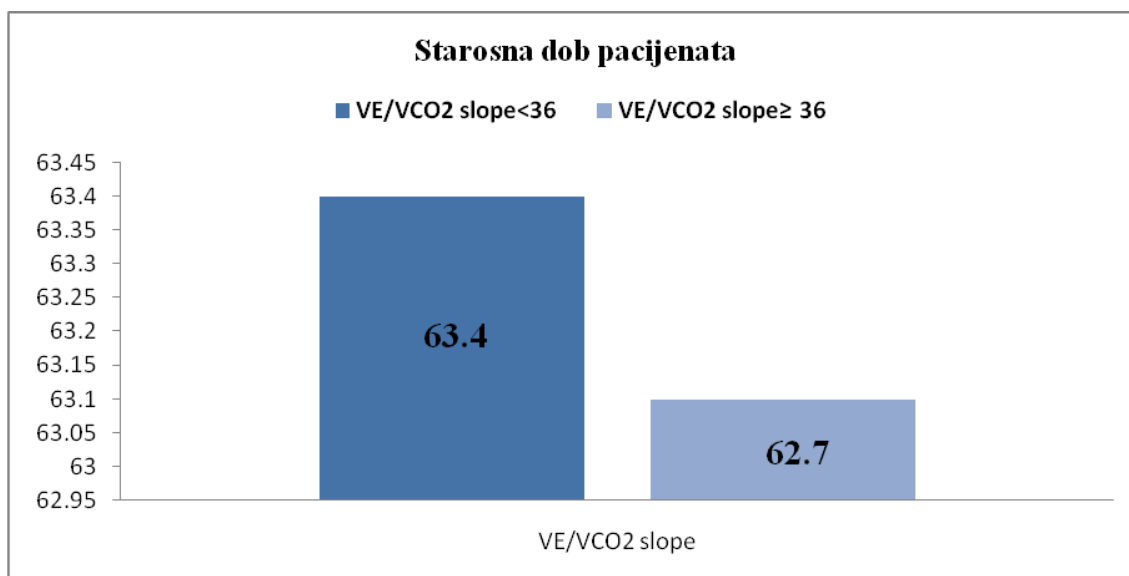


Prosečne vrednosti starosne dobi pacijenata uključenih u istraživanje koji su raspoređene u podgrupe prikazane su na grafikonima 3. i 4. Nije uočena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima starosne dobi između pacijenata u pojedinim podgrupama istraživanja ($p=0.487$, $p=0.777$).

Grafikon 3. Prosečne vrednosti starosne dobi pacijenata u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak)



Grafikon 4. Prosečne vrednosti starosne dobi pacijenata u odnosu na ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid (VE/VCO_2 slope)



Takođe, nije uočena statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata po polu između analiziranih podgrupa istraživanja ($p=0.487$, $p=0.696$).

4.2. Antropometrijski i laboratorijski parametri

Ispitivani antropometrijski i laboratorijski parametri u podgrupama u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak) i u odnosu na vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO_2 slope), prikazani su tabelama 1. i 2.

Uočene su statistički značajno veće vrednosti CRP-a kod pacijenata sa VO_2 peak ≤ 15 ml/kg/min u odnosu na pacijente sa VO_2 peak >15 ml/kg/min ($p=0.013$). Vrednosti ostalih ispitivanih parametara nisu se značajno razlikovale između podgrupa pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti peak VO_2 (Tabela 1).

Vrednosti CRP-a, NT-proBNP-a, mokraćne kiseline (UA) i HbA1c bile su statistički značajno veće u grupi pacijenata sa VE/VCO_2 slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO_2 slope < 36 ($p = 0.001$, $p = 0.001$, $p = 0.015$, $p = 0.034$, redom). S druge strane, vrednosti serumskog gvožđa i hemoglobina bile su statistički značajno niže u grupi pacijenata sa VE/VCO_2 slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO_2 slope < 36 ($p = 0.009$, $p = 0.007$). Vrednosti ostalih ispitivanih parametara nisu se značajno razlikovale između podgrupa pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti VE/VCO_2 slope (Tabela 2).

Tabela 1. Ispitivani antropometrijski i laboratorijski parametri u podgrupama u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika (VO₂ peak)

Varijable	VO ₂ peak ml/kg/min	VO ₂ peak ml/kg/min	Vrednost p
	≤15 n=17	>15 n= 37	
Starost (godine)	64.3 ± 7.9	62.6 ± 8.1	0.487 ^a
Pol (M/F)	14/3	32/5	0.487 ^b
BMI (kg/m ²)	26.8 ± 3.7	26.3 ± 3	0.582 ^a
NT-proBNP (pg/ml)	865(19-5344)	403 (20-17582)	0.171 ^c
Kreatinin (umol/L)	85(58-249)	87(43-306)	0.737 ^c
Urea (mmol/L)	8.4 (4.3-19.9)	7.6 (3.3-66)	0.801 ^c
Mokraćna kis.(umol/L)	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.374 ^a
Glikemija (mmol/L)	7.8 ± 4.1	6.5 ± 2.6	0.254 ^a
HbA1c (%)	6.8 ± 1.5	6.3 ± 1.3	0.250 ^a
Holesterol (mmol/L)	4.8 ± 1.2	4.9 ± 1.2	0.908 ^a
LDL (mmol/L)	3 ± 1	2.9 ± 0.9	0.729 ^c
HDL (mmol/L)	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.5	0.635 ^a
Trigliceridi (mmol/L)	1.6 (0.6-4.2)	1.7 (0.2-6.2)	0.755 ^c
Gvožđe (umol/L)	11.2 ± 5.3	14.5 ± 5.8	0.060 ^a
Hemoglobin (g/L)	131.1 ± 16.7	137.6 ± 16	0.188 ^a
CRP (mg/L)	4 (1-117)	2.1 (1-34)	0.013 ^c

*Rezultati su predstavljani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija; median (minimum i maksimum), ili kao broj (n) učesnika. M-muški pol; F-ženski pol; BMI- indeks telesne mase; NT-proBNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; LDL-lipoproteini niske gustine; HDL-lipoproteini visoke gustine; CRP-C reaktivni protein; HbA1c-glikozilirani hemoglobin

^a Student's T-test; ^b Fisherov test, ^c Mann-Whitney U-test.

Tabela 2. Ispitivani antropometrijski i laboratorijski parametri u podgrupama u odnosu na vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid VE/VCO₂ slope

Varijable	VE/VCO ₂ slope	VE/VCO ₂ slope	Vrednost p
	< 36 n=37	≥ 36 n= 17	
Starost (godine)	63.4 ± 8.5	62.7 ± 6.8	0.777 ^a
Pol (M/F)	32/5	14/3	0.696 ^b
BMI (kg/m ²)	26.4 ± 3	26.5 ± 3.6	0.951 ^a
NT-proBNP (pg/ml)	308 (19-17582)	1705 (64-10367)	0.001 ^c
Kreatinin (umol/L)	83 (43-260)	90 (58-306)	0.113 ^c
Urea (mmol/L)	7 (3.8-66)	8.9 (3.3-19.9)	0.157 ^c
Mokraćna kis.(umol/L)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.015 ^a
Glikemija (mmol/L)	6.3 ± 2.4	8.3 ± 4	0.065 ^a
HbA1c (%)	6.1 ± 0.9	7.3 ± 1.9	0.034 ^a
Holesterol (mmol/L)	5 ± 1.2	4.5 ± 1.1	0.142 ^a
LDL (mmol/L)	3 ± 1	2.8 ± 0.8	0.494 ^c
HDL (mmol/L)	1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.3	0.273 ^a
Trigliceridi (mmol/L)	1.4 (0.2-6.5)	1.1 (0.6-4.5)	0.188 ^c
Gvožđe (umol/L)	14.9 ± 5	10.5 ± 5	0.009 ^a
Hemoglobin (g/L)	139.5 ± 14.5	126.8 ± 17.2	0.007 ^a
CRP (mg/L)	2 (1-32)	6 (1-117)	0.001 ^c

* Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina ± standardna devijacija; median (minimum i maksimum), ili kao broj (n) učesnika. M-muški pol; F-ženski pol; BMI- indeks telesne mase; NT-pro BNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida; LDL-lipoproteini niske gustine; HDL-lipoproteini visoke gustine; CRP-C reaktivni protein; HbA1c-glikozilirani hemoglobin

^a Student's T-test; ^b Fisherov test, ^c Mann-Whitney U-test

4.3. Vrednosti parametara standardne 2D ehokardiografije

Ispitivani parametri standardne 2D ehokardiografije u podgrupama u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika (peak VO₂) i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO₂ slope) prikazane su u tabelama 3 i 4.

Uočene su statistički značajno niže vrednosti FAC DK i MV E/e', dok su vrednosti SPDK bile statistički značajno veće kod pacijenata u grupi VO₂ peak ≤ 15 ml/kg/min u odnosu na pacijente u grupi VO₂ peak > 15 ml/kg/min (p = 0.036, p = 0.013, p = 0.005) (Tabela 3).

Dodatno, vrednosti bazalnog dijametra DK (D1), SPDK, TV E/e' i MV E/e' bile su statistički značajno veće, dok su vrednosti TAPSE i EF LK biplane bile su statistički značajno niže u grupi pacijenata sa VE/VCO₂ slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO₂ slope < 36 (p = 0.024, p = 0.002, p=0.023, p = 0.001, p=0.017, p=0.013) (Tabela 4).

Tabela 3. Ispitivani parametri standardne 2D ehokardiografije u podgrupama u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika (VO₂ peak)

Varijable	VO ₂ peak ml/kg/min	VO ₂ peak ml/kg/min	Vrednost p*
	≤15 n=17	>15 n= 37	
Desna komora			
Bazalni dijametar (mm)	37.4 ± 6.2	36.6 ± 5.1	0.618
Srednji dijametar (mm)	28.3 ± 6.2	27.2 ± 4.9	0.489
Longitudinalni dijametar (mm)	62 ± 6.9	59.5 ± 8	0.261
Dijastolni volumen (mL)	87.9 ± 23.8	93.8 ± 15.7	0.283
Sistolni volumen (mL)	43 ± 10.6	43.7 ± 8.4	0.792
Frakciona areja skraćenja (FAC) (%)	36.3 ± 5.7	40.1 ± 7.1	0.036
Ejekciona frakcija DK (%)	51.1 ± 7.6	53.2 ± 5.8	0.270
SPDK (mmHg)	42.5 ± 16.2	29.2 ± 9.2	0.005
TAPSE (log)	1.1 ± 1	1.1 ± 0.6	0.522
TV E/e'	0.91 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.252
Desna pretkomora			
TD (mm)	37.8 ± 7.6	35.6 ± 5	0.210
LD (mm)	51.9 ± 6.1	50.9 ± 5.6	0.553
Areja (cm ²)	15.8 ± 4.2	15.2 ± 2.6	0.543
Volumen (mL)	40.7 ± 20	37.8 ± 9.8	0.476
Leva komora			
EF LK biplane (%)	31.6 ± 6.5	35 ± 6.1	0.052
MV E/e'	1.1 ± 0.2	1 ± 0.2	0.013

*Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina ± standardna devijacija; D1DK – bazalni dijametar desne komore; D2DK - srednji dijametar desne komore; D3DK – longitudinalni/uzdužni dijametar desne komore; EDV DK- end-dijastolni volumen desne komore; ESV DK- end-sistolni volumen desne komore; FAC - areja frakcionog skraćenja; EF DK – ejekciona frakcija desne komore; SPDK - indirektno procenjeni sistolni pritisak desne komore; TAPSE- sistolno pomeranje trikuspidnog anulusa; TV E/e' odnos brzina ranog punjenja DK i brzine rane dijastolne relaksacije miokarda; TD- poprečni presek desne pretkomore; LD – uzdužni presek desne pretkomore; Areja DP- površina desne pretkomore; VDP- volumen desne pretkomore; EF biplane – ejekciona frakcija LK; MV E/e'- odnos brzina ranog punjenja LK i brzine rane dijastolne relaksacije miokarda;

*Student's T test

Tabela 4. Ispitivani parametri standardne 2D ehokardiografije u podgrupama u odnosu na ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid (VE/VCO₂ slope)

Varijable	VE/VCO ₂ slope	VE/VCO ₂ slope	Vrednost p*
	< 36 n=37	≥ 36 n= 17	
Desna komora			
Bazalni dijametar (mm)	35.8 ± 5.1	39.3 ± 5.6	0.024
Srednji dijametar (mm)	26.6 ± 5.2	29.5 ± 5.2	0.064
Longitudinalni dijametar (mm)	59.8 ± 8.3	61.4 ± 6.3	0.468
Dijastolni volumen (mL)	91.9 ± 19	94.1±18.1	0.573
Sistolni volumen (mL)	42.4 ± 8.7	45.8 ± 9.7	0.211
Frakciona areja skraćenja (FAC) (%)	30.2 ± 6.5	37.1± 7.4	0.124
Ejekciona frakcija DK (%)	53.2 ± 6.1	51.2 ± 7.2	0.314
SPDK (mmHg)	28.9 ± 10	43 ± 14.6	0.002
TAPSE (log)	1.1 ± 0.07	1.1 ± 0.08	0.017
TV E/e'	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.023
Desna pretkomora			
TD (mm)	35.3 ± 4.7	38.4 ± 8	0.149
LD (mm)	50.5 ± 5.5	52.8 ± 5.9	0.161
Areja (cm ²)	15 ± 2.6	16.2 ± 4	0.205
Volumen (mL)	36.5 ± 9.8	43.6 ± 18.7	0.070
Leva komora			
EF LK biplane (%)	35.5 ± 6	30.1 ± 6.4	0.013
MV E/e'	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.001

* Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina ± standardna devijacija; D1DK – bazalni dijametar desne komore; D2DK - srednji dijametar desne komore; D3DK – longitudinalni/uzdužni dijametar desne komore; EDV DK- end-dijastolni volumen desne komore; ESV DK- end-sistolni volumen desne komore; FAC - areja frakcionog skraćenja; EF DK – ejekciona frakcija desne komore; SPDK - indirektno procenjeni sistolni pritisak desne komore; TAPSE - sistolno pomeranje trikuspidnog anulusa; TV E/e' odnos brzina ranog punjenja DK i brzine rane dijastolne relaksacije miokarda; TD- poprečni presek desne pretkomore; LD – uzdužni presek desne pretkomore; Areja DP- površina desne pretkomore; VDP- volumen desne pretkomore; EF biplane – ejekciona frakcija LK; MV E/e'- odnos brzina ranog punjenja LK i brzine rane dijastolne relaksacije miokarda *Student's T test

4.4. Vrednosti parametara novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda

Ispitivani parametri novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda u podgrupama u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak) i u odnosu na odnosu na vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO_2) prikazani su u tabelama 5. i 6.

Uočene su statistički značajno niže vrednosti 2D LS DK i 2DS DP u grupi pacijenata sa VO_2 peak ≤ 15 ml/kg/min u odnosu na pacijente sa VO_2 peak >15 ml/kg/min ($p = 0.028, p = 0.024$), dok je statistički značajno bile veće vrednosti 3D ESV DK u grupi pacijenata sa peak $VO_2 \leq 15$ ml/kg/min u odnosu na pacijente sa peak $VO_2 > 15$ ml/kg/min ($p = 0.017$) (Tabela 5).

Dodatno, uočene su statistički značajno niže vrednosti 2D LS DK, 2DS DP, 3D UV DK i 3D EF DK, dok je statistički značajno bio veće vrednosti 3D ESV DK u grupi pacijenata sa VE/VCO_2 slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO_2 slope < 36 ($p = 0.001, p = 0.005, p = 0.001, p = 0.004, p = 0.001$) (Tabela 6).

Tabela 5. Ispitivani parametri novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda u podgrupama u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak)

Varijable	VO ₂ peak ml/kg/min	VO ₂ peak ml/kg/min	Vrednost p
	≤ 15 n=17	>15 n= 37	
2D LS DK (%)	19.4 ± 3.1	21.3 ± 2.9	0.028
2DS DP (%)	28.7 ± 4.7	32.5 ± 7	0.024
3D EDV DK (mL)	114.5 ± 13.7	109.2 ± 15.6	0.230
3D ESV DK (mL)	62.2 ± 8.6	54.7 ± 11.1	0.017
3D UV DK (mL)	52.2 ± 13.8	54.3 ± 13.6	0.612
3D EF DK (%)	45.2 ± 8	49.6 ± 8.7	0.083

*2D LS DK – 2D longitudinalni strain desne komore procenjen 2D ehokardiografijom; 2DS DP – 2D strain desne pretkomore iz preseka četiri šupljine; 3D EDV DK – end - dijasolni volumen desne komore procenjen 3DE; 3D ESV DK – end-sistolni volumen desne komore procenjen 3DE; 3D UV DK – udarni volumen desne komore procenjen 3DE; 3D EF DK– ejectionna frakcija desne komore procenjena 3DE

*Student's T test

Tabela 6. Ispitivani parametri novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda u podgrupama u odnosu na vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO₂)

Varijable	VE/VCO ₂ slope	VE/VCO ₂ slope	Vrednost p
	< 36 n=37	≥ 36 n= 17	
2D LS DK (%)	21.6 ± 2.7	18.6 ± 2	0.001
2DS DP (%)	32.9 ± 6.1	27.6 ± 6.3	0.005
3D EDV DK (mL)	111.2 ± 15.7	110 ± 14.1	0.798
3D ESV DK (mL)	53.8 ± 10	64.1 ± 9.6	0.001
3D UV DK (mL)	57.1 ± 12.3	45.9 ± 13.1	0.004
3D EF DK (%)	51.4 ± 6.9	41.4 ± 8.2	0.001

*2D LS DK – 2D longitudinalni strain desne komore procenjen 2D ehokardiografijom; 2DS DP – 2D strain desne pretkomore iz preseka četiri šupljine; 3D EDV DK – end - dijasolni volumen desne komore procenjen 3DE; 3D ESV DK – end-sistolni volumen desne komore procenjen 3DE; 3D UV DK – udarni volumen desne komore procenjen 3DE; 3D EF DK– ejectiona frakcija desne komore procenjena 3DE

*Student's T test

4.5. Senzitivnost i specifičnost ehokardiografskih parametara desne komore u odnosu na parametre kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem procenjeni primenom ROC (engl. receiver operating characteristic) krivih

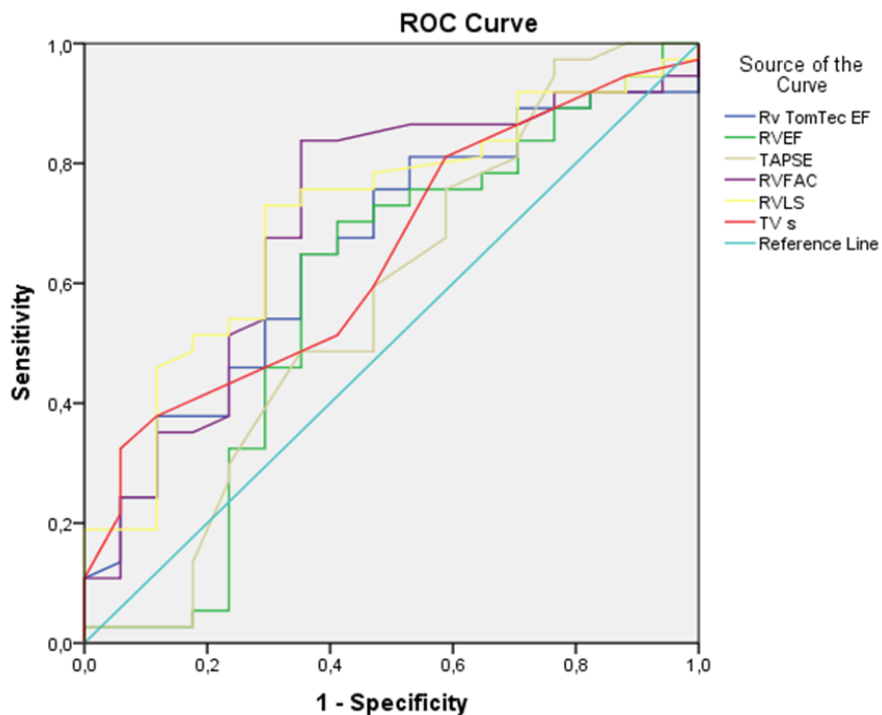
Međusobni odnos ehokardiografskih parametara desne komore i parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata uključenih u istraživanje analiziran je primenom ROC (engl. *receiver operating characteristic*) krivih. Parametri ROC krive odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara i vršne potrošnje kiseonika prikazani su u tabeli 7. i na grafikonu 5. Analizirajući sve parametre uočeno je da najveću površinu ispod krive ima 2D longitudinalni strain desne komore 0.71 [95% interval poverenja (IP) 0.56-0.86] (p=.0014).

Tabela 7. ROC kriva odnosa selektovanih standardnih i novih ehokardiografskih parametara desne komore i vršne potrošnje kiseonika

Varijable	PIK	SG	95% IP		p vrednost
			Donja vrednost	Gornja vrednost	
3D EF DK (%)	0.657	0.078	0.504	0.811	0.065
2D EF DK (%)	0.582	0.093	0.400	0.763	0.337
TAPSE (cm)	0.572	0.092	0.392	0.752	0.397
FAC DK	0.705	0.079	0.551	0.860	0.016
2D LS DK	0.709	0.075	0.562	0.856	0.014
TV s'	0.648	0.078	0.495	0.801	0.083

PIK-površina ispod krive; SG-standardna greška; IP-interval poverenja; 3D EF DK– ejectionna frakcija desne komore procenjena 3DE, 2D EF DK – ejectionna frakcija desne komore procenjena 2DE, TAPSE – sistolno pomeranje trikuspidnog anulusa; FAC DK – areja frakcionog skraćenja desne komore; 2D LS DK – globalni longitudinalni strain desne komore, TVs' – sistolna brzina trikuspidnog anulusa procenjena tkivnim Dopplerom

Grafikon 5. ROC kriva odnosa selektovanih standardnih i novih ehokardiografskih parametara desne komore i vršne potrošnje kiseonika (VO₂ peak)



Parametri ROC krive odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara desne komore i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid prikazani su u tabeli 8.i na grafikonu 6. Rezultati su pokazali da najveću površinu ispod krive takođe ima longitudinalni strain desne komore (2D LS DK) 0.83 [95% IP 0.71-0.95] (p=0.001).

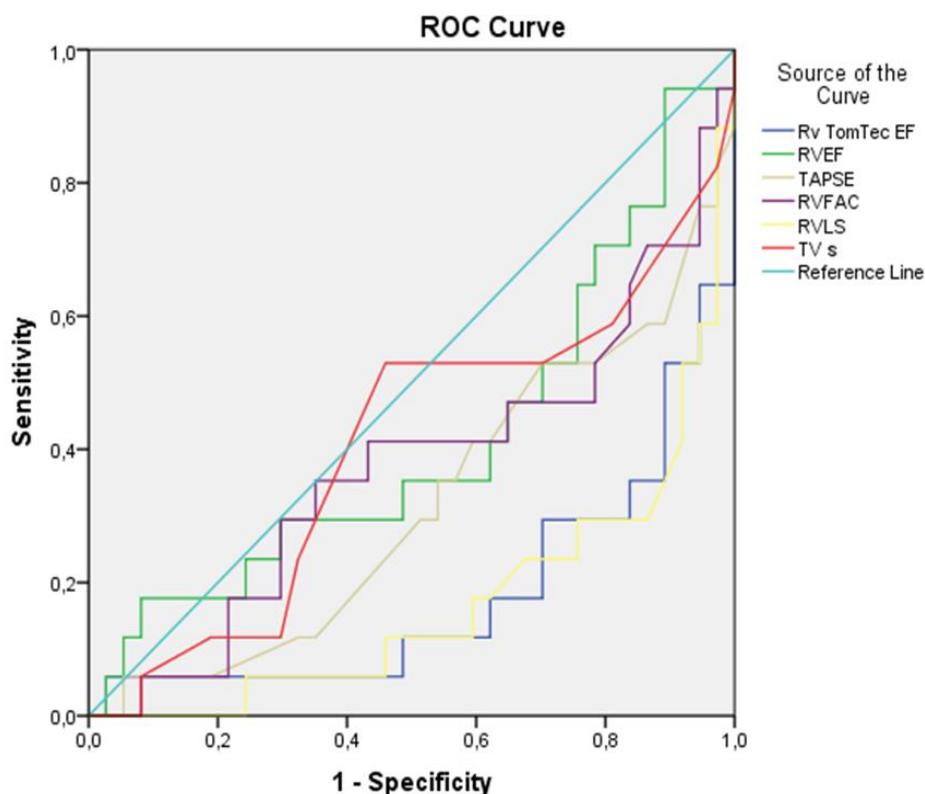
Tabela 8. ROC kriva odnosa selektovanih standardnih i novih ehokardiografskih parametara desne komore i ventilarnog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO₂)

Varijable	PIK	SG	95% IP		p vrednost
			Donja vrednost	Gornja vrednost	
3D EF DK (%)	0.820	0.067	0.688	0.952	0.001
2D EF DK (%)	0.587	0.088	0.413	0.760	0.310
TAPSE (cm)	0.682	0.080	0.525	0.839	0.033
FAC DK	0.626	0.087	0.455	0.7596	0.141
2D LS DK	0.831	0.061	0.712	0.951	0.001
TV s'	0.594	0.088	0.421	0.766	0.272

PIK-površina ispod krive; SG-standardna greška; IP-interval poverenja;

3D EF DK – ejectiona frakcija desne komore procenjena 3DE , 2D EF DK– ejectiona frakcija desne komore procenjena 2DE, TAPSE- sistolno pomeranje trikuspidnog anulusa; FAC DK– areja fraktionog skraćenja desne komore; 2D LS DK – globalni longitudinal strain desne komore, TVs' – sistolna brzina trikuspidnog anulusa procenjena tkivnim Dopplerom.

Grafikon 6. ROC kriva odnosa selektovanih standardnih ehokardiografskih parametara desne komore i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO₂ slope)



4.6. Senzitivnost i specifičnost ehokardiografskih parametara desne pretkomore u odnosu na parametre kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem procenjeni primenom ROC krivih

Međusobni odnos ehokardiografskih parametara desne pretkomore i parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata uključenih u istraživanje analiziran je primenom ROC krivih; parametri ROC krive odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara desne pretkomore i vršne potrošnje kiseonika. Analizirajući sve parametre uočeno je da najveću površinu ispod krive ima 2D strain desne pretkomore (2DS DP) iz preseka četiri šupljine 0.663 [95% interval poverenja (IP) 0.52-0.79] ($p=0.029$) (Tabela 9, Grafikon 7).

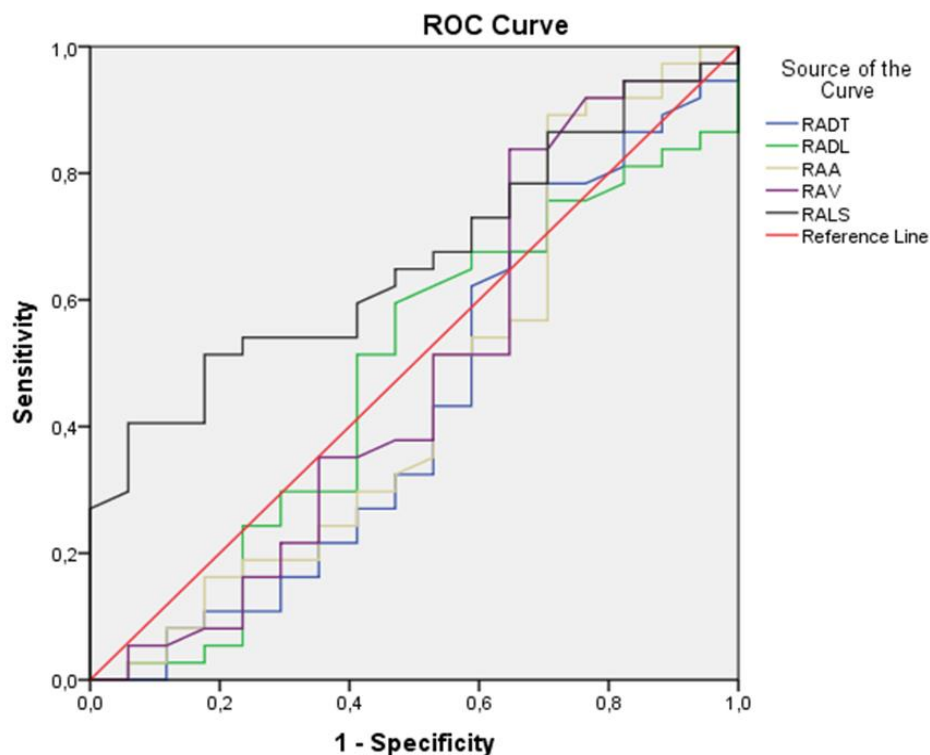
Tabela 9. ROC kriva odnosa selektovanih standardnih i novih ehokardiografskih parametara desne pretkomore i vršne potrošnje kiseonika (VO₂ peak)

Varijable	PIK	SG	95% IP		p vrednost
			Donja vrednost	Gornja vrednost	
TD DP (mm)	0.430	0.091	0.253	0.608	0.413
LP DP (mm)	0.476	0.088	0.303	0.649	0.780
Areja DP (cm ²)	0.462	0.093	0.279	0.644	0.655
VDP (mL)	0.483	0.094	0.299	0.666	0.838
2DS DP (%)	0.663	0.074	0.518	0.786	0.029

PIK-površina ispod krive; SG-standardna greška; IP-interval poverenja;

*TD DP- transverzalni (poprečni) dijametar desne pretkomore; LP DP-longitudinalni (uzdužni) dijametar desne pretkomore; Areja DP- površina desne pretkomore; VDP- volumen desne pretkomore; 2DS DP – 2D strain desne pretkomore

Grafikon 7. ROC kriva odnosa selektovanih standardnih i novih ehokardiografskih parametara desne pretkomore i vršne potrošnje kiseonika (VO₂ peak)



Parametri ROC krive odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara desne pretkomore i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO₂ slope) prikazani su u tabeli 10. i grafikonu 8. Rezultati su pokazali da najveću površinu ispod krive ima 2D strain desne pretkomore (2DS DP) iz preseka četiri šupljine procenjen 0.731 [95% IP 0.58-0.88] (p=0.007).

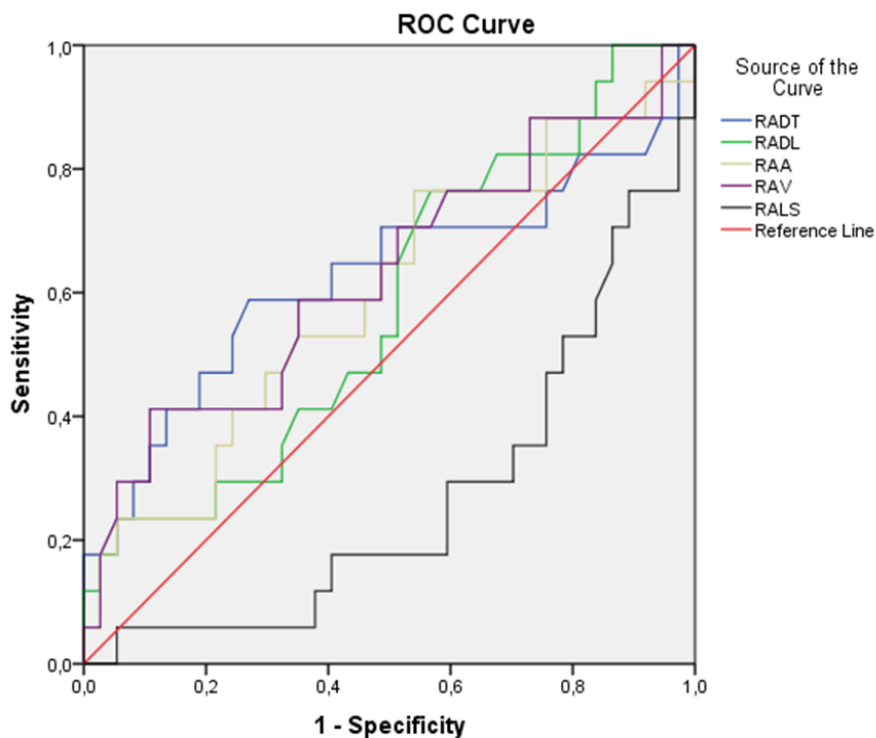
Tabela 10. ROC kriva odnosa selektovanih standardnih i novih ehokardiografskih parametara desne pretkomore i ventilarnog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO₂ slope)

Varijable	PIK	SG	95% IP		p vrednost
			Donja vrednost	Gornja vrednost	
TD DP (mm)	0.376	0.093	0.194	0.558	0.146
LD DP (mm)	0.421	0.084	0.256	0.585	0.352
Areja DP (cm²)	0.405	0.086	0.235	0.574	0.264
VDP (mL)	0.371	0.087	0.201	0.542	0.131
2DS DP (%)	0.731	0.074	0.585	0.876	0.007

PIK-površina ispod krive; SG-standardna greška; IP-interval poverenja;

*TD DP- transversalni (poprečni) dijametar desne pretkomore; LP DP- longitudinalni (uzdužni) dijametar desne pretkomore; Areja DP- površina desne pretkomore; VDP- volumen desne pretkomore; 2DS DP – 2D strain desne pretkomore

Grafikon 8. ROC kriva odnosa selektovanih standardnih ehokardiografskih parametara desne komore i ventilarnog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO₂ slope)



4.7. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametrima standardne 2D ehokardiografije

Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem sa parametrima standardne 2D ehokardiografije prikazana je u tabeli 11. Rezultati pokazuju da postoji statistički značajna pozitivna povezanost između vrednosti VO₂ peak i 2D FAC ($p < 0.05$), TAPSE ($p < 0.05$), EF LK biplane ($p < 0.05$), i MV E/e' ($p < 0.05$), kao i visoko statistički značajna negativna povezanost između SPDK ($p < 0.001$) i transvezalnog (poprečnog) dijametra DP ($p < 0.05$).

Uočene su visoko statistički značajne pozitivne korelacije između vrednosti VE/VCO₂ slope i SPDK ($p < 0,001$), kao i da postoji statistički značajna negativna korelacija između vrednosti VE/VCO₂ i EF LK biplane ($p < 0.001$), kao i TAPSE i MV E/e' ($p < 0.05$) (Tabela 11).

Tabela 11. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem sa parametrima standardne 2D ehokardiografije

Varijable	Vršna potrošnja kiseonika (VO₂ peak) ml/kg/min	Ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid (VE/VCO₂)
D1 DK (mm)	-0.09	0.259
D2 DK (mm)	0.04	0.130
D3 DK (mm)	-0.109	0.204
EDV DK (mL)	0.192	0.134
ESV DK (mL)	0.122	0.132
FAC DK (%)	0.274*	-0.129
2D EF DK (%)	0.134	-0.017
SPDK (mmHg)	-0.483**	0.466**
TAPSE (cm)	0.293*	-0.341*
Desna pretkomora		
TD DP (mm)	-0.286*	0.245
LD DP (mm)	-0.184	0.124
Areja DP (cm ²)	-0.063	0.093
VDP (mL)	-0.125	0.168
Leva komora		
EF biplane (%)	0.347*	-0.452**
MV E/e'	0.257*	-0.355*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, Sprimanova korelacija, Pirsonova korelacija; D1DK – bazalni dijametar desne komore; D2DK- srednji dijametar desne komore; D3DK – longitudinalni/uzdužni dijametar desne komore; EDV DK- end-dijastolni volumen desne komore; ESV DK- end-sistolni volumen desne komore; FAC DK-areja frakcionog skraćenja desne komore; 2D EF DK – ejectiona frakcija desne komore; SPDK - indirektno procenjeni sistolni pritisak desne komore; TAPSE- sistolno pomeranje trikuspidnog anulusa; TD DP- poprečni dijametar desne pretkomore; LD DP – uzdužni dijametar desne pretkomore; Areja DP- površina desne pretkomore; VDP- volumen desne pretkomore; EF biplane – ejectiona frakcija LK; MV E/e'-odnos brzina ranog punjenja LK i brzine rane diastolne relaksacije miokarda

4.8. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem sa parametrima novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda

Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametrima novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda prikazana je u tabeli 12.

Rezultati su pokazali da su vrednosti VO_2 peak u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa vrednostima globalnog 2DE longitudinalnog straina desne komore (2D LS DK), udarnim volumenom desne komore procenjen 3DE (3D UV DK) ($p < 0.05$), kao i u visokostatistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa vrednostima ejekcione frakcije leve komore procenjene 3DE ($p < 0.001$). Uočena je statistički značajna negativna korelacija između vrednosti VO_2 peak i end-sistolnim volumenom DK procenjen 3DE ($p < 0.05$) (Tabela 12, Grafikoni 9, 11, 13).

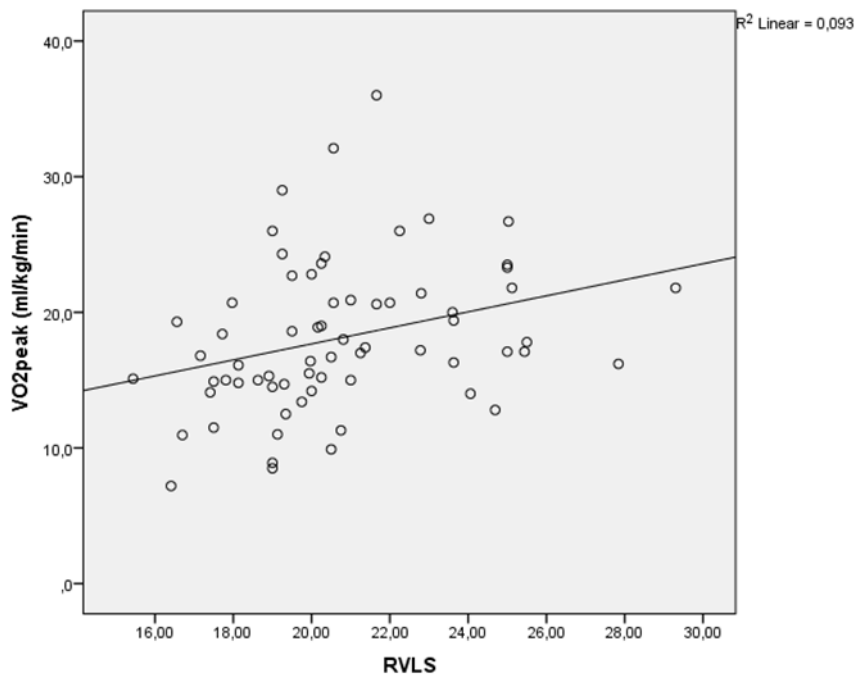
Takođe, rezultati su pokazali da su vrednosti VE/VCO_2 slope u značajnoj negativnoj korelaciji sa vrednostima straina desne komore procenjenog 2DE ($p < 0.001$), straina desne pretkomore procenjenog 2DE ($p < 0.05$), ejekcione frakcije desne komore procenjena 3DE ($p < 0.001$) i udarnog volumena desne komore procenjen 3DE ($p < 0.05$). S druge strane, pokazano je da su vrednosti VE/VCO_2 slope u značajnoj pozitivnoj korelaciji end-sistolnim volumenom DK procenjen 3DE ($p < 0.001$) (Tabela 12, Grafikoni 10, 12, 14).

Tabela 12. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametrima novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda

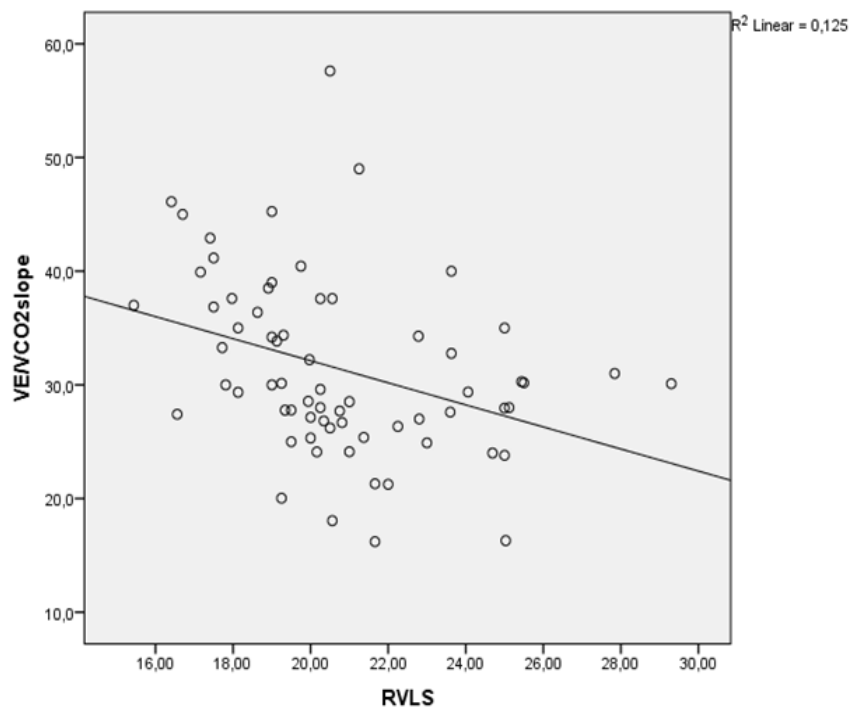
Varijable	Vršna potrošnja kiseonika (VO_2 peak) ml/kg/min	Ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid (VE/VCO_2)
2D LS DK (%)	0.332*	-0.394**
2DS DP (%)	0.176	-0.296*
3D EDV DK (mL)	0.008	0.025
3D ESV DK (mL)	-0,279*	0.417**
3D UV DK (mL)	0.246*	-0.314*
3D EF DK (%)	0.335**	-0.450**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, Sprimanova korelacija, Pirsonova korelacija; 2D LS DK – longitudinalni strain desne komore procenjen 2D ehokardiografijom; 2DS DP – 2D strain desne pretkomore iz preseka četiri šupljine; 3D EDV DK – end-dijastolni volumen desne komore procenjen 3DE; 3D ESV DK – end-sistolni volumen desne komore procenjen 3DE; 3D UV DK – udarni volumen desne komore procenjen 3DE; 3D EF DK – ejekciona frakcija desne komore procenjena 3DE

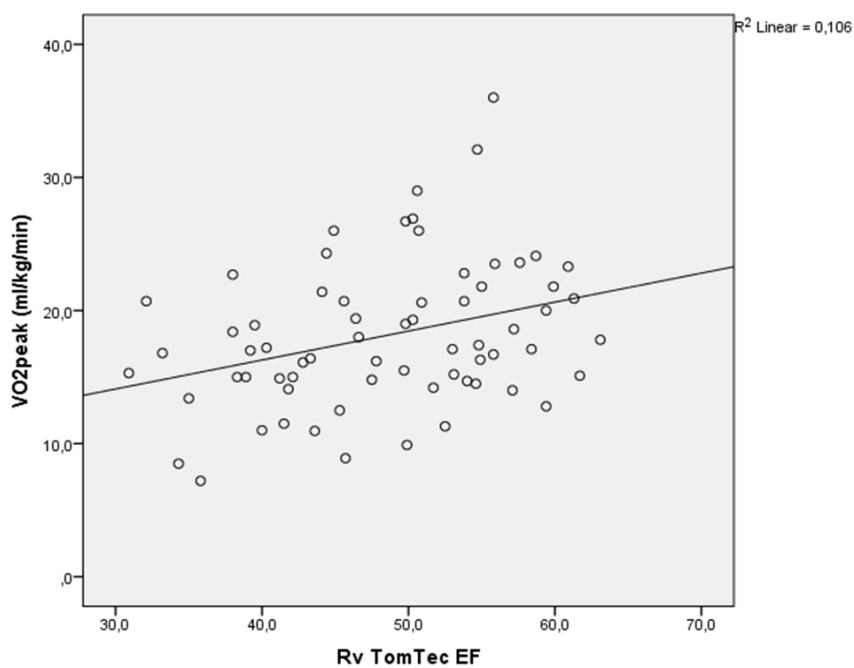
Grafikon 9. Korelacija VO₂ peak sa 2D globalnim longitudinalnim strainom DK



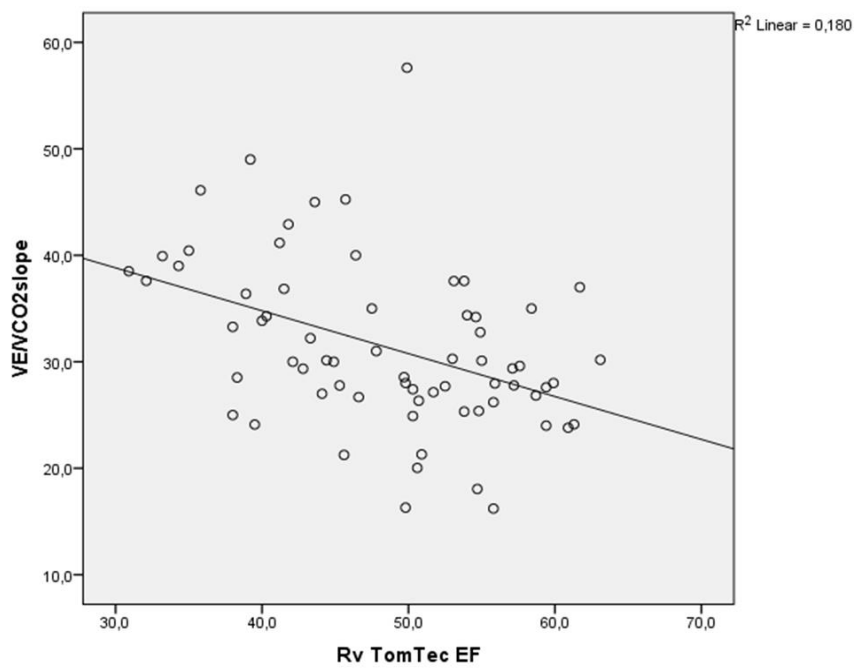
Grafikon 10. Korelacija VE/VCO₂ slope sa 2D globalnim longitudinalnim strainom DK



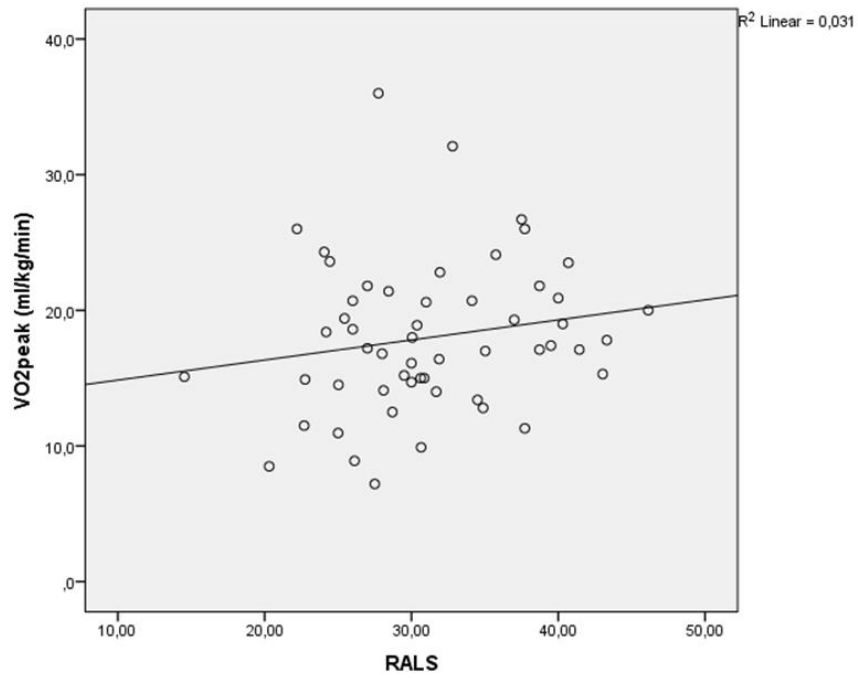
Grafikon 11. Korelacija VO₂ peak sa ejectionom frakcijom desne komore procenjene 3DE



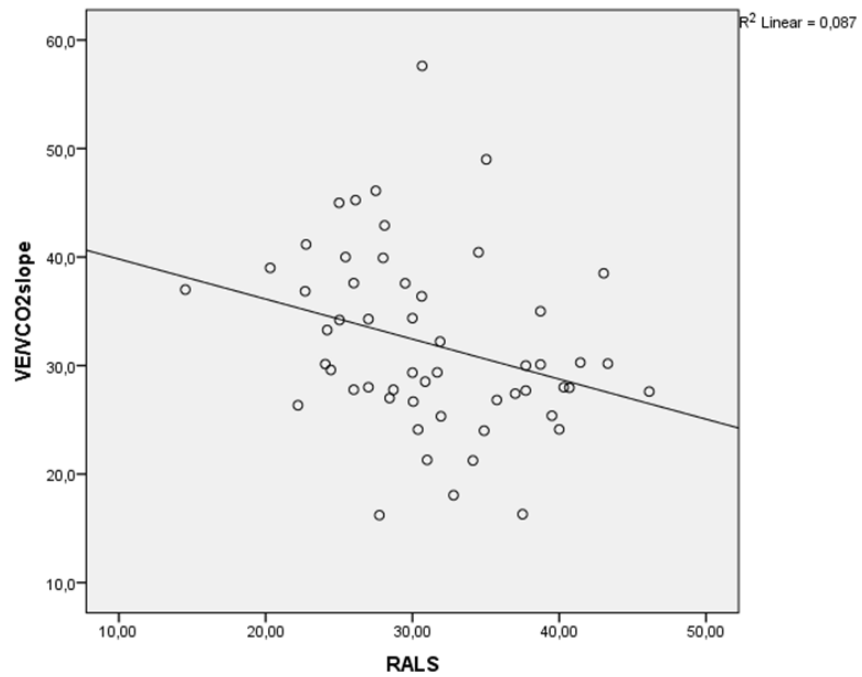
Grafikon 12. Korelacija VE/VCO₂ slope sa sa ejectionom frakcijom desne komore procenjene 3DE



Grafikon 13. Korelacija VO₂ peak sa 2D globalnim strainom desne pretkomore



Grafikon 14. Korelacija VE/VCO₂ slope sa 2D globalnim strainom desne pretkomore



5. DISKUSIJA

Srčana slabost je klinički sindrom u kome je poremećena srčana funkcija uzrok nedovoljnog snabdevanja kiseonikom i drugim hranljivim materijama perifernih organa. Funkcija desne komore i njena uloga u srčanoj insuficijenciji je bila zanemarivana dugo vremena. U ranim istraživanjima desnoj komori je pridavan značaj samo sprovođenja krvi. Danas se zna da disfunkcija desne komore ima uticaj na mortalitet pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom (26). Slabost levog srca je često praćena morfološkim i funkcionalnim promenama desnog srca (3) najčešće kao posledica povećanog naknadnog opterećenja, usled dugotrajne dijastolne i/ili sistolne disfunkcije LK, ali može biti i posledica oboljenja koja uključuju i desnu komoru, kao što su ishemijska bolest ili dilatativna kardiomiopatija obe komore (3).

Zbog kompleksne strukture i specifične kontrakcije desne komore (DK), koja se razlikuje od strukture i kontrakcije LK, desno srce se ne može u potpunosti evaluirati na isti način kao i levo srce (26). Iako je poznato da je disfunkcija DK nezavisni prediktor lošijeg ishoda kod pacijenata sa srčanom slabošću, uloga DK u sniženom funkcionalnom kapacitetu ovih bolesnika nije u potpunosti razjašnjena (23).

Osnovna hipoteza ove doktorske disertacije bila je da nove 2D (mekanika desne komore i desne pretkomore procenjena 2DE speckle tracking metodom) i 3D ehokardiografske tehnike, kojima se procenjuje morfologija i funkcija desnog srca imaju prednost u identifikaciji bolesnika sa redukovanom funkcijom desne komore i niskim funkcionalnim kapacitetom u odnosu na standardne ehokardiografske tehnike, kao i da postoji značajna korelacije između dobijenih vrednosti parametara desne komore, 2D i 3D ehokardiografijom i funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa sniženom ejectionom frakcijom leve komore.

Ovo istraživanje je rađeno u cilju potvrđivanja prethodno navedene hipoteze i obuhvatilo 54 pacijenata sa sistolnom disfunkcijom leve komore, ishemijske etiologije (EF LK < 40%) podeljenih u dve podgrupe u zavisnosti od vrednosti parametara CPET-a (peak VO₂, ≤ 15 i >15 ml/kg/min; VE/VCO₂ slope, < 36 i ≥ 36) kod kojih su ispitivane razlike u vrednostima ehokardiografskih parametara desnog srca procenjenih,

kako standardnom 2D ehokardiografijom, tako i novim 2D i 3D ehokardiografskim tehnikama.

Prethodne studije su pokazale da je sistolna disfunkcija DK značajna prognostička varijabla kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (24,25,121).

Tradicionalno, sistolna funkcija desne komore je uglavnom procenjavana nevolometrijskim konvencionalnim ehokardiografskim parametrima, kao što su TAPSE i FAC DK (152,153). Pokazano je da se ovi parametri mogu koristiti kako za inicijalnu dijagnostiku, tako i za praćenje funkcije desne komore (25, 154).

Štaviše, u studiji Kjaergaard i saradnika pokazano je da su TAPSE i FAC DK u korelaciji sa EF DK, koja je merena magnetnom rezonancom srca (CMR) ili radionuklidnom ventrikulografijom (RVN) (155). U ovoj studiji je pokazano da su 2DE volumeni DK u značajnoj korelaciji sa volumenima DK koji su procenjeni magnetnom rezonancom srca (CMR), koja je i dalje zlatni standard. Iako je TAPSE imao bolju korelaciju sa EF DK koja je procenjena CMR-om, $r=0.48$, $p<0.01$; imao je i značajnu korelaciju sa EF DK procenjenom 3DE, $p<0.05$. Od svih 2DE parametara, pri standardnoj ehokardiografiji, za rutinska merenja u svakodnevnoj kliničkoj praksi, TAPSE se preferira u odnosu na 3DE i SPECT tehnike za brzu procenu EF DK (155).

U našoj studiji, vrednosti FAC DK su bile značajno niže ($p = 0.027$), u grupi pacijenata gde je $\text{peak VO}_2 \leq 15 \text{ ml O}_2/\text{kg}/\text{min}$, a vrednosti TAPSE su bile značajno niže ($p = 0.017$) kod pacijenata sa $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope} \geq 36$, odnosno oba parametra su bila niža u grupama u kojima su bili pacijenti sa srčanom insuficijencijom sa lošijom prognozom. Takođe, FAC DK i TAPSE su bili u pozitivnoj korelaciji sa peak VO_2 , a postojala je i značajna negativna korelacija između TAPSE i $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$. Naši rezultati su saglasni sa podacima iz literature (156, 157).

Nasuprot tome u studijama Rubis i saradnika i Witte i saradnika nije pokazana značajna veza između konvencionalnih ehokardiografskih parametara i funkcionalnog kapaciteta pacijenata sa srčanom insuficijencijom (122,123).

Iako je ove ehokardiografske parametre relativno lako izmeriti, a pored toga su i reproducibilni i validirani kod pacijenata sa srčanom slabošću, oni procenjuju samo

regionalnu funkciju DK (158). Pored toga, ove metode konvencionalne ehokardiografije imaju svoja ograničenja. Tako npr. TAPSE je parametar koji je relativno zavistan od ugla preseka i opterećenja DK, dok je glavno ograničenje u dobijanju frakcionog linearnog skraćanja (FAC DK) loša definisanost prednjeg zida DK (65).

Ejekciona frakcija desne komore (EF DK) procenjena konvencionalnom ehokardiografijom, dugo godina unazad je prepoznata kao važan prediktor ishoda kod pacijenata sa srčanom slabošću (124). Procena EF DK, end-dijastolnog i end-sistolnog volumena DK u ovoj studiji nije pokazala značajnu razliku između ispitivanih podgrupa i nije pokazala značajne korelacije sa ispitivanim ergospirometrijskim parametrima. U literaturi inače nema dovoljno podataka o vezi na ovaj način procenjene EF DK i funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Ovakav nalaz ne čudi, s obzirom da je primena konvencionalne ehokardiografije u proceni volumena i EF DK veliki izazov, uzimajući u obzir položaj DK u grudnom košu i njenu kompleksnu geometriju (89,159).

Međutim, uvođenje novih ehokardiografskih metoda značajno je poboljšalo sposobnost procene volumena i funkcije DK. Dobro je poznato da su 2D-STE i 3DE merenja nezavisna od ugla, da su brzo izvodljive i preciznije metode u poređenju sa konvencionalnom ehokardiografijom (89,159).

Nove ehokardiografske metode omogućuju tačnu procenu volumena i EF DK sa rezultatima merenja koji dobro koreliraju sa merenjima dobijenim magnetnom rezonancom srca (160,161).

Iako CMR omogućuje visoko reproducibilnu 3D kvantifikaciju desne komore i smatra se zlatnim standardom za procenu funkcije DK, postoji nekoliko ograničenja vezanih za njegovu upotrebu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Drugim rečima, nije široko dostupna, vremenski je zahtevna i kontraindikovana u nekim stanjima (161).

Uzevši u obzir sve te činjenice, nove ehokardiografske metode predstavljaju prvi izbor za procenu strukture, funkcije i mehanike DK kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (89,159).

Naša studija je koristila 2D-STE i 3DE kako bi se utvrdilo da li novi ehokardiografski parametri DK koreliraju sa parametrima funkcionalnog kapaciteta kod pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanom EF LK (engl. HFrEF) i da li oni imaju moć da identifikuju bolesnike sa lošijom prognozom, procenjeno rezultatima kardiopulmonalnog testa opterećenja.

Pokazano je da je parametar 2D LS DK očekivano značajno niži u grupi bolesnika sa lošijom prognozom shodno vršnoj potrošnji kiseonika ($19.4 \pm 3.1\%$, vs $21.3 \pm 2.9\%$; $p = 0,028$), kao i u grupi sa lošijom prognozom shodno ventilatornom ekvivalentu za ugljen-dioksid (18.6 ± 2 , vs 21.6 ± 2.7 , $p = 0,001$). Naši su rezultati su bili u skladu sa rezultatima prethodno objavljenih studija (162-164).

Naime, Cameli i saradnici (162) u svojoj studiji su pokazali da je 2D LS DK bio najjači prediktor kliničkog ishoda u 98 uzastopnih pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom u toku procene pacijenata za srčanu transplantaciju. 2D LS DK je bio jači prediktor kliničkog ishoda kako od 2D LS LK, tako i od drugih konvencionalnih ehokardiografskih parametara (162).

Garcia-Martin i saradnici (163) u studiji koja je objavljena 2016. godine, a koja je obuhvatila 103 pacijenata sa različitim stepenima težine funkcionalne trikuspidne regurgitacije, kao posledica oboljenja levog srca, pokazali su da je 2D LS DK jači prediktor za razvoj srčane slabosti nego TAPSE, kao konvencionalni ehokardiografski parametar korišćen za procenu sistolne funkcije DK (163).

Štaviše, Vizzardi i saradnici (164) su ispitivali prognostičku vrednost različitih ehokardiografskih parametara za evaluaciju funkcije DK kod 60 pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću, sa redukovanom sistolnom funkcijom LK (EF LK <40%). Pokazali su da je 2D LS DK jedina varijabla povezana sa srčanom smrću ili hospitalizacijom zbog srčane slabosti i da je 2D LS DK bio jači prediktor negativnog ishoda od konvencionalnih ehokardiografskih parametara za procenu funkcije DK, TAPSE ili FAC DK (164).

Salerno i saradnici (165) ispitivali su odnos između disfunkcije DK i odgovora na CPET kod pacijenata sa ishemijskom dilatativnom kardiomiopatijom. Oni su

detektovali značajnu korelaciju između 2D LS DK i VO_2 peak ($p < 0,001$) i pokazali da je 2D LS DK ostao značajan čak i u multivarijantnoj analizi.

U našoj studiji testirana je senzitivnost i specifičnost konvencionalnih i novih ehokardiografskih parametara (2D LS DK i 3DE EF DK) funkcije DK u odnosu na vršnu potrošnju kiseonika, primenom ROC krive. Analizirajući sve parametre uočeno je da najveću površinu ispod krive ima 2D longitudinalni strain desne komore, 0.71 [95% interval poverenja (IP) 0.56-0.86] ($p=0.0014$). Testiranjem senzitivnosti i specifičnosti istih ovih parametara, ali u odnosu na vrednost ventilatornog ekvivalenta za ugljen dioksid, došli smo do podatka da je najveću površinu pod krivom imao takođe parametar 2D LS DK, 0.83 [95% IP 0.71-0.95] ($p=0.001$).

U literaturi nema podataka vezano za dijagnostičku tačnost ovog parametra u identifikaciji pacijenata sa lošijom prognozom shodno rezultatima testa. U tom smislu, naši rezultati doprinose dodatnom osvetljavanju ove problematike.

Što se tiče 3DE ehokardiografskih parametara u našoj studiji ispitivani su 3DE volumeni (EDV, ESV, UV) i 3DE EF DK. U obe grupe pacijenata sa lošijom prognozom (VO_2 peak < 15 ml/min/kg, i VE/VCO_2 slope > 36) zabeležene su očekivano visoke prosečne vrednosti end-sistolnog i end-dijastolnog volumena DK, kao i niže prosečne vrednosti 3D EF DK, u odnosu na prosečne vrednosti u zdravoj evropskoj populaciji (166).

Pronašli smo značajne pozitivne korelacije između vrednosti peak VO_2 i 2D LS DK, 3D UV DK i 3D EF DK, i značajne negativne korelacije između vrednosti VE/VCO_2 slope i istih parametara.

Iako nema mnogo podataka u literaturi vezanih za ovu problematiku, naši rezultati su u skladu sa studijom D'Andrea i saradnika koja je izvedena na 70 pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću; od kojih je 30 pacijenata bilo sa ishemijskom, a 40 pacijenata sa dilatativnom kardiomiopatijom. Svim pacijentima je sprovedena 3DE analiza i desne i leve komore, a funkcionalni kapacitet je bio procenjen kardiopulmonalnim testom opterećenja (126). Pokazano je da 3D EF DK direktno korelira sa peak VO_2 ($p < 0,0001$) i obrnuto sa VE/VCO_2 slopom ($p < 0,001$). Dodatno, multivarijantnom analizom pokazano je da se 3D EF DK izdvojila kao nezavisna

determinanta procenta predikovane potrošnje kiseonika (VO_2 peak %) tokom kardiopulmonalnog testa opterećenja (126).

Još krajem prošlog veka pojavili su se radovi koji su se bavili vezom EF DK i funkcionalnog kapaciteta, ali i mortaliteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

U studiji Di Salvo i saradnika na 66 pacijenata sa odmaklom srčanom slabošću, gde je EF DK procenjivana radionuklidnom ventrikulografijom, pokazano je da je ista najpotentniji prediktor preživljavanja u ovoj grupi pacijenata (124).

U studiji De Groote i saradnika, koja je sprovedena na 205 pacijenata sa srčanom slabošću, u kojoj je EF DK takođe procenjena radionuklidnom ventrikulografijom, pored NYHA klase i procenta predikovane potrošnje kiseonika, u multivarijantnoj analizi, EF DK se izdvojila kao nezavisni prediktor preživljavanja kod ovih pacijenata (3).

Poznato je da DK igra ključnu ulogu u regulaciji i komplijansi plućnog vaskularnog sistema. U naporu, disfunkcija DK rezultira povećanjem vaskularnih pritisaka i poremećenom razmenom kiseonika. Bazirano na ovim temeljima, prognostička snaga 2D LS DK je superiorna u odnosu na druge ehokardiografske parametre i mogla bi se objasniti činjenicom da smanjeni strain DK bolje ukazuje na težak poremećaj funkcije DK. Zapravo, sistolno skraćenje DK, od baze do vrha, pruža informacije i o pražnjenju i dilataciji DK.

U našoj studiji takođe procenjivana je longitudinalna deformacija DP (2DS DP); dobijena prosečna vrednost 2DS DP je bila očekivano niža ($31.3 \pm 6.6\%$) u odnosu na referentne vrednosti koje su opisali Padelletti i saradnici (167). Isti autori su takođe pokazali na 31 hemodinamski stabilnom pacijentu sa srčanom insuficijencijom niske prosečne vrednosti 2DS DP ($19.4 \pm 8.4\%$).

Na našem materijalu 2DS DP nije značajno statistički korelirao sa vršnom potrošnjom kiseonika ($r = 0.176$, $p > 0.05$), ali jeste pokazana statistički značajna negativna veza sa vrednošću ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid ($r = -0.296$, $p < 0.05$). U literaturi nema mnogo podataka koji opisuju vezu parametara deformacije DP i funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom ishemijske

etiologije. Međutim, Padeletti i saradnici su pokazali da je globalni strain DP u značajnoj vezi sa plućnim pritiskom (meren kateterizacijom desnog srca), te da globalni strain i strain rate DP, mogu predvideti plućnu hipertenziju kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (167).

D'Andrea i saradnici su takođe pokazali da je strain lateralnog zida DP bio snižen kod pacijenata sa dilatacionom kardiomiopatijom koji nisu odgovarali na resinhronizacionu terapiju u poređenju sa grupom bolesnika koji su bili „responderi” ($24.3 \pm 10.2\%$ u odnosu na $40.2 \pm 8.9\%$, $p < 0.001$) (168).

Isto tako, longitudinalni strain i strain rate DP bili su značajno povećani kod bolesnika sa koronarnom bolešću srca, što upućuje na kompenzatorni mehanizam koji služi za održavanje udarnog volumena DK (36). Zanimljivo je da nije bilo razlike između pacijenata sa blagom i teškom formom koronarne bolesti, što ukazuje da se longitudinalni strain DP može koristiti kao rani marker koronarne bolesti (36).

Na našem materijalu je ispitivana senzitivnost i specifičnost ovog parametra, kao i konvencionalnih ehokardiografskih parametara DP (TD DP, LD DP, areja DP, VDP) primenom ROC krive. Rezultati su pokazali da najveću površinu ispod krive ima 2D strain desne pretkomore (2DS DP) iz preseka četiri šupljine 0.731 [95% IP $0.58-0.88$] ($p=0.007$).

Postoji izvestan broj studija koji pokazuju prognostički značaj indeksiranog volumena desne pretkomore kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (169). Međutim ne postoje podaci koji ukazuju na značaj vrednosti longitudinalnog straina desne pretkomore kod bolesnika sa srčanom slabošću u čemu se i između ostalog i ogleda doprinos našeg istraživanja.

Analiza humoralnog statusa pacijenata pokazala je da su nivoi CRP-a bili značajno povišeni kod pacijenata sa srčanom slabošću sa lošijom prognozom, odnosno, u grupi pacijenata sa $\text{peak VO}_2 \leq 15$ ml/kg/min (4.0 naprema 2.1 , $p = 0.013$) i u grupi pacijenata VE/VCO_2 slope ≥ 36 (6.0 naprema 2.0 , $p = 0.001$). Ovi rezultati se slažu sa prethodnim nalazima (170) i ukazuju na to da se ovi pacijenti karakterišu povećanom inflamacijom, što bi moglo biti posledica ishemijske nekroze uzrokovane slabijom perfuzijom tkiva kiseonikom, koja inicira ovaj snažan zapaljenski stimulus (170).

Smatra se da je upravo poremećena srčana struktura i/ili funkcija koja karakteriše pacijente sa srčanom slabošću uzrok nemogućnosti srca da na adekvatan način zadovolji metaboličke potrebe tkiva i organa za kiseonikom i energetskim materijama srazmerno fizičkoj aktivnosti. Naši rezultati su bili u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja u kojima su potvrđene veće koncentracije CRP-a kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (171-174).

U studiji Radenković i saradnici, sprovedenoj na 488 pacijenata sa srčanom slabošću sa redukovanom sistolnom funkcijom LK (EF LK < 40%), pokazano je da je povišen CRP bio povezan sa lošijim funkcionalnim kapacitetom, koji je kod ovih pacijenata bio procenjen 6-minutnim testom hoda (engl.6MWT) (174).

Lui i saradnici (173) su sproveli studiju na 110 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, s ciljem da ispituju da li su povećane vrednosti CRP-a i vrednosti serumskih komplemenata kod ovih pacijenata bili povezani sa težinom miokardne lezije. Pokazali su pozitivnu korelaciju između povećanih vrednosti CRP-a i serumskih faktora sistema komplementa C3, C4, C5b9 u pacijenata sa srčanom insuficijencijom, kao posledicom opsežnijih miokardnih lezija. Smatra se da upravo ove opsežnije ishemijske nekroze i reperfuziona oštećenja tkiva iniciraju ovaj potentni inflamatorni odgovor (173).

Scirica i saradnici (171) u studiji PROVE IT–TIMI 22 su randomizovali 4162 pacijenta, koji su bili stabilizovani nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS). Između ostalih laboratorijskih analiza, nivo CRP-a je bio meren 30 dana nakon randomizacije pacijenata, a zatim su praćeni pacijenti na pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja (pojava srčane insuficijencije ili smrtnog ishoda). Rezultati su pokazali da je kod pacijenata sa AKS i povišenim vrednostima CRP - a, bila skoro dva puta veća šansa za nastanak srčane insuficijencije u periodu od 30 dana.

Vrednosti NT-pro BNP, mokraćne kiseline (UA) i vrednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) bile su statistički značajno veće u grupi pacijenata sa VE/VCO₂ slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO₂ slope < 36 (p = 0.001, p = 0.015, p = 0.034, redom).

S druge strane, vrednosti serumskog gvožđa i hemoglobina bile su statistički značajno niže u grupi pacijenata sa VE/VCO₂ slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata

sa VE/VCO₂ slope < 36 (14.9 ± 5 naprema 10.5 ± 5 , $p = 0.009$; 139.5 ± 14.5 naprema 126.8 ± 17.2 , $p = 0.007$). Iako je postojala statistički značajna razlika, vrednosti hemoglobina i serumskog gvožđa su bile u referentnom opsegu u obe grupe pacijenata.

Vrednosti HbA1c bile su statistički značajno veće u grupi pacijenata sa VE/VCO₂ slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO₂ slope < 36 (7.3 ± 1.9 % naprema 6.1 ± 0.9 % , $p = 0.034$). U studiji Suskin i saradnika (175), ispitivana je povezanost hiperglikemije i hiperinsulinemije sa funkcionalnim kapacitetom i srčanom funkcijom kod 663 pacijenata sa srčanom slabošću. Funkcionalni kapacitet kod ovih pacijenata je procenjivan 6-minutnim testom hoda (6- MWT) (175).

U studiji su zaključili da je hiperglikemija mnogo češća kod pacijenata sa srčanom slabošću, nego što je to bilo ranije prepoznato, kao i da se javlja kod 43% ovih pacijenata. Zatim, da je prisustvo diabetes mellitusa ili insulinske rezistencije u oba slučaja povezano sa mnogo težim simptomima srčane slabosti i lošijim funkcionalnim kapacitetom ovih pacijenata. Pokazano je da ta povezanost postoji uprkos relativnoj očuvanosti EF LK i kod dijabetičara i kod onih koji to nisu bili. Takođe, pokazano je da se kod pacijenata dijabetičara češće javljaju klinički kardiovaskularni događaji u poređenju sa pacijentima koji nisu oboleli od ove bolesti. (175).

Vrednosti mokraćne kiseline (UA) su bile statistički značajno veće u grupi pacijenata sa VE/VCO₂ slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO₂ slope < 36 ($0.5 \text{ mmol/L} \pm 0.1$ naprema $0.4 \text{ mmol/L} \pm 0.1$, $p = 0.015$), što je u skladu sa prethodnim istraživanjem (176).

Poznato je da mokraćna kiselina može biti prognostički marker i veoma koristan za metaboličku, hemodinamsku i funkcionalnu procenu stepena težine srčane slabosti. Naime, MFH (*engl. Metabolic, Functional and Hemodynamic*) skor za procenu pacijenata za transplantaciju srca, obuhvata tri faktora rizika: 1. EF LK $\leq 25\%$, 2. Peak VO₂ < 14ml/min/kg, 3. nivo serumske mokraćne kiseline $\geq 565 \mu\text{mol/L}$.

U istraživanju Anker i saradnika (176), sprovedenom na pacijentima sa srčanom slabošću, u posebnim studijama je validirana prognostička vrednost mokraćne kiseline i ispitivana povezanost između MFH skora i odluke da se pacijent stavi na listu za transplantaciju srca. U derivacionoj studiji, pokazalo se da je najbolji pokazatelj

mortaliteta ovih pacijenata bila vrednost mokraćne kiseline pri cutoff-u od $565\mu\text{mol/L}$ (nakon 12 meseci) i to nezavisno od godina, peak-a VO_2 , EF LK, doze diuretika, nivoa natrijuma, ureje i kreatinina ($p < 0.0001$). U validacionoj studiji vrednost mokraćne kiseline $\geq 565\mu\text{mol/L}$ predikovala je mortalitet kod ovih pacijenata (HR 7.14, $p < 0.0001$). U ovom istraživanju su došli do zaključka da su visoke vrednosti mokraćne kiseline nezavisni marker lošije prognoze kod pacijenata sa umerenom do teškom srčanom slabošću i da postoji povezanost između vrednosti serumske mokraćne kiseline i preživljavanja kod pacijenata sa srčanom slabošću (176).

U našoj studiji, nivo NT-pro BNP-a bio je značajno veći kod pacijenata sa srčanom slabošću sa lošijom prognozom, odnosno u grupi pacijenata sa VE/VCO_2 slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO_2 slope < 36 (1705 ng/ml naprema 308 ng/ml; $p = 0.001$).

NT-pro BNP se sekretuje iz srca kao odgovor na hemodinamski stres srca opterećenjem volumenom i/ili pritiskom. Pokazano je da promene u ekspresiji BNP-a mogu predstavljati reakciju na ishemiju miokarda, nekrozu, oštećenje i lokalni mehanički stres komorskih miocita, kao i da nivoi natriuretskih peptida precizno reflektuju stanje dekompenzovane cirkulacije (177-179).

Veliki broj prethodnih studija takođe je pokazalo da su koncentracije NT-pro BNP u plazmi povećane kod pacijenata sa srčanom slabošću (178, 179), što je u skladu sa našim rezultatima (178, 179).

Rezultati meta-analize Savarese-a i saradnika (179) koja je uključila devetnaest studija sa ukupno 12 891 pacijentom sa srčanom slabošću, pokazali su da su povećane vrednosti BNP-a i NT-pro BNP-a, statistički značajno povezane s produženom hospitalizacijom pacijenata sa srčanom insuficijencijom, a da je redukcija vrednosti istih parametara bila povezana sa redukovanim rizikom od produžene hospitalizacije zbog pogoršanja srčane slabosti.

U rezultatima Santaguída i saradnika (180) pokazano je da su vrednosti BNP-a i NT-pro BNP-a nezavisni i značajni prediktori mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

U studiji Krüger i saradnika kod 70 pacijenata sa srčanom slabošću je ispitivana povezanost nivoa BNP-a i funkcionalnog kapaciteta koji je bio procenjivan kardiopulmonalnim testom opterećenja (181). U studiji je pokazano da postoji značajna korelacija između nivoa BNP-a i sniženog funkcionalnog kapaciteta (peak VO₂) kod ovih pacijenata. Takođe je pokazano da BNP može napraviti diferencijaciju kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću, sa umerenim i teškim oštećenjem funkcionalnog kapaciteta (181).

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja mogu se doneti sledeći zaključci istraživanja:

1. Rezultati ove studije potvrđuju prethodna opažanja i daju dodatne dokaze da funkcija DK može biti neinvazivno i objektivno evaluirana pomoću novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda, koje su superiornije od konvencionalne 2DE tehnika u identifikaciji pacijenata sa lošijom prognozom, procenjeno kardiopulmonalnim testom opterećenja.
2. Postoji značajna korelacija između ispitivanih parametara novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda s parametrima funkcionalnog kapaciteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i redukovanom ejectionom frakcijom leve komore.
3. Parametri humoralnog statusa imaju značajno više patološke vrednosti u onim podgrupama pacijenata s težim oblikom srčane insuficijencije, procenjene na osnovu parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem.

7. LITERATURA

1. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:1-20.
2. Ostojić M. Srčana insuficijencija. U: *Interna medicina I.* Urednik: Manojlović D. Četvrto izdanje. Zavod za udžbenike: Beograd; 2006.
3. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(4):948-54.
4. Guarracino F, Cariello C, Danella A, Doroni L, Lapolla F, Vullo C, et al. Right ventricular failure: physiology and assessment. *Minerva Anesthesiol.* 2005; 71(6):307-12.
5. Apostolakis S, Konstantinides S. The right ventricle in health and disease: insights into physiology, pathophysiology and diagnostic management. *Cardiology.* 2012; 121(4):263-73.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al; ESC Scientific Document Group. 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.
7. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, et al. Incidence, clinical and etiologic features and outcomes advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(3):734-42.
8. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation.* 2009;119(24):3070-7.
9. Mockel M, Searle J, Muller R, Slagman A, Storchmann H, Oestereich P, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome?

The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med.* 2013; 20(2):103-8.

10. Ilić D. Odabrani zdravstveni pokazatelji za 2014. godinu. Republika Srbija. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”; Beograd: 2015.

11. Mirić M. Poremećaji kardiovaskularnog sistema – kongestivna srčana insuficijencija. U: *Patološka fiziologija*. Urednik: Milenković P. Drugo izdanje. Univerzitet u Beogradu: Beograd; 2003.

12. Beleslin B. Poremećaji kardiovaskularnog sistema – srčana slabost. U: *Specijalna patološka fiziologija*. Urednik: Đerić BJ. Prvo izdanje. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva: Beograd; 2003.

13. Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation.* 2006;114(17):1883-91.

14. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.

15. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25):109-16.

16. Kholdani C, Fares M, Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulm Circ.* 2015;5(2):220-7.

17. Keith McNeil, John Dunning. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*. 2007; 93(9): 1152–1158.
18. Roth TS, Aboulhosn JA. Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Disease. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):391-400.
19. Amy L. Firth, Jess Mandel, Jason X.-J. Yuan. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Dis Model Mech*. 2010; 3(5-6): 268–273.
20. Craig W. Borden, Richard V. Ebert, Russell H. Wilson, Herbert S. Wells. Pulmonary Hypertension in Heart Disease. *N Engl J Med*. 1950; 242:529-534.
21. David G. Hurrell, Rick A. Nishimura, Stuart T. Higano, Christopher P. Appleton, Gordon K. Danielson, David R. Holmes, et al. Value of Dynamic Respiratory Changes in Left and Right Ventricular Pressures for the Diagnosis of Constrictive Pericarditis. *Circulation*. 1996;93:2007-2013.
22. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008; 117(13): 1717-31.
23. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010;121(2):252-8.
24. Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, Simioniuc A, Girardi B, Scelsi L, et al. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15(4):408-14.
25. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechchio S, Menicanti L, Ghio S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 305(9): H1373-81.
26. Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2008; 36(1):S57-S65.

27. Anderson RH, Razavi R, Taylor AM. Cardiac anatomy revisited. *J Anat.* 2004; 205(3): 159-77.
28. Anderson RH, Smerup M, Sanchez-Quintana D, Loukas M, Lunkenheimer PP. The tree-dimensional arrangement of the myocytes in the ventricular walls. *Clin Anat.* 2009; 22(1):64-76.
29. Opie L. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, Bonow, R, Mann D, Zipes D, Libby T, eds. *Braunwald's Heart Diseases. A textbook of Cardiovascular Medicine.* 8th ed. Elsevier; 2008, p509-39.
30. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108.
31. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2879-88.
32. Sheehan F, Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart.* 2008; 94(11):1510-5.
33. Yamaguchi S, Harasawa H, Li KS, Zhu D, Santamore WP. Comparative significance in systolic ventricular interaction. *Cardiovasc Res.* 1991; 25(9):774-83.
34. Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, Oldershaw PJ. Changes in the pressure-volume of the right ventricle when its loading conditions are modified. *Br Heart J.* 1990; 63:45-9.
35. Mantziari L, Kamperidis V, Ventoulis I, Damvopoulou E, Giannakoulas G, Efthimidis G, et al. Increased right atrial volume index predicts low Duke activity status index in patients with chronic heart failure. *Hellenic J Cardiol.* 2013; 54:32-38.
36. Yan P, Sun B, Shi H, Zhu W, Zhou Q, Jiang Y, et al. Left atrial and right atrial deformation in patients with coronary artery disease: a velocity vector imaging-based study. *PLoS One.* 2012;7(12):e51204.

37. Chow V, Ng AC, Chung T, Thomas L, Kritharides L. Right atrial to left atrial area ratio on early echocardiography predicts long-term survival after acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013; 11:17.
38. Mocerri P, Dimopoulos K, Lioudakis E, Germanakis I, Kempny A, Diller GP, et al. Echocardiographic predictors of outcome in Eisenmenger syndrome. *Circulation*. 2012; 126(12):1461-8.
39. Ho SY, Sanchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers. *Clin Anat*. 2009;22(1):52-63.
40. Faletra FF, Muzzarelli S, Dequarti MC, Murzilli R, Bellu R, Ho SY. Imaging-based right-atrial anatomy by computed tomography, magnetic resonance imaging, and three-dimensional transoesophageal echocardiography: correlations with anatomic specimens. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(12):1123-31.
41. Kalman JM, Olgin JE, Karch MR, Hamdan M, Lee RJ, Lesh MD. “Cristal tachycardias”: origin of right atrial tachycardias from crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):451-9.
42. Sánchez-Quintana D, Anderson RH, Cabrera JA, Climent V, Martin R, Farré J, et al. The terminal crest: morphological features relevant to electrophysiology. *Heart*. 2002; 88(4):406-11.
43. Loukas M, Tubbs RS, Tongson JM, Polepalli S, Curry B, Jordan R, et al. The clinical anatomy of crista terminalis, pectinate muscles and the teniae sagittalis. *Ann Anat*. 2008; 190(1):81-7.
44. Loukas M, Sullivan A, Tubbs RS, Weinhaus AJ, Derderian T, Hanna M. Chiari's network: review of the literature. *Surg Radiol Anat*. 2010; 32(10):895-901.
45. Llagunes J, Assis K, Canovas S, Mínguez C. Chiari's network. *Transesophageal echocardiography*. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2014; 61(6):357.
46. Takahashi Y, Jaïs P, Hocini M, Sanders P, Rotter M, Rostock T, et al. Acute occlusion of the left circumflex coronary artery during mitral isthmus linear ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16(10):1104-7.

47. Rai AB, Lima E, Munir F, Faisal Khan A, Waqas A, Bughio S, et al. Speckle Tracking Echocardiography of the Right Atrium: The Neglected Chamber. *Clin Cardiol*. 2015; 38(11):692-7.
48. Peluso D, Badano LP, Muraru D, Dal Bianco L, Cucchini U, Kocabay G, et al. Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(11):1106-14.
49. Gaynor SL, Maniar HS, Prasad SM, Steendijk P, Moon MR. Reservoir and conduit function of right atrium: impact on right ventricular filling and cardiac output. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288(5):H2140-5.
50. Dazner MH, Rame E, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(8):574-81.
51. Ambrosy PA, Gheorghiade M, Bubenek S, Vinereanu D, Vaduganathan M, Macarie C, et al; Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) study investigators. The predictive value of transaminases at admission in patients hospitalized for heart failure: findings from the RO-AHFS registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(2):99-108.
52. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(9):824-39.
53. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail*. 2011; 17(9):729-34.
54. Muders F, Kromer EP, Griese DP, Pfeifer M, Hense HW, Riegger GA, et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 1997; 134(3):442-9.

55. Johnson PA, Goldman L, Sacks DB, Garcia T, Albano M, Bezai M, et al. Cardiac troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients seen at the emergency department for acute chest pain. *Am Heart J.* 1999; 137(6):1137-44.
56. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol.* 1998; 274(5):H1684-9.
57. Krüger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2004; 147(1):60-5.
58. Seferović P, Ristić A, Vasiljević Z. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije. Republička komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; <http://www.zdravlje.gov.rs>.
59. Jurilj R, Božić I. Ehokardiografija. Medicinska naklada: Zagreb; 2007.
60. Donovan KD, Colreavy F. Echocardiography in Intensive Care: The Basics. Part II. *Crit Care Resusc.* 1999; 1(3):296-310.
61. Wilson DB, Vacek JL. Echocardiography. Basics for the primary care physician. *Postgrad Med.* 1990; 87(5):191-3,196-202.
62. Mohamed AA, Arifi AA, Omran A. The basics of echocardiography. *J Saudi Heart Assoc.* 2010; 22(2):71-6.
63. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002; 112(6):437-45.
64. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(2):130-9.

65. Kossaify A. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle, from the Conventional Approach to Speckle Tracking and Three-Dimensional Imaging, and Insights into the "Right Way" to Explore the Forgotten Chamber. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015; 9: 65-75.
66. D'Oronzio U, Senn O, Biaggi P, Gruner C, Jenni R, Tanner FC, et al. Right heart assessment by echocardiography: gender and body size matters. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(12):1251–8.
67. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–70.
68. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp TA, et al. Acquired right ventricular dysfunction. *Heart.* 2006; 92(1):i14-8.
69. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(9):1034-41.
70. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 1990; 66(4):493-6.
71. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1(3):154-70.
72. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(7):1313-27.
73. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Caretj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(4):351–69.

74. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:823–31.
75. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685–713.
76. Kannan A, Poongkunran C, Jayaraj M, Janardhanan R. Role of strain imaging in right heart disease: a comprehensive review. *J Clin Med Res.* 2014;6(5):309–13.
77. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Randé JL, Gueret P, Monin JL, et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circ J.* 2012;76(1):127–36.
78. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, Ryo K, Emoto N, Kawai H, et al. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circ J.* 2013; 77(3):756–63.
79. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, Ryo K, Onishi T, Fukuya H, et al. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(10):1101–8.
80. Grünig E, Henn P, D'Andrea A, Claussen M, Ehlken N, Maier F, et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(1):117–24.
81. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, Ronan A, Shah D, Vasaiwala S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(7):857–61.

82. Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC, Buckberg G, Pradhan M, Roomi AU, et al. Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography*. 2013;30(1):88-105.
83. Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Malandrino A, Zacà V, Mondillo S. Reference values of right atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Echocardiography*. 2012;29(2):147-52.
84. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al; American Society of Echocardiography, European Association of Echocardiography. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(1):1-46.
85. Grapsa J, Dawson D, Nihoyannopoulos P. Assessment of right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2011;19(3):115-25.
86. Mor-Avi V, Lang RM. Three-dimensional echocardiographic evaluation of the heart chambers: size, function, and mass. *Cardiol Clin*. 2007;25(2):241-51.
87. van der Zwaan HB, Geleijnse ML, McGhie JS, Boersma E, Helbing WA, Meijboom FJ, et al. Right ventricular quantification in clinical practice: two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(9):656-64.
88. Tamborini G, Brusoni D, Torres Molina JE, Galli CA, Maltagliati A, Muratori M, et al. Feasibility of a new generation three-dimensional echocardiography for right ventricular volumetric and functional measurements. *Am J Cardiol*. 2008;102(4):499-505.
89. Badano LP, Bocalini F, Muraru D, Bianco LD, Peluso D, Bellu R, Zoppellaro G, Iliceto S. Current Clinical Applications of Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012; 20(1): 1-22.

90. Marcu CB, Beek AM, Van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging for the assessment of right heart involvement in cardiac and pulmonary disease. *Heart Lung Circ.* 2006; 15(6):362–70.
91. Alfakih K, Reid S, Jones T, Sivananthan M. Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2004;14(10):1813–22.
92. King MA, Ysarel M, Bergin CJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170 (4):955-60.
93. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991; 115(5):343-9.
94. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al; EACPR; AHA. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J.* 2012; 33(23):2917-27.
95. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD; Gruppo di Studio Fisiologia dell'Esercizio, Cardiologia dello Sport e Riabilitazione Cardiovascolare of the Italian Society of Cardiology. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J.* 2007; 153(5):859-67.
96. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(8):607-16.
97. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):929-41.
98. Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, et al. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on

Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(3):300-11.

99. Haykowsky MJ, Tomscak CR, Scott JM, Peterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985).2015; 119 (6): 739-44.

100. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122(2):191-225.

101. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(2):211-77.

102. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.*1991; 83(3):778-86.

103. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J.* 2000; 139(1):78-84.

104. Parikh MN, Lund LH, Goda A, Mancini D. Usefulness of peak exercise oxygen consumption and the heart failure survival score to predict survival in patients >65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol.* 2009; 103(7):998-1002.

105. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation.* 2005; 111(18):2313-8.

106. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004; 147(2):354-60.
107. Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, Kobayashi T, Kato M, Omata M, et al. End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients: association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(1):242-9.
108. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: a prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest*. 2004; 126(3):942-50.
109. Myers J, Oliveira R, Dewey F, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013; 6(2):211-8.
110. Ritt LE, Myers J, Stein R, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Additive prognostic value of a cardiopulmonary exercise test score in patients with heart failure and intermediate risk. *Int J Cardiol*. 2015; 178:262-4.
111. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, McConnell TR, Piña IL, et al; HF-ACTION Investigators. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(7):780-9.
112. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, Meyer T, Krekeler P, et al. The effect of beta-adrenergic blockers on the prognostic value of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22(1):70-7.
113. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015; 8(2):286-94.
114. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart K, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(3):265-74.

115. Wasserman K. *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health*, Armonk, NY: Futura Pub. Co. 2002.
116. Hasen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 129(2):S49-55.
117. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, et al. Determining the preferred percent-predicted equation for peak oxygen consumption in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009; 2(2):113-20.
118. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J.* 2010; 160(6):1004-14.
119. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013; 18(1):79-94.
120. Cornelis J, Taeymans J, Hens W, Beckers P, Vrints C, Vissers D. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation - a systematic review and descriptive meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015; 182:476-86.
121. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effect of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation.* 2010; 121(2):252-58.
122. Rubis P, Podolec P, Kopec G, Olszowska M, Tracz W. The dynamic assessment of right-ventricular function and its relation to exercise capacity in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(3):260-7.
123. Witte KK, Nikitin NP, De Silva R, Cleland JG, Clark AL. Exercise capacity and cardiac function assessed by tissue Doppler imaging in chronic heart failure. *Heart.* 2004;90(10):1144-50.

124. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25(5):1143-53.
125. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12(3):167–205.
126. D'Andrea A, Gravino R, Riegler L, Salerno G, Scarafile R, Romano M, et al. Right ventricular ejection fraction and left ventricular dyssynchrony by 3D Echo Correlate With Functional Impairment in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2011; 17(4):309-17.
127. Chatterjee NA, Murphy RM, Malhotra R, Dhakal BP, Baggish AL, Pappagianopoulos PP, et al. Prolonged mean VO₂ response time in systolic heart failure: an indicator of impaired right ventricular-pulmonary vascular function. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(3):499-507.
128. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(1):194-201.
129. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation.* 2002; 106(24):3079-84.
130. Chaudhry S, Arena R, Wasserman K, Hansen JE, Lewis GD, Myers J, et al. Exercise-induced myocardial ischemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Am J Cardiol.* 2009; 103(5):615-9.
131. Sun XG, Hansen JE, Bashai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(17):1814-23.

132. Osada N, Chaitman BR, Miller LW, Yip D, Cishek MB, Wolford TL, et al. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31(3):577-82.
133. Mancini D, LeJemtel T, Aaronson K. Peak $\dot{V}O_2$: a simple yet enduring standard. *Circulation.* 2000; 101(10):1080-2.
134. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008; 156(6):1177-83.
135. Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation.* 2006; 113(1):44-50.
136. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, Proserpio C, Sarzi Braga S, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(4):299-308.
137. Johnson RL Jr. Gas exchange efficiency in congestive heart failure. *Circulation* 2000; 101(24):2774-6.
138. Lewis GD, Shah RV, Pappagianopolas PP, Systrom DM, Semigran MJ. Determinants of ventilatory efficiency in heart failure: the role of right ventricular performance and pulmonary vascular tone. *Circ Heart Fail.* 2008;1(4):227-33.
139. Methvin AB, Owens AT, Emmi AG, Allen M, Wiegers SE, Dries DL, et al. Ventilatory inefficiency reflects right ventricular dysfunction in systolic heart failure. *Chest.* 2011; 139(3):617-625.
140. Ukkonen H, Burwash IG, Dafoe W, de Kemp RA, Haddad H, Yoshinaga K, et al. Is ventilatory efficiency ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope) associated with right ventricular oxidative metabolism in patients with congestive heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(11):1117-22.

141. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007; 115(18):2410-7.
142. Jaussaud J, Aimable L, Douard H. The time for a new strong functional parameter in heart failure: the VE/VCO₂ slope. *Int J Cardiol*. 2011; 147(2):189-90.
143. Cornelis J, Taeymans J, Hens W, Beckers P, Vrints C, Vissers D. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation - a systematic review and descriptive meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015; 182:476-86.
144. Dhakal BP, Murphy RM, Leweis GD. Exercise oscillatory ventilation in heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2012; 22:185-91.
145. Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted in fat. *Dublin Hosp Rep* 1818; 2:216-9
146. Stokes W. *The Disease of the Heart and Aorta*. Dublin: Hodges and Smith, 1854.
147. Murphy RM, Shah RV, Malhotra R, Pappagianopoulos PP, Hough SS, Systrom DM, et al. Exercise oscillatory ventilation in systolic heart failure: an indicator of impaired hemodynamic response to exercise. *Circulation*. 2011; 124(13):1442-51.
148. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001; 104(5):544-9.
149. Nilsson KR, Duscha BD, Hranitzky PM, Kraus WE. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox. *Curr Cardiol Rev*. 2008; 4(2):92-100.
150. Park JH, Choi JO, Park SW, Cho GY, Oh JK, Lee JH, et al. Normal references of right ventricular strain values by two-dimensional strain echocardiography according to the age and gender. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018; 34(2):177-183.

151. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
152. Kalogeropoulos AP, Vega JD, Smith AL, Georgiopoulou VV. Pulmonary hypertension and right ventricular function in advanced heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011; 17(4): 189-98.
153. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, Bruce CJ, Redfield MM, Chandrasekaran K. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10(6): 733-7.
154. Lindqvist P, Henein M, Kazzam E. Right ventricular outflow-tract fractional shortening: an applicable measure of right ventricular systolic function. *Eur J Echocardiogr.* 2003; 4(1): 29-35.
155. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7(6): 430-8.
156. Goldberg DJ, French B, Szawast AL, McBride MG, Paridon SM, Rychik J, Mercer-Rosa L. Tricuspid annular plane systolic excursion correlates with exercise capacity in a cohort of patients with hypoplastic left heart syndrome after Fontan operation. *Echocardiography.* 2016; 33(12):1897-1902.
157. Chiara Fossati. Right Ventricular Dysfunction is related with Poor Exercise Tolerance in Elderly Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Nov Physiother Phys Rehabil* 4(1): 021-026.
158. Abraham J, Abraham TP. The role of echocardiography in hemodynamic assessment in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2009; 5(2): 191-208.
159. Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, Morris DA, Burkhardt F, Baudisch A, et al. Right ventricular strain in heart failure: Clinical perspective. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017; 110(10): 562-71.

160. Leong DP, Grover S, Molaee P, Chakrabarty A, Shirazi M, Cheng YH, et al. Nonvolumetric echocardiographic indices of right ventricular systolic function: validation with cardiovascular magnetic resonance and relationship with functional capacity. *Echocardiography*. 2012; 29(4): 455-63.
161. Lu KJ, Chen JX, Profitis K, Kearney LG, DeSilva D, Smith G, et al. Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function: a multimodality study of cardiac magnetic resonance imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2015; 32(6): 966-74.
162. Cameli M, Righini FM, Lisi M, Bennati E, Navarri R, Lunghetti S, et al. Comparison of right versus left ventricular strain analysis as a predictor of outcome in patients with systolic heart failure referred for heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2013; 112(11): 1778-84.
163. García-Martín A, Moya-Mur JL, Carbonell-San Román SA, García-Lledó A, Navas-Tejedor P, Muriel A, et al. Four chamber right ventricular longitudinal strain versus right free wall longitudinal strain. Prognostic value in patients with left heart disease. *Cardiol J*. 2016; 23(2): 189-94.
164. Vizzardi E, D'Aloia A, Caretta G, Bordonali T, Bonadei I, Rovetta R, et al. Long-term prognostic value of longitudinal strain of right ventricle in patients with moderate heart failure. *Hellenic J Cardiol*. 2014; 55(2): 150-5.
165. Salerno G, D'Andrea A, Bossone E, Scarafile R, Riegler L, Di Salvo G, et al. Association between right ventricular two-dimensional strain and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011; 12(9): 625-34.
166. Maffessanti F, Muraru D, Esposito R, Gripari P, Ermacora D, Santoro C, et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(5):700-10.

167. Padeletti M, Cameli M, Lisi M, Zacà V, Tsioulpas C, Bernazzali S, et al. Right atrial speckle tracking analysis as a novel noninvasive method for pulmonary hemodynamics assessment in patients with chronic systolic heart failure. *Echocardiography*. 2011; 28(6):658-64.
168. D'Andrea A, Scarafile R, Riegler L, Salerno G, Gravino R, Cocchia R, et al. Right atrial size and deformation in patients with dilated cardiomyopathy undergoing cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11(12):1169-77.
169. Sallach JA, Tang WH, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(5):527-34.
170. Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, Arslan F, Appelman Y, de Kleijn DP. The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovasc Res*. 2012; 94(2):276-83.
171. Scirica BM, Cannon CP, Sabatine MS, Jarolim P, Sloane S, Rifai N, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death. *Clin Chem*. 2009; 55(2):265-73.
172. Tang WH, Shrestha K, Troughton RW, Borowski AG, Klein AL. Integrating plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase for risk prediction in chronic systolic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2011; 17(3):105-9.
173. Liu D, Qi X, Li Q, Jia W, Wei L, Huang A, et al. Increased complements and high-sensitivity C-reactive protein predict heart failure in acute myocardial infarction. *Biomed Rep*. 2016; 5(6):761-5.
174. Radenovic S, Loncar G, Busjahn A, Apostolovic S, Zdravkovic M, Karlicic V, et al. Systemic inflammation and functional capacity in elderly heart failure patients. *Clin Res Cardiol*. 2018; 107(4):362-367.

175. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2000; 21(16):1368-75.
176. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003; 107(15):1991-7.
177. Matunović R, Stojanović A, Mijailović Z, Cosić Z. Natriuretic peptides and multimarker approach to risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Med Pregl*. 2006; 59(5-6):248-52.
178. Huang YT, Tseng YT, Chu TW, Chen J, Lai MY, Tang WR, et al. N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) -based score can predict in-hospital mortality in patients with heart failure. *Sci Rep*. 2016; 6: 29590.
179. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2014; 2(2): 148-58.
180. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014; 19(4):453-70.
181. Krüger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(4):718-22.

BIOGRAFIJA

Aleksandra Šljivić je rođena 08.09.1980. godine u Kruševcu. Osnovnu školu i Trinaestu gimnaziju završila u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala 1999. godine, diplomirala 2006. godine sa odličnim uspehom. Specijalizaciju iz interne medicine završila 2016. godine sa odličnim uspehom. Subspecijalizaciju iz kardiologije upisala 2017. godine. Završni rad specijalističkih akademskih studija iz oblasti kardiologije odbranila 2010. godine pod naslovom “Višesudovna koronarna bolest lečena istovremenom implantacijom metalnog stenta i stenta obloženog lekom”. Doktorske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisala 2011. godine.

Stručno se usavršavala iz oblasti ehokardiografije u zemlji i inostranstvu. 2010. godine bila na edukaciji iz oblasti stres ehokardiografije u ehokardiografskoj laboratoriji u "Institute of Clinical Physiology, CNR", u Pisi, u Italiji. 2011. godine bila na edukaciji iz oblasti 3D ehokardiografije u ehokardiografskoj laboratoriji "Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences" u Padovi, u Italiji.

U periodu od 2012. do 2015. godine predstavnik Srbije iz oblasti ehokardiografije za mlade od 35 godina (Club 35) pri Evropskom udruženju kardiologa.

Učestvovala u objavljivanju i prezentovanju više radova na nacionalnim i internacionalnim naučnim skupovima iz oblasti kardiologije.

Od februara 2008. godine zaposlena na odeljenju kardiologije, Klinike za internu medicinu, KBC “Dr Dragiša Mišović - Dedinje”.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Aleksandra Šljivić

broj upisa KA - 06, 11

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom "ISPITIVANJE POVEZANOSTI EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA STRUKTURE I FUNKCIJE DESNE KOMORE I FUNKCIONALNOG KAPACITETA BOLESNIKA SA SISTOLNOM SLABOŠĆU LEVE KOMORE"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.04.2019.godine



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Aleksandra Šljivić

Broj upisa KA-06,11

Studijski program Doktorske studije iz Kardiologije

Naslov rada : "ISPITIVANJE POVEZANOSTI EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA STRUKTURE I FUNKCIJE DESNE KOMORE I FUNKCIONALNOG KAPACITETA BOLESNIKA SA SISTOLNOM SLABOŠĆU LEVE KOMORE"

Mentor: Prof dr sci.med. Vera Čelić

Potpisana Aleksandra Šljivić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.04.2019.godine



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

"ISPITIVANJE POVEZANOSTI EHOKARDIOGRAFSKIH PARAMETARA STRUKTURE I FUNKCIJE DESNE KOMORE I FUNKCIONALNOG KAPACITETA BOLESNIKA SA SISTOLNOM SLABOŠĆU LEVE KOMORE"

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 30.04.2019. godine

