



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**UTICAJ SVEOBUHVAATNE KARDIJALNE
REHABILITACIJE NA DIJASTOLNU DISFUNKCIJU I
FUNKCIONALNI STATUS PACIJENATA LEČENIH
PERKUTANOM KORONARNOM INTERVENCIJOM
NAKON AKUTNOG KORONARNOG DOGAĐAJA**
DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Slobodan Dodić

Kandidat:

dr Marija Bjelobrk

Novi Sad, 2019. godina

Drago mi je što imam priliku da se zahvalim svima koji su doprineli izradi ove doktorske disertacije.

Iskreno i veliko poštovanje i zahvalnost dugujem svom mentoru, Prof. dr Slobodanu Dodiću, na ideji iz koje je potekla ova disertacija, na nesebičnoj podršci, strpljenju i razumevanju koje mi je pružio, onda kada mi je to bilo najpotrebnije i na stalnom podsticaju da se započeto mora završiti. Hvala Vam što ste oduvek i beskompromisno, bili moj iskreni prijatelj i učitelj!

Zahvaljujem se dragoj kolegini, Doc.dr Dejani Popović, na svemu što me je naučila, dosledno i strpljivo i onda kada je puno prepreka stajalo na putu.

Hvala Nebojši i Zdenki, mom vernom tehničkom osoblju i podršci, bez kojih spiroergometrija ne bi bila moguća i izvodljiva.

Hvala Goci i Tanji, na nesebičnom trudu, motivaciji i pomoći u realizaciji našeg programasveobuhvatne kardijalne rehabilitacije, kao i svim divnim pacijentima, koji su revnosno i istrajno učestvovali u istraživanju i verovali u metodu.

Hvala svim koleginicima iz ehokardiografsog kabineta Instituta za KVB Vojvodine, posebno Bibi Radišić, na stručnom podsticaju i pomoći.

Posebnu zahvalnost dugujem Prof. dr Dragiću Bankoviću koji je svojim velikim iskustvom i savetima doprineo statističkoj obradi podataka u okviru ovog istraživanja.

Neizmernu zahvalnost dugujem svojim roditeljima i bratu, koji su svih ovih godina školovanja nesebično bili uz mene. Hvala Vam za ljubav, trud, razumevanje i ohrabrenje koje mi pružate i dalje. Hvala i Juditi, koja je uvek bila tu za mene.

Na kraju, posebno se zahvaljujem svojim divnim dečacima Aljoši i Sergeju i supruhu Aleksi, na strpljenju, pomoći i toleranciji. Bez vas, ništa od ovog, ne bi imalo smisla.

UNIVERZITET U NOVOM SADU MEDICINSKI FAKULTET
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Marija Bjelobrk
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje) MN	Prof. dr Slobodan Dodić, redovni profesor
Naslov rada: NR	Uticaj sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije na dijasolnu disfunkciju i funkcionalni status pacijenata lečenih perkutanom koronarnom intervencijom nakon akutnog koronarnog događaja
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski/engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autonomna Pokrajina Vojvodina
Godina: GO	2019.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad

Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja: 8 / stranica: 144 / slika: 16 / tabela: 27 / grafikona 12/ referenci: 188
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Interna medicina; Kardiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	akutni koronarni sindrom; koronarna arterijska bolest; disfunkcija leve komore; kardijalna rehabilitacija; faktori rizika; ishod terapije
UDK	616.132.2-08:615.825
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Republika Srbija
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: U savremenom svetu koronarna arterijska bolest srca (KABS) je vodeći uzrok obolevanja i umiranja, a akutni koronarni sindrom (AKS) je jedna od njenih najčešćih i najopasnijih kliničkih manifestacija. Dijastolna disfunkcija leve komore često prati KABS i mogući je doprinosni faktor za loš klinički tok i ishod. Postavlja se pitanje u kom obimu je dijastolna disfunkcija leve komore udružena sa koronarnom arterijskom bolešću i da li savremeni programi ambulantne sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije (ASKR) imaju uticaja na bolju prognozu ove grupe kardioloških bolesnika.</p> <p>Uprkos širokoj primeni revaskularizacionih procedura u svakodnevnoj kardiološkoj praksi i brojnih studija koje su ukazale na pozitivne efekte programa SKR na funkcionalni status pacijenata nakon AKS, još uvek postoji mnogo kontroverzi o efektima fizičkog treninga, na srčanu funkciju i poboljšanje funkcionalnog kapaciteta kod pacijenata sa KABS i pridruženom dijastolnom disfunkcijom.</p> <p>Cilj istraživanja: bio je da ispita uticaj superviziranih vežbi fizičkim opterećenjem (VFO) u okviru programa ambulantne sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije (ASKR), na dijastolnu disfunkciju leve komore (DDLK) i funkcionalni status pacijenata (FS), nakon AKS, rešenog perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), kao i da li, s druge strane, prisustvo i stepen dijastolne disfunkcije na početku</p>

istraživanja, utiče na funkcionalni status i pojavu neželjenih kardijalnih događaja, kod ove grupe pacijenata u okviru programa ASKR i van njega

Materijal i metode: Istraživanjem je bilo obuhvaćeno ukupno 85 ispitanika, oba pola, starosti od 18-65 godina, koji su tokom indeksne hospitalizacije lečeni kao klinički dokazani AKS (APNS; NSTEMI; STEMI) i kod kojih je urađena neka od interventnih koronarnih procedura (pPCI; PCI; PTCA). Nakon 4 nedelje od otpusta sa hospitalizacije, zbog NSTEMI ili APNS, odnosno nakon 6 nedelja od otpusta sa hospitalizacije zbog STEMI, pacijenti sa EFLK $\geq 45\%$, bez značajnih valvularnih i drugih mana i sa nekim od poremećaja dijastolne funkcije, bili su kandidati za učešće u istraživanju. Svi ispitanici su podvrgavani „ulaznom“ ehokardiografskom pregledu (EHO) u cilju procene sistolne funkcije i stepena dijastolne disfunkcije leve komore, kao i „ulaznom“ spiroergometrijskom testu (CPET) u cilju procene funkcionalnog statusa, na osnovu kojeg je vršena preskripcija vežbi fizičkim opterećenjem (VFO) u okviru programa ASKR. Program ASKR odvijao se u ukupnom trajanju od 12 nedelja, odnosno 36 pojedinačnih sesija VFO, 3 puta nedeljno u trajanju od po 30 minuta. Kontrolna grupa obuhvatila je grupu pacijenata koja nije živela u blizini IKVBV i koja nije bila u mogućnosti da dolazi redovno na VFO u sklopu ASKR. Njima je bilo pušteno na volju da na osnovu urađenog EHO pregleda i CPET, određuju stepen VFO po sopstvenom nahođenju, uz primenu optimalnog medikamentnog lečenja i ostalih mera sekundarne prevencije. Nakon 3 meseca obe grupe pacijenata bile su podvrgnute novom –“izlaznom” ehokardiografskom i CPET pregledu u cilju komparacije sa rezultatima na početku istraživanja.

Rezultati: Istraživanje je pokazalo da nakon 3 meseca superviziranog treninga VFO, u okviru programa ASKR, kod bolesnika nakon AKS, lečenih perkutanom koronarnom intervencijom, dolazi do poboljšanja stepena dijastolne disfunkcije leve komore, naročito kroz promene vrednosti ehokardiografskih parametara $e'1$ i $E/e'1$. U kontrolnoj grupi $e'1$ se smanjio za $(0,003 \pm 0,025)$, a u osnovnoj se povećao za $(0,011 \pm 0,021)$. U kontrolnoj grupi $e'1$ se nije značajno promenio ($p = 0,515$), a u osnovnoj grupi se značajno povećao ($p < 0,0005$). Na početku

	<p>istraživanja u osnovnoj grupi e'1 je bio ($0,097 \pm 0,027$ m/sec), a na kraju ($0,108 \pm 0,031$ m/sec). E/e'1 se nije značajno promenio u kontrolnoj grupi ($p = 0,226$), a u osnovnoj grupi se značajno smanjio ($p = 0,002$). Na početku istraživanja u osnovnoj grupi E/e'1 je bio ($8,02 \pm 2,98$), a na kraju ($6,97 \pm 2,17$). Takođe je utvrđeno da nakon 3 meseca superviziranog treninga u okviru programa ASKR, dolazi do poboljšanja funkcionalnog kapaciteta pacijenata sa KABS i dijastolnom disfunkcijom leve komore, kroz povećanje CPET parametara: peak VO₂, VO₂ predict i METs. U kontrolnoj grupi peak VO₂ se smanjio za ($1,79 \pm 3,84$), a u osnovnoj se povećao za ($1,67 \pm 4,29$). U kontrolnoj grupi peak VO₂ se značajno smanjio ($p = 0,018$), a u osnovnoj grupi se značajno povećao ($p = 0,005$). Na početku istraživanja u kontrolnoj grupi srednja vrednost peak VO₂ iznosila je ($23,01 \pm 3,99$ ml/kgTT/min), a u osnovnoj grupi je iznosila ($23,15 \pm 4,99$ ml/kgTT/min). Na kraju istraživanja u osnovnoj grupi srednja vrednost peak VO₂ iznosila ($24,82 \pm 5,77$ ml/kgTT/min), dok je kod kontrolne grupe iznosila ($21,21 \pm 4,05$ ml/kgTT/min). U kontrolnoj grupi ppVO₂(%) se smanjio za ($5,28 \pm 14,39$), a u ispitivanoj se povećao za ($7,16 \pm 18,51$). U kontrolnoj grupi ppVO₂(%) se nije značajno promenio ($p = 0,058$), dok se u osnovnoj grupi statistički značajno povećao ($p = 0,005$). Razlika srednjih vrednosti promena METs između osnovne i kontrolne grupe je bila statistički značajna ($p < 0,0005$). U kontrolnoj grupi METs se smanjio za ($0,55 \pm 1,12$), a u osnovnoj se povećao za ($0,58 \pm 1,12$). U kontrolnoj grupi METs se značajno smanjio ($p = 0,013$), a u osnovnoj grupi se značajno povećao ($p < 0,0005$).</p> <p>Zaključak: Program ambulantne sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije, kod bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma, lečenih perkutanom koronarnom intervencijom, utiče na poboljšanje faktora rizika kardiovaskularnih bolesti, značajno utiče na poboljšanje stepena dijastolne disfunkcije leve komore i na poboljšanje funkcionalnog statusa pacijenata, u odnosu na početak istraživanja.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	11.02.2016.
Datum odbrane:	

DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član: član: član:

UNIVERSITY OF NOVI SAD FACULTY OF MEDICINE NOVI SAD

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Marija Bjelobrk
Mentor: MN	Slobodan Dodić, MD, PhD, Full professor
Title: TI	The impact of comprehensive cardiac rehabilitation on diastolic dysfunction and the functional status of patients treated with percutaneous coronary intervention after acute coronary event
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Autonomous Province of Vojvodina
Publication year: PY	2019 year
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad

Physical description: PD	Chapters: 8 / pages: 144 / pictures: 16 / tables: 27 / charts: 12/ references: 188 /
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Internal Medicine; Cardiology
Subject, key words: SKW	Acute Coronary Syndrome; Coronary Artery Disease; Ventricular Dysfunction, Left; Cardiac Rehabilitation; Risk Factors; Treatment Outcome
UC	616.132.2-08:615.825
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, University of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Background: In modern world, coronary artery disease (CAD) is one of the leading cause of morbidity and mortality, and acute coronary syndrome (ACS) is one of its most common and most dangerous clinical manifestations. Left ventricle diastolic dysfunction (LVDD) is often associated with CAD and is possibly a contributing factor for poor clinical course and outcome. The question arises as to the extent to which the left ventricle diastolic dysfunction is associated with CAD and whether modern ambulatory comprehensive cardiac rehabilitation programs (ACCR) have an impact on a better prognosis of this group of cardiac patients.</p> <p>Despite the wide use of revascularization procedures in everyday clinical practice and numerous trials that have indicated the positive effects of the ACCR on the functional status of patients after ACS, there is still much controversy about the effects of physical training, and its impact on cardiac function and the improvement of functional capacity in patients with CAD and associated diastolic dysfunction.</p> <p>Objective: to examine the influence of supervised physical training programme as a part of ambulatory comprehensive cardiac rehabilitation (ACCR), on diastolic dysfunction and the functional</p>

capacity of patients after ACS resolved by percutaneous coronary intervention (PCI), and whether, on the other hand, the presence and the degree of diastolic dysfunction at the beginning of the study, affects the functional capacity and occurrence of unwanted cardiac events (MACE), in this group of patients within the ACCR program and without it.

Methods: The study include a total of 85 subjects, both sexes, ages 18-65, who were treated as clinically proven ACS during the index hospitalization and in which some of the interventional coronary procedures were performed (pPCI; PCI; PTCA). After 4 weeks of hospitalization due to NSTEMI or APNS, or after 6 weeks of hospitalization due to STEMI, patients with LVEF \geq 45%, without significant valvular and other disorders and with some degree of left ventricle diastolic dysfunction, were candidates for participation in the study. All patients were subjected to an initial, "entrance", echocardiographic examination (ECHO) in order to evaluate the left ventricle systolic function and the degree of diastolic dysfunction, as well as the initial, "entrance", spiroergometry test (CPET) in order to assess the functional capacity. The ACCR program include a total duration of 12 weeks, or 36 individual exercise training sessions, 3 times a week, with the duration of 30 minutes. The control group included a group of patients who did not live near ICVDV and who was not able to come regularly to the exercise training sessions as a part of ACCR. They determine the degree of exercise training on their own will after they performed initial EHO and the CPET examination, using the optimal medical treatment and other secondary prevention measures. After 3 months, both groups of patients were subjected to a new, "exit", ECHO and CPET examinations in order to compare with the results at the start of the study.

Results: The study showed that after 3 months of supervised exercise training program, as a part of the ACCR, in patients following ACS treated with percutaneous coronary intervention, there is an improvement in the degree of left ventricular diastolic dysfunction, especially through changes in the echocardiographic parameters e'_{1} and E / e'_{1} . In the control group e'_{1} decreased by $(0,003 \pm 0,025)$, and in the base group it increased by $(0,011 \pm 0,021)$. In the control group,

	<p>e'l did not change significantly ($p = 0,515$), while in the base group significantly increased ($p < 0,0005$). At the beginning of the study in the base group e'l was ($0,097 \pm 0,027$ m/sec), and at the end ($0,108 \pm 0,031$ m/sec). E / e'l did not change significantly in the control group ($p = 0,226$), and in the base group significantly decreased ($p = 0,002$). At the beginning of the study in the base group E / e'l was ($8,02 \pm 2,98$), and at the end ($6,97 \pm 2,17$). It has also been established that after 3 months of supervised training within the ACCR program, the functional capacity of patients with CAD and left ventricular diastolic dysfunction is improved, by increasing in peak VO_2, VO_2 predict and METs. In the control group, peak VO_2 decreased by ($1,79 \pm 3,84$), and in the base group it increased by ($1,67 \pm 4,29$). In the control group, peak VO_2 decreased significantly ($p = 0,018$) and significantly increased in the base group ($p = 0,005$). At the start of the study in the control group, the mean peak VO_2 was ($23,01 \pm 3,99$ ml / kgTT / min), and in the base group it was ($23,15 \pm 4,99$ ml / kgTT / min). At the end of the study in the base group, the mean peak VO_2 was ($24,82 \pm 5,77$ ml / kgTT / min), while the control group was ($21,21 \pm 4,05$ ml / kgTT / min). In the control group ppVO_2 (%) it decreased by ($5,28 \pm 14,39$), and in the examined it increased by ($7,16 \pm 18,51$). The control group ppVO_2 (%) did not significantly change ($p = 0,058$), while in the base group it increased significantly ($p = 0,005$). The difference in mean values of MET changes between base and control group was statistically significant ($p < 0,0005$). In the control group METs decreased by ($0,55 \pm 1,12$), and in the base group it increased by ($0,58 \pm 1,12$). METs significantly decreased in the control group ($p = 0,013$), while in the base group significantly increased ($p < 0,0005$).</p> <p>Conclusions: The program of ambulatory comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute coronary syndrome, treated with percutaneous coronary intervention, has an positive effect on the improvement of the risk factors for cardiovascular diseases, significantly influencing the improvement of the degree of left ventricle diastolic dysfunction and the improvement of the functional capacity of patients.</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>11.02.2016.</p>

Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member: member: member:

SADRŽAJ

1.0 UVOD	1
1.1 KARDIOVASKULARNE BOLESTI	1
1.2 DIJASTOLNA FUNKCIJA LEVE KOMORE	3
1.2.1 Faze (periodi) dijastole leve komore.....	3
1.2.2 Funkcionalni elementi dijastolne funkcije leve komore	7
1.2.3 Patofiziologija dijastolne funkcije leve komore	9
1.2.4 Poremećaj funkcije leve pretkomore u nastanku dijastolne disfunkcije leve komore	12
1.2.5 Parametri dijastolne disfunkcije leve komore	12
1.2.6 Uloga dijastolne disfunkcije leve komore u detekciji miokardne ishemije	16
1.3 EFEKTI ISHEMIJE MIOKARDA NA DIJASTOLNU FUNKCIJU LEVE KOMORE	18
1.3.1 Uticaj akutnog koronarnog sindroma na dijastolnu funkciju leve komore.....	19
1.4 FUNKCIONALNI STATUS PACIJENTA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA	22
1.4.1 Testovi opterećenja u proceni funkcionalnog statusa nakon akutnog koronarnog sindroma.....	24
1.5 SVEOBUHVAATNA KARDIJALNA REHABILITACIJA.....	54
1.5.1 Značaj sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolesti.....	56
1.5.2 Značaj sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije kod bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma	57
1.5.3 Kardijalna rehabilitacija kod pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom leve komore i kod pacinjenata sa srčanom slabošću i očuvanom istisnom frakcijom leve komore	58
2.0 CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	64
3.0 RADNE HIPOTEZE	65
4.0 MATERIJAL I METODE.....	66

4.1 EVALUACIJA KLINIČKOG STATUSA	68
4.2 ELEKTROKARDIOGRAM U MIROVANJU	68
4.3 TRANSTORAKALNI EHOKARDIOGRAFSKI PREGLED	68
4.4 SPIROERGOMETRIJSKI TEST	71
4.5 PROGRAM AMBULANTNE SVEOBUHVAATNE KARDIJALNE REHABILITACIJE	74
4.6 STATISTIČKE METODE	76
5.0 REZULTATI.....	77
5.1 KARAKTERISTIKE STUDIJSKE POPULACIJE	77
5.1.1 Faktori rizika kardiovaskularnih bolesti.....	77
5.1.2 Prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore.....	77
5.2 EVALUACIJA DIJASTOLNE DISFUNKCIJE LEVE KOMORE KOD PACIJENATA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA	84
5.2.1 Opšte karakteristike promena stepena dijastolne disfunkcije leve komore	84
5.2.2 Analiza pojedinih ehokardiografskih parametara procene dijastolne disfunkcije leve komore	87
5.2 PROCENA FUNKCIONALNOG STATUSA PACIJENATA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA U ODNOSU NA PARAMETRE DOBIJENE SPIROERGOMETRIJOM.....	91
5.4 KORELACIJE I LOGISTIČKA REGRESIJA PARAMETARA DIJASTOLNE DISFUNKCIJE I FUNKCIONALNOG STATUSA KOD PACIJENATA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA.....	97
6.0 DISKUSIJA.....	107
7.0 ZAKLJUČCI.....	122
8.0 LITERATURA.....	125

LISTA SKRAĆENICA:

KVB	kardiovaskularne bolesti
KABS	koronarna arterijska bolest srca, engl. <i>coronary artery disease (CAD)</i>
APS	stabilna angina pectoris, engl. <i>stable angina pectoris (SAP)</i>
AKS	akutni koronarni sindrom, engl. <i>acute coronary syndrome (ACS)</i>
SI	srčana insuficijencija, engl. <i>heart failure (HF)</i>
ISS	iznenadna srčana smrt, engl. <i>sudden cardiac death (SCD)</i>
IBS	ishemijska bolest srca, engl. <i>ischemic heart disease</i>
STEMI	ST elevirani infarkt miokarda, engl. <i>ST elevated myocardial infarction (STEMI)</i>
NSTEMI	ST infarkt miokarda bez ST elevacije, engl. <i>non ST elevated myocardial infarction (NSTEMI)</i>
APNS	nestabilna angina pectoris, engl. <i>non-stable angina pectoris (NSAP)</i>
EKG	elektrokardiogram
SZO	svetska zdravstvena organizacija, engl. <i>World Health Organization (WHO)</i>
CVB	cerebrovaskularne bolesti
PCI	perkutana koronarna intervencija, engl. <i>percutaneous coronary intervention (PCI)</i>
pPCI	primarna perkutana koronarna intervencija, engl. <i>primary percutaneous coronary intervention (pPCI)</i>
PTCA	perkutana koronarna angio plastika, engl. <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>
ACEI	inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima
BB	blokatori beta adrenergičnih receptora
MACE	glavni neželjeni kardiovaskularni događaji, engl. <i>main adverse cardiac events</i>
DLKS	dijastola leve komore srca
SLKS	sistola leve komore srca
MV	mitralna valvula
AV	aortna valvula
DFLK	dijastolna funkcija leve komore srca, engl. <i>left ventricle diastolic function</i>
SFLK	sistolna funkcija leve komore
DDLK	dijastolna disfunkcija leve komore srca
SDLK	sistolna disfunkcija leve komore
LK	leva komora, engl. <i>left ventricle(LV)</i>
LP	leva pretkomora, engl. <i>left atria(LA)</i>
DK	desna komora, engl. <i>right ventricle (RV)</i>
DP	desna pretkomora, engl. <i>right atria(RA)</i>
SF	srčana frekvencija
EFLK	ejekciona frakcija leve komore
ATP	adenozin-trifosfat
LKEDP	end-dijastolni pritisak leve komore, engl. <i>left ventricle end-diastolic pressure</i>
PKP	plućni kapilarni (wedge) pritisak, engl. <i>pulmonary capillary wedge pressure</i>
PAP	plućni arterijski pritisak, engl. <i>pulmonary artery pressure</i>
HFpEF	srčana insuficijencija sa očuvanom ejekcionom frakcijom, engl. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrEF	srčana insuficijencija sa redukovanom ejekcionom frakcijom, engl. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
TDI	tkivni dopler; engl. <i>tissue doppler imaging</i>
AF	atrijska fibrilacija
DM	šećerna bolest; lat. <i>diabetes mellitus</i>
HTA	arterijska hipertenzija; lat. <i>hypertensio arterialis</i>
CRP	C- reaktivni protein
MR	mitralna regurgitacija
SV	udarni volumen, engl. <i>stroke volume(SV)</i>
MV	minutni volumen, engl. <i>cardiac output (CO)</i>

LAVs	end-sistolni volumen leve pretkomore, engl. <i>left atria end-systolic volume</i>
VCI	donja šuplja vena, lat. <i>vena cava inferior</i>
VCS	gornja šuplja vena, lat. <i>vena cava superior</i>
TTE	transtorakalna ehokardiografija
4CH	četvorošupljinski, engl. <i>four chamber</i>
2CH	dvošupljinski, engl. <i>two chamber</i>
TR	trikuspidna regurgitacija
PR	pulmonalna regurgitacija
CPET	kardio-pulmonalni test opterećenja, spiro-ergometrijski test, engl. <i>cardiopulmonary exercise test</i>
CMR	magnetna rezonanca srca, engl. <i>cardiac magnetic resonance</i>
CI	srčani indeks, engl. <i>cardiac index</i>
CT	kompjuterizovana tomografija
SPECT	scintigrafija srca, engl. <i>single photon emission computed tomography</i>
DT	deceleraciono vreme
EST	test opterećenja, engl. <i>exercise test</i>
HIIT	intervalni trening visokog intenziteta, engl. <i>high intensity interval training</i>
MICT	kontinuirani trening umerenog intenziteta, engl. <i>moderate intensity continuous training</i>
BMI	indeks telesne mase, engl. <i>body mass index</i>
FS	funkcionalni status
KR	kardijalna rehabilitacija
ASKR	ambulantna sveobuhvatna kardijalna rehabilitacija
KP	krvni pritisak
KKK	kardiološko-kardiohirurški konzilijum
OMT	optimalan medikamentni tretman
TV	telesna visina
TM	telesna masa
2D	dvodimenzionalna (ehokardiografija)
PW	spektralna analiza pulsni (PW) doplerom
CW	spektralna analiza kontinuiranim (CW) doplerom
VFO	vežbe fizičkim opterećenjem
EOV	periodično oscilatorno disanje

1.0 UVOD

1.1 KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju vodeći uzrok oboljevanja i smrti u savremenom svetu.[1] Među različitim KVB, koronarna arterijska bolest srca (KABS) (*engl. „coronary artery disease“ - CAD*) je najčešća manifestacija i udružena je sa visokim stopama morbiditeta i mortaliteta. [1] Kliničke manifestacije KABS su različite:

- ✓ stabilna angina pectoris (APS) (*engl. „stable angina pectoris“*);
- ✓ akutni koronarni sindrom (AKS) (*engl. „acute coronary syndrome“ - ACS*);
- ✓ „nema“ ishemija miokarda (*engl. „silent“*);
- ✓ srčana insuficijencija (SI) (*engl. „heart failure“ - HF*); i
- ✓ iznenadna srčana smrt (*engl. „sudden cardiac death - SCD*). [1]

AKS je jedna od najčešćih i najopasnijih kliničkih manifestacija KABS pri čemu je vodeći simptom karakteristični retrosternalni (anginozni) bol u grudima. Na osnovu kliničke prezentacije, elektrokardiografskih (EKG) promena i prisustva ili odsustva specifičnih biomarkera lezije (nekroze) kardiomiocita, AKS se deli na[1]:

- ✓ ST elevirani infarkt miokarda (STEMI) (*engl. „ST elevated myocardial infarction“*), koji generalno reprezentuje transmuralnu leziju miokarda;
- ✓ Ne - ST elevirani infarkt miokarda (NSTEMI) (*engl. „non ST elevated myocardial infarction“*), koji generalno reprezentuje ne-transmuralnu leziju miokarda;
- ✓ nestabilnu AP (APNS) (*engl. „non-stable angina pectoris“*), koja je praćena kliničkom nestabilnošću i EKG promenama, ali bez porasta biomarkera lezije kardiomiocita. [1]

AKS predstavlja jedan od najčešćih uzroka urgentnog hospitalnog prijema i SCD u razvijenim delovima sveta, ali i u zemljama u razvoju. [2, 3] Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), godišnje prosečno u svetu od STEMI oboli 6 miliona ljudi, pri čemu se bolest fatalno završi u više od 25% slučajeva. [4]

Već sada je procena da preko 80% smrtnosti od svih KVB (pri čemu je čak 60% smrti u direktnoj vezi sa KABS) potiče iz zemalja u razvoju i nerazvijenih zemalja.[4]

U strukturi umiranja od KVB procentualno dominira smrtnost od KABS, zatim od cerebrovaskularnih bolesti (CVB) i na kraju od drugih bolesti srca i krvnih sudova. [5]

Prema podacima „Nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom“, od bolesti srca i krvnih sudova (KVB) tokom 2015. godine u Srbiji umrlo je 54376 osoba. Bolesti srca i krvnih sudova, sa učešćem od 52,4% u svim uzrocima smrti, vodeći su uzrok umiranja u Srbiji. [6]

Kao najteži oblik ishemijske bolesti srca, AKS u Srbiji uzrokovao je 50,7% svih smrtnih ishoda od ishemijske bolesti srca (IBS) u 2015. godini. Prema podacima „Populacionog registra za AKS“, u Srbiji je u 2015. godini dijagnoza AKS postavljena kod 23882 slučaja, pri čemu je incidenca AKS iznosila 226,6 na 100000 stanovnika. Tokom 2015. godine od ovog sindroma u Srbiji su umrle 4852 osobe. Stopa smrtnosti od AKS u Srbiji iznosila je 42,7 na 100000 stanovnika. [6]

Stope incidence oboljevanja od AKS su generalno više na severu Srbije (AP Vojvodina) nego u centralnoj i južnoj Srbiji. Najviše stope incidence od AKS zabeležene su kod najstarijeg stanovništva. [6]

Savremena terapija svih oblika KABS, a posebno AKS, poslednjih godina se i u našoj zemlji sprovodi kroz sve širu primenu interventne “perkutane koronarne intervencije” (*engl. „percutaneous coronary intervention“ - PCI*). Kod STEMI pacijenata je pored uobičajene interventne “primarne” PCI (pPCI) moguća i upotreba farmakološke rekanalizacije i reperfuzije miokarda (fibrinolitička terapija). Podrazumeva se da se kod pacijenata koji imaju neku formu AKS, primenjuje i druga dodatna medikamentna terapija: antitrombotična; inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) ili angiotenzin receptor (AT1) blokatori; blokatori beta adrenergičnih receptora (BB); statini i po potrebi i druga medikamentna i/ilimehanička terapija. [1, 2]

Pacijenti koji prežive STEMI, ali i ostale forme AKS, imaju povećan rizik od budućih neželjenih kardiovaskularnih događaja (*engl. ” main adverse cardiac events” – MACE*) [3, 5, 7]:

- ✓ smrtni ishod;
- ✓ ponovljeni infarkt miokarda;
- ✓ **poremećaj dijastolne funkcije leve komore;**
- ✓ poremećaj sistolne funkcije leve komore
- ✓ srčana insuficijencija (srčana insuficijencija sa sniženom i očuvanom ejakcionom frakcijom);
- ✓ rehospitalizacija;
- ✓ kardio-hirurška operacija;
- ✓ aritmije;
- ✓ angina pectoris;
- ✓ moždani udar. [1,2,8,9]

U posljednjih nekoliko decenija, kod pacijenata sa STEMI, mortalitet u prvih 30 dana od koronarnog događaja, ali i u kasnijem periodu praćenja, je značajno opao, zahvaljujući pre svega boljoj organizaciji zdravstvene službe, ali i novijim metodama lečenja. Kada je 1967. godine uvedena Killip klasifikacija (stadijumi srčane slabosti u sklopu STEMI) smrtnost se kretala od 13% do 57% u zavisnosti od toga kojoj su funkcionalnoj grupi pripadali pacijenti nakon infarkta miokarda. Mortalitet u sklopu STEMI je zadnjih decenija značajno opao zahvaljujući pre svega primeni savremene rekanalizaciono/reperfuzione strategije, intenziviranju medikamentne terapije u sklopu lečenja akutnog događaja, kao i kompleksnom sveobuhvatnom lečenju u sklopu sekundarne prevencije KVB. I u odnosu na druge forme AKS je mortalitet značajno opao iz napred navedenih razloga kao i kod STEMI pacijenata. [1, 2, 8, 9]

1.2 DIJASTOLNA FUNKCIJA LEVE KOMORE

Period dijastole leve komore srca (DLKS) obuhvata vremenski interval od zatvaranja zalizaka aortne valvule – AV (end-sistola), do zatvaranja zalizaka mitralne valvule – MV (end-dijastola).

1.2.1 Faze (periodi) dijastole leve komore

DLKS se može podeliti u 4 faze:

1. **Izovolumetrijska relaksacija** započinje sa zatvaranjem AV putem brzog pada pritiska u sistoli leve komore (SLKS). Kada pritisak u SLKS padne ispod nivoa pritiska u levoj pretkomori (LP) otvara se MV, što predstavlja završetak izovolumetrijskog relaksacionog perioda. Kod zdravih osoba maksimalno otvaranje MV dešava se naglo i brzo, unutar 100 +/- 10 msec od momenta otvaranja zalizaka MV. [10]
2. **Rano dijastolno punjenje:** Otvaranje MV praćeno je brzom fazom ranog dijastolnog punjenja, koje je pod uticajem nekoliko faktora: razlika u pritiscima između dve srčane šupljine; ventrikularna relaksacija i relativna komplijansa (rastepljivost) dve (LK i LP) šupljine.
3. **Dijastaza:** Kako se LK puni, pritisci između LK i LP se izjednačavaju i nastupa period dijastaze tokom kojeg postoji minimalno kretanje krvi između dve šupljine, a mitralni zalisci ostaju u poluotvorenoj poziciji. Trajanje dijastaze zavisi od srčane frekvence (SF), duže traje pri nižim SF, a potpuno je odsutno pri bržim SF.
4. **Levo pretkomorska kontrakcija:** sa pojavom pretkomorske kontrakcije LP pritisak ponovo prevazilazi LK pritisak, rezultujući u produženom otvaranju MV i pojavi

sekundarnog (dodatnog) pulsa LK punjenja. Kod zdravih osoba pretkomorski doprinos dijastolnom punjenju LK učestvuje sa svega 20% ukupnog punjenja.

Očuvanadijastolna funkcija leve komore (DFLK) uslovljena je njenom sposobnošću da balansira između dva stanja:

1. **rastegljivosti LK šupljine u dijastoli** koja omogućava LK da se puni u uslovima normalno niskog LP pritiska;
2. **krutosti LK šupljine u sistoli** (brz porast pritiska) koja omogućuje izbacivanje udarnog volumena u arterijsku cirkulaciju, pri vrednostima arterijskog pritiska. [10]

Teoretski idealna (optimalna) kriva pritiska LK je pravougaona sa trenutnim porastom do vršnih i trenutnim padom do niskih dijastolnih pritisaka, što obezbeđuje maksimalno vreme za LK punjenje. Ova teoretski optimalna situacija postiže se zahvaljujući cikličnoj interakciji miofilamena i pretpostavljenoj kompetentnosti MV i AV.

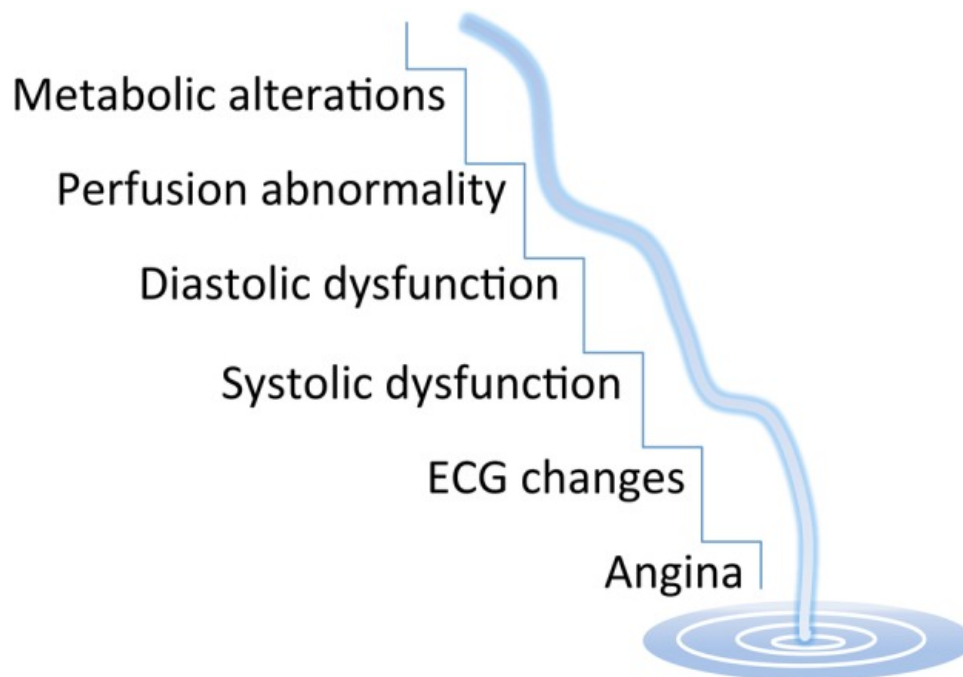
Pritisci punjenja LK u najvećoj meri su determinisani aktivnim punjenjem i pasivnim karakteristikama zida LK, ali se nadalje mogu menjati pod uticajem nekompletne miokardne relaksacije i varijacijama u dijastolnom miokardnom tonusu.

Dobra DFLK je uslovljena brзом komorskom relaksacijom i dobrom komorskom komplajansom (rastegljivošću, relaksiranošću). Funkcionalno normalna LK se *relaksira* prilično brzo (živahno) što dovodi do brzog pada LK pritiska u ranoj dijastoli. Na taj način dolazi do sukcionog (usisnog) efekta koji „vuče“ krv iz LP u LK, bez obzira na relativno normalno nizak pritisak LP. Za ovaj proces je neophodno prisustvo dovoljne ćelijske energije kardiomiocita koja se dobija hidrolizom ATP-a. Shodno ovome, dijastolna funkcija je vulnerabilna na patološka stanja koja kompromituju produkciju ćelijske energije, za šta je primer postojanje miokardne ishemije, ali i mnoge druge bolesti miokarda (inflamacije, hipertrofija, itd). [11, 12]

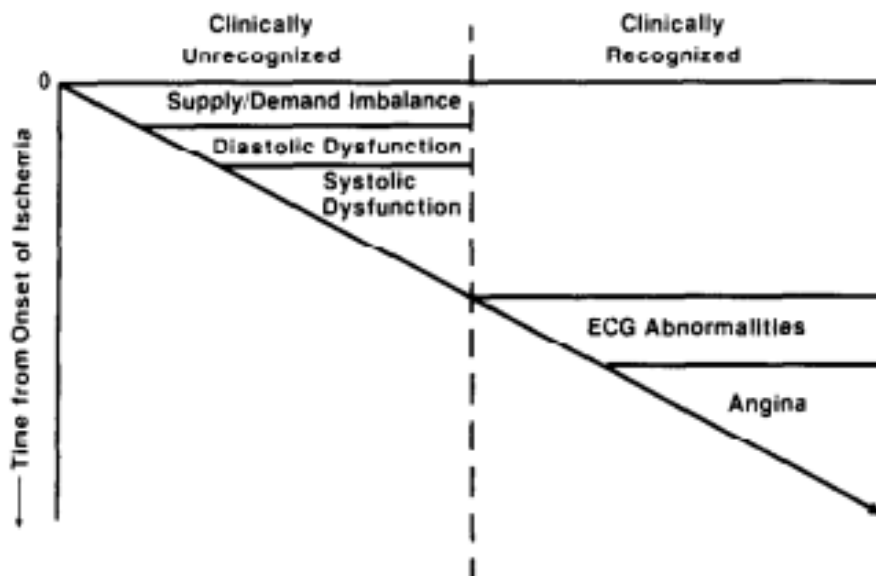
Eksperimentalne studije su tako pokazale da je DFLK značajno senzitivnija na ishemiju u odnosu na sistolnu funkciju, te da se dijastolni poremećaji manifestuju ranije u odnosu na sistolne. Razvoj ishemijskog događaja, bez obzira da li je u pitanju „silent“ ili manifestna ishemija praćena tegobama, reprezentuje kumulativni uticaj čitavog niza patofizioloških događaja. Svaki ishemijski događaj pokreće neravnotežu između potreba i snabdevenosti miokarda kiseonikom i drugim nutritivnim materijama, koja se u krajnjem može manifestovati kao tipični anginozni bol u grudima. Ova sekvenca događaja može se označiti kao „ishemijska kaskada“. Pojam ishemijske kaskade je inicijalno opisan ne tako davno (pre 20-tak godina), baziran na eksperimentalnim modelima na životinjama i ljudima i odnosi se

na ključne sekvence patofizioloških događaja koji se dešavaju u uslovima poremećene ravnoteže između snabdevenosti i zahteva miokarda za kiseonikom.

„Ishemijska kaskada“ je označena kao sled uzastopnih događaja (**Slike 1a i 1b**): *metabolički poremećaji; inducibilne promene perfuzije; dijastolna disfunkcija; regionalna sistolna (segmentna) disfunkcija; ishemijske EKG promenei klinički manifestna angina*. Originalni rad koji je opisao „ishemijsku kaskadu“ bio je baziran na studijama na ljudima, pri čemu su u metodološkom smislu korišćeni sledeći načini indukovanja poremećaja snabdevanja i potrebe miokarda (*engl. “mismatch“*): okluzija koronarne arterije balonom; atrijalna pejsing tahikardija; fizički stres testu spontana AP (definisana kao epizoda spontane miokardne ishemije u miru, ili kao indukovana ergonovinom kod pacijenata sa „Prinzmetal-ovom“ formom AP). [13, 14]



Slika 1a. Analogija između sleda događaja u ishemijskoj kaskadi i vodopada. Preuzeto iz: Maznycka A, et al. *The ischaemic constellation: an alternative to the ischaemic cascade - implications for the validation of new ischaemic tests.* *Open Heart.* 2015;2(1): e000178.



Slika 1b. Ishemijska kaskada: početak ishemijske praćen je disfunkcijom leve komore, EKG promenama i u krajnjem sledu pojavom anginoznih tegoba. U prisustvu ishemijske, odsustvo kliničke simptomatologije (AP), ne isključuje prisustvo disfunkcije leve komore. Preuzeto iz: Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987;59(7):23C-30C.

Pored napred pomenute relaksacije, *rastegljivost* (engl. “compliance”) je druga klinička determinanta očuvane DFLK. Normalna LK nema veliku krutost (engl. “stiffness”) i poseduje dobru rastegljivost, te su promene krvnog volumena koje čine tzv. “prethodno opterećenje” (engl. “preload”) praćene proporcionalno malim oscilacijama dijastolnog pritiska punjenja i dijastolnog pritiska LK na kraju dijastole (engl. “left ventricle end-diastolic pressure” - LKEDP). U situacijama kada krutost LK raste (ishemija miokarda, hipertrofija, inflamacija itd.), a rastegljivost opada, dolazi do patološkog povećanja pritiska punjenja i porasta LKEDP.

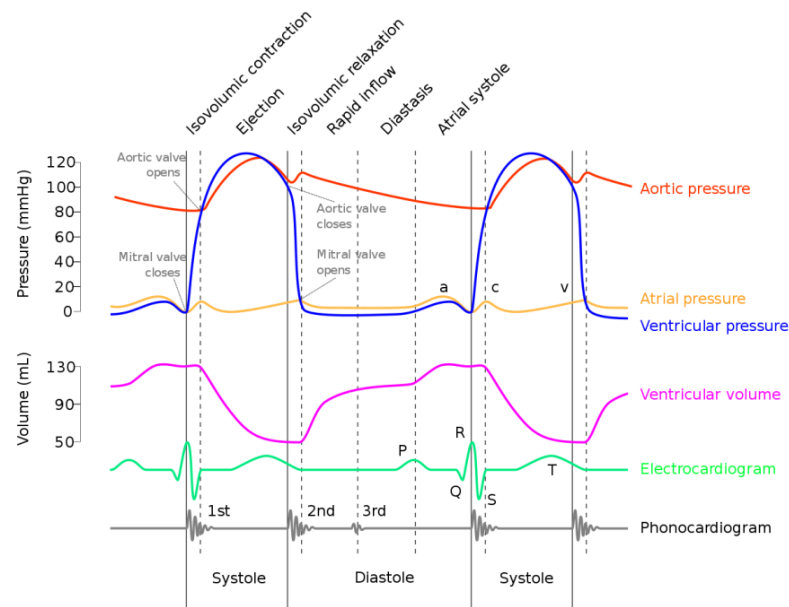
LPse ponaša kao *rezervoar, provodnik i pumpa* tokom srčanog ciklusa, te procesi koji onemogućuju normalnu LP funkciju mogu uticati i na razvoj DDLK. Kod mladih i zdravih ljudi LP kontrakcija učestvuje sa oko 20% u punjenju LK. Ovaj procenat raste sa godinama starosti, ali nikada ne prelazi 50% od LK punjenja. [10, 11, 15]

1.2.2 Funkcionalni elementi dijastolne funkcije leve komore

Postoji nekoliko fizioloških funkcionalnih elemenata koji se mogu iskoristiti u opisivanju različitih aspekata DFLK, ali ne postoji jedna, pojedinačna mera ukupne DFLK. Klinički, najrelevantniji funkcionalni elementi DFLK su:

- I. **Komorska relaksacija:** dešava se tokom izovolumetrijskog relaksacionog perioda i ranog-perioda dijastolnog punjenja i predstavlja aktivan proces, koji zahteva utilizaciju energije od strane miokarda. Faktori koji utiču na izovolumetrijsku relaksaciju obuhvataju unutrašnje faktore punjenja (kao što je dužina srčanih vlakana), spoljašnje faktore punjenja (kao što su zidni stres i arterijalna impedansa), inaktivacija miokardne kontrakcije (metabolička, neurohumoralna i farmakološka) i neuniformnost prostornih i vremenskih modela ovih faktora.
- II. **Komorska komplijansa:** predstavlja odnos promene volumena, prema promeni pritiska (dV/dP). Krutost (*engl.* “*stiffness*”) je obrnuta veličina od komplijanse i predstavlja odnos promene pritiska, prema promeni volumena (dP/dV). Konceptualno, komplijansa se može podeliti na miokardnu komponentu (karakteristike samog miokarda) i šupljinsku (karakteristike čitavog ventrikula). Šupljinska komplijansa uslovljena je ventrikularnom veličinom i oblikom, uz karakteristike samog miokarda. Spoljašnji faktori takođe mogu uticati na merenje komplijanse, uključujući perikard, volumen RV i pleuralni pritisak. Evaluacija ventrikularne komplijanse bazirana je na pasivnim dijastolnim pritisak-volumen krivama, ukazujući na stepen međusobne povezanosti pritiska i volumena u i izvan fizioloških okvira.
- III. **Komorski dijastolni pritisci:** dijastolni pritisci punjenja obuhvataju LKEDP i srednji LP pritisak. LKEDP reflektuje komorski pritisak nakon završenog procesa punjenja, dok LP pritisak reflektuje prosečan pritisak u LP tokom dijastole. Klinički se LP pritisak procenjuje na osnovu merenja plućnog kapilarnog pritiska (PKP) (*engl.* “*pulmo-capillary wedge pressure*” – *PCWP*) putem invazivne metode plasiranja “Swan-Gantz” katetera u plućnu cirkulaciju i naduvavanjem balona na njegovom vrhu. [10, 11, 16, 17, 18]

Teoretski, kriva LK volumena (**Slika 2**) mogla bi se generisati putem množenja površine mitralnog anulusa sa integralom krive Doppler brzina za svaku tačku u dijastoli, ali to nije pouzdano i primenjivo za svakodnevnu kliničku upotrebu. Krive LK punjenja bi se takođe mogle generisati putem “sekvenca po sekvenca” (*engl.* “*frame by frame*”) merenja komorskog volumena primenom 3D ehokardiografije, ali klinički značaj ovih podataka još uvek nije dovoljno potvrđen.



Slika 2. Krive ventrikularnog dijastolnog punjenja (volumena): Wiggersov dijagram koji prikazuje događaje tokom srčanog ciklusa u levoj komori, odnosno vremensku povezanost između LK pritiska (plavi dijagram), LK volumena (ružičasti dijagram), LP pritiska (žuti dijagram) i aortnog pritiska (crveni dijagram). Prikazani su vreme otvaranja i zatvaranja mitralne i aortne valvule, kao i pojedine faze dijastolnog punjenja leve komore. Na krivoj atrijskog pritiska: talas "a" odgovara atrijalnoj kontrakciji na kraju dijastole, talas "c" povećanju pritiska kao rezultat izovolumetrijske ventrikularne kontrakcije tokom rane ventrikularne sistole, a talas "v" pasivnom atrijalnom punjenju.

U EKG-u talas "P" odgovara atrijalnoj depolarizaciji, "QRS" kompleks ventrikularnoj depolarizaciji, a talas "T" ventrikularnoj repolarizaciji. U fonokardiogramu: S1 označava prvi srčani ton koji je valvularno - mišićnog porekla i odgovara naglom zatvaranju mitralne valvule, dok je S2 drugi srčani ton koji je valvularnog porekla i potiče od iznenadnog zatvaranja aortne valvule.

Preuzeto iz: Jamie R. Mitchell and Jiun-Jr Wang. Expanding application of the Wiggers diagram to teach cardiovascular physiology. *Adv Physiol Educ.* 2014;38(2): 170–175.

Jasno je da je adekvatna primena komorskog modela punjenja u proceni DFLK validna samo u odsustvu ozbiljne bolesti mitralne valvule – kod mitralne stenoze, brzina i vreme LK punjenja su predominantno pod uticajem težine valvularne opstrukcije, dok je kod mitralne regurgitacije, protok preko mitralne valvule povećan, utičući na krivu LK utoka (*engl. "inflow"*). Kod poremećaja srčanog ritma, naročito kod prisutne atrijalne fibrilacije (AF), evaluacija DFLK putem Doppler-a je naročito izazovna, s obzirom na odsustvo pretkomorske kontrakcije i različite dužine perioda dijastolnog punjenja. [10, 11]

IV. Pretkomorski pritisci i pritisci punjenja: pretkomore služe kao "provodnik" za protok krvi iz venske cirkulacije u komore, naročito tokom rane dijastole, dok su pretkomore nekontraheovane. U tom smislu, će se povećanje komorskih dijastolnih pritisaka odraziti i na povećanje pritisaka u pretkomorama. Pritisak u desnoj pretkomori (DP) je u normalnim okolnostima prilično nizak (0-5 mmHg), sa samo malim, neznatnim povećanjem koje prati pretkomorsku (a-talas) i komorsku (v-talas)

kontrakciju. Kod zdravih osoba, sistolna i dijastolna faza punjenja su približno jednake u volumenu. Normalne vrednosti pritiska u LPsu niske (5-10 mmHg), što odgovara normalnom LKEDP, sa neznatnim povećanjem pritiska koje prati pretkomorsku (a-talas) i komorsku (v-talas) kontrakciju. Normalno, LK i DK dijastolno punjenje pokazuju respiratorne varijacije. Prilikom inspirijuma, negativni intrapleuralni pritisak rezultuje u povećanju sistemskog venskog dotoka u grudni koš i posledično u DP. Ovaj porast DP volumena i pritiska rezultuje u tranzitornom povećanju DK dijastolnog volumena i pritiska, sanormalnim porastom do 20% u odnosu na end-ekspiratorne vrednosti. LP punjenje ne raste sa inspirijumom, zato što je plućni venski priliv u potpunosti intratorakalni i ne menja se signifikantno sa respiratornim varijacijama intratorakalnog pritiska. Zapravo, LP i posledično LK dijastolno punjenje je neznatno više tokom end-ekspirijuma u poređenju sa inspirijumom.

- V. **Ostali parametri** od značaja za konfiguraciju dijastolne funkcije uključuju: “elastični recoil” komora i efekat “perikardnog ograničenja”, iako važnost ovih faktora kod normalne komorske dijastolne funkcije ostaje kontroverzna. [10, 11]

1.2.3 Patofiziologija dijastolne funkcije leve komore

Dijastolna disfunkcija leve komore (DDLK) se odnosi na poremećene mehaničke karakteristike miokarda koje obuhvataju:

- ✓ poremećenu LK dijastolnu distenzibilnost;
- ✓ poremećeno punjenje LK;
- ✓ usporenu ili odloženu relaksaciju LK, bez obzira na to da li je EFLK normalna ili redukovana i bez obzira na to da li je pacijent simptomatičan ili asimptomatičan.

Patofiziologija DFLK ili kako se još naziva DDLK, bazira se na nefiziološkom porastu pritiska punjenja i povećanom LKEDP iz bilo kojih od prethodno navedenih razloga. U određenim slučajevima pritisak punjenja LK i LKEDP mogu biti čak normalni u mirovanju, a patološki povišeni tokom fizičkog opterećenja pacijenta. Povećane vrednosti pritiska punjenja LK u sklopu poremećaja dijastolne funkcije LK mogu vremenom dovesti do simptoma i znakova plućne kongestije.

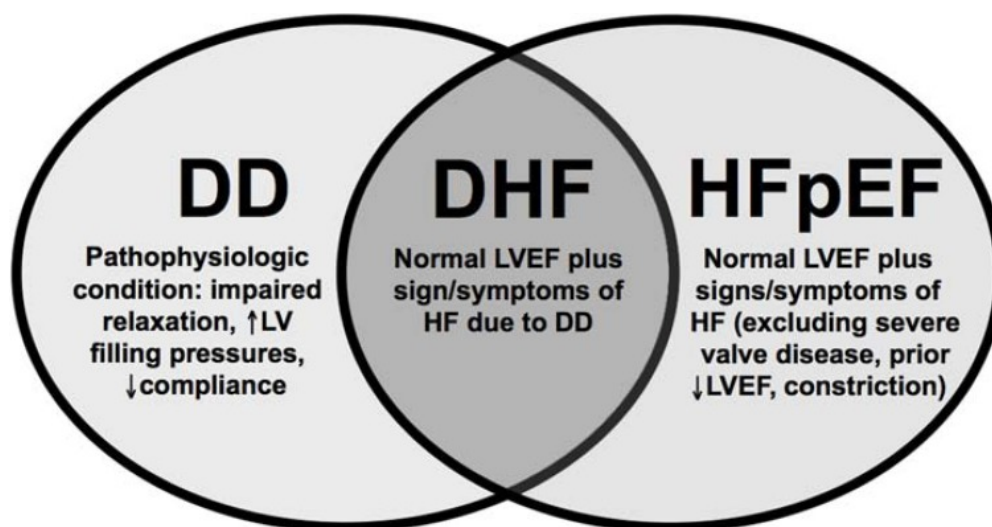
Treba napomenuti da DDLK i *dijastolna srčana insuficijencija* nisu sinonimi. DDLK se odnosi na pretkliničko patofiziološko stanje udruženo sa poremećenom miokardnom relaksacijom i/ili smanjenom LK komplijansom, pri čemu oba stanja mogu u krajnjem rezultovati povišenim pritisicima punjenja. Najčešće DDLK nastaje kao posledica arterijske

hipertenzije (HTA), diabetes mellitusa (DM) ili ishemije miokarda. Asimptomatska DDLK je česta u opštoj populaciji, incidenca raste sa godinama i naročito je česta među starijim ženama sa HTA i LK miokardnom hipertrofijom. Samo prisustvoklinički nemanifestne DDLK prediktor je lošije prognoze, utoliko više ukoliko je reč o težem stepenu DDLK. Treba naglasiti i to da DDLK ne predstavlja klinički sindrom i ne znači nužno da je uz DDLK istovremeno prisutna i srčana insuficijencija (SI).

S druge strane, pojam *dijastolne srčane insuficijencije*, koja se prema savremenoj nomenklaturi označava kao *srčana insuficijencija sa očuvanom ejeckionom frakcijom* (engl. “*heart failure with preserved ejection fraction*” - HFpEF), odnosi se na klinički sindrom koji karakteriše klasična konstelacija kliničkih simptoma i znakova SI – simptomi i znaci plućne i/ili sistemske venske kongestije, uzrokovane poremećenom sposobnošću srca kao pumpe da se “puni” ili da “istiskuje” krv, proporcionalno metaboličkim potrebama. Međutim, termini “dijastolna srčana insuficijencija” i “HFpEF” takođe nisu sinonimi; termin dijastolna SI je suboptimalan iz nekoliko razloga. Pre svega sugerise samo jedan patofiziološki mehanizam u osnovi srčane insuficijencije, koji nije prisutan kod svih pacijenata sa HFpEF. Postoji bar još nekoliko alternativnih i komplementarnih patofizioloških mehanizama u HFpEF koji obuhvataju:

- ✓ longitudinalnu sistolnu disfunkciju LK (uprkos očuvanoj –“normalnoj” EFLK);
- ✓ plućnu hipertenziju;
- ✓ abnormalnu ventrikulo-arterijsku vezu (engl. “*coupling*”);
- ✓ patološku naporom - indukovanu vazodilataciju;
- ✓ hronotropnu inkompetenciju;
- ✓ ekstrakardijalno opterećenje volumenom.

Osim toga, ehokardiografski parametri DDLK nisu “unikatni” za dijastolnu SI; oni su univerzalni i praktično isti i kada se govori o prisustvu DDLKi kod HFrEF. Prema tome, dijastolna SI je samo podgrupa u širokom spektru fenotipa koje obuhvata HFpEF. Iako tačni epidemiološki podaci o učestalosti “izolovane” ili “čiste” dijastolne SI nisu sasvim poznati, ona je najverovatnije redak fenomen, što je između ostalog pokazala i studija Prasada i sar. u vezi patofiziologije HFpEF, a što je simbolično prikazano (**Slika 3**). U svakodnevnoj terminologiji ustalio se termin “*huff – puff*”, koji takođe implicira na to da je HFpEF bolji i sveobuhvatniji termin u poređenju sa dijastolnom SI, s obzirom na činjenicu da su dispnea i intolerancija napora (engl. “*huffing and puffing*”) najčešći simptomi pacijenata sa HFpEF. [19, 20, 21, 22, 23, 24]



Slika 3. Razlika između dijastolne disfunkcije, dijastolne srčane insuficijencije i srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom – HFpEF. Skraćenice: DD – dijastolna disfunkcija; DHF – dijastolna srčana insuficijencija; HFpEF – srčana insuficijencija sa očuvanom ejekcionom frakcijom; LV – leva komora; LVEF – ejekciona frakcija leve komore. Preuzeto iz: Oktay AA and Sanjiv J Shah SJ. *Diagnosis and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: 10 Key Lessons.* *Curr Cardiol Rev.* 2015 ;11(1): 42–52.

DDLK se često javlja kod pacijenata sa KABS, kao posledica ishemijom indukovanoг stresa/oštećenja kardiomiocita i tako poremećene relaksacije i/ili zbog prisustva miokardne zamenske fibroze (*engl. “replacement”*) u sklopu zamene nekrotičnih kardiomiocita kolagenom i fibrozim tkivom. Zbog toga je i utvrđeno da su intolerancija fizičkog napora kod pacijenata sa KABS i pacijenata sa SI tesno povezane sa stepenom dijastolne disfunkcije tokom mirovanja i to u značajnijoj meri u odnosu na poremećaj sistolne funkcije LK!

Prisustvo DDLK kod pacijenata sa STEMI i drugim oblicima AKS ima prognostički značaj u kontekstu budućih neželjenih događaja. Poznato je da pojava DDLK kod pacijenata nakon prebolelog STEMI uslovljava izraženiji “remodeling” LK i daje perspektivno lošiju prognozu uz povećan rizik intra-hospitalnog ili ranog mortaliteta.

U kliničkom pogledu, najčešći uzroci dijastolne disfunkcije su hipertrofija i ishemija, ali uzroci HFpEF mogu biti i različite kardiomiopatije, valvularne bolesti srca, perikardne bolesti, kao i različita “hipercirkulatorna” stanja. [19, 20, 21, 25]

1.2.4 Poremećaj funkcije leve pretkomore u nastanku dijastolne disfunkcije leve komore

Leva pretkomora (LP) modulira levo komorsko punjenje kroz njenu provodnu, rezervoarsku i pumpnu funkciju. Tokom komorske sistole i izovolumetrijske relaksacije, kada su atrio-ventrikularni zalisci zatvoreni, pretkomorske šupljine se ponašaju kao rastegljivi rezervoari koji prilagođavaju protok krvi iz venske cirkulacije. Pretkomore su takođe i pumpe koje doprinose održavanju adekvatnog LK end-dijastolnog volumena putem aktivnog pražnjenja na kraju dijastole. Konačno pretkomore se ponašaju i kao provodnici; funkcija koja započinje sa otvaranjem atrio-ventrikularnih zalistaka, a završava se pre pretkomorske kontrakcije.

Poremećena relaksacija LK je udružena sa nižim ranim dijastolnim atrio-ventrikularnim gradijentom i redukcijom LP provodnog volumena, dok je rezervoar - pumpa kompleks povećan u cilju održanja optimalnog LK end-dijastolnog volumena i normalnog udarnog volumena. Sa izraženijim stadijumima dijastolne disfunkcije i redukovane LP kontraktilnosti, LP doprinosi LK smanjenom punjenju.

Procena sistolne funkcije LP može se vršiti primenom kombinacije EHO dvodimenzionalnog (2D) i "Doppler" merenja, a u novije vreme i primenom LP "strain" (označava deformaciju) i LP "strain rate" (reprezentuje stopu ili brzinu miokardnog skraćanja ili debljanja). [15, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

1.2.5 Parametri dijastolne disfunkcije leve komore

1.2.5.1 Leva pretkomora i volumen leve pretkomore

Određivanje volumena leve pretkomore (*engl. "left atrial volume" – LAV*) je lako izvodljivo i pouzdano u većini ehokardiografskih (EHO) ispitivanja, pri čemu se najpreciznije vrednosti dobijaju iz četvero šupljinskog preseka (4CH) i dvo šupljinskog preseka (2CH). Smatra se veoma značajnim i sa kliničkog aspekta, s obzirom na činjenicu da postoji signifikantna veza između promene oblika (*engl. "remodeling"*) LP i EHO parametara DFLK. I dok "Doppler" EHO metodom merene brzine i vremenski intervali reflektuju pritiske punjenja LK u trenutku merenja, dotle LAV često reflektuje kumulativne efekte pritisaka punjenja LK tokom vremena.

Observaciona studija koja je obuhvatila 6657 pacijenata bez atrijske fibrilacije (AF) i bez signifikantne valvularne bolesti na početku ispitivanja, pokazala je da indeksirani volume leve pretkomore (iLAV) >34 ml/m² predstavlja nezavistan prediktor smrti, srčane insuficijencije, AF i ishemijskog moždanog udara. Treba međutim imati u vidu da se dilatacija LP može sresti i kod pacijenata sa bradikardijom i dilatacijom sve četiri srčane šupljine, anemijom i

drugim stanjima povećanog srčanog output-a, atrijskim flaterom i fibrilacijom i signifikantnom mitralnom valvularnom bolešću, čak i u odsustvu DDLK. S druge strane, povećani iLAV je često prisutan i kod vrhunskih sportista u odsustvu KVB. Iz tih razloga je važno razmatrati LAV u odnosu na klinički status pacijenta, volumene ostalih srčanih šupljina i “Doppler” parametre LK relaksacije.[11, 15, 27, 28, 29]

1.2.5.2 Hemodinamski parametri u sklopu dijastolne disfunkcije leve komore (plućni arterijski pritisak i dijastolni pritisci leve komore)

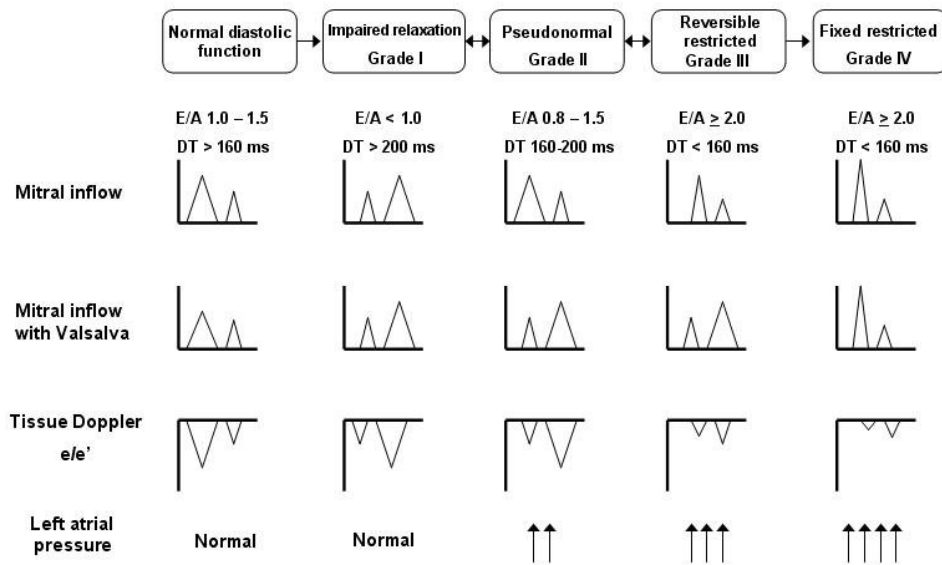
Simptomatski pacijenti sa DDLK obično imaju povišen plućni arterijski pritisak (PAP). Zbog toga, a u odsustvu plućne bolesti, povišen PAP može da se koristi u proceni prisustva povišenih LK pritisaka punjenja. Uočena je signifikantna povezanost između PAP i neinvazivno merenih LK pritisaka punjenja. Vršna brzina trikuspidnog regurgitacionog jet-a putem CW “Doppler-a”, zajedno sa sistolnim pritiskom u DP, koristi se u određivanju sistolnog PAP (sPAP). Kod pacijenata sa teškom trikuspidnom regurgitacijom (TR) i niskim gradijentom pritiska između DKi desne pretkomore DP, pouzdanost kalkulacije PA pritiska zavisi od adekvatne procene sistolnog pritiska u DP.

Slično tome, end-dijastolna brzina pulmonalnog regurgitacionog jet-a (PR) može se primenjivati u dobijanju PA dijastolnog pritiska. Adekvatna procena pritiska u DP je neophodna za obe kalkulacije i može se dobiti primenom dijametara vene “cavae inferior” (VCI) i njegove promene pri respiracijama, kao i na osnovu odnosa sistolnog i dijastolnog signala protoka u hepatičnim venama.

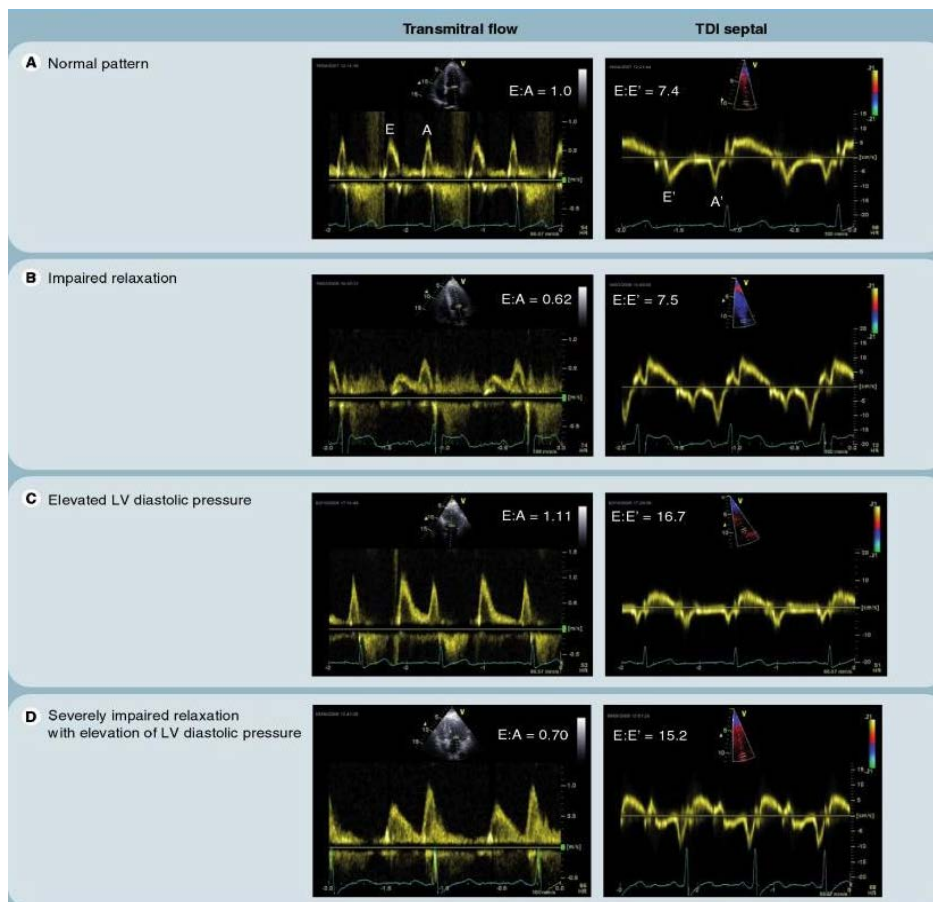
Dijastolni PAP (dPAP) dobijen putem “Doppler” ehokardiografije obično korelira sa invazivno merenim PCWPI može se koristiti kao surogat. Ograničenje ovog pristupa počiva na činjenici da postoji niska stopa izvodljivosti adekvatnog PR signala (60%), naročito u jedinicama intenzivne nege (ICU) i bez upotrebe i.v. kontrastnog sredstva. Osim toga, pouzdanost u velikoj meri zavisi od adekvatne procene srednjeg pritiska DP, što u ponekim slučajevima predstavlja svojevrsan izazov.[11, 16, 17, 18, 32]

Na sledećim slikama (**Slike 4 i 5**) prikazana je ehokardiografska podela DDLK na osnovu nalaza spektrograma trans-mitralnog utoka i na osnovu pritisaka punjenja LK, sa posebnim osvrtom na DDLK sa očuvanom EFLK (**Slika 6**).

Echocardiographic classification of diastolic dysfunction

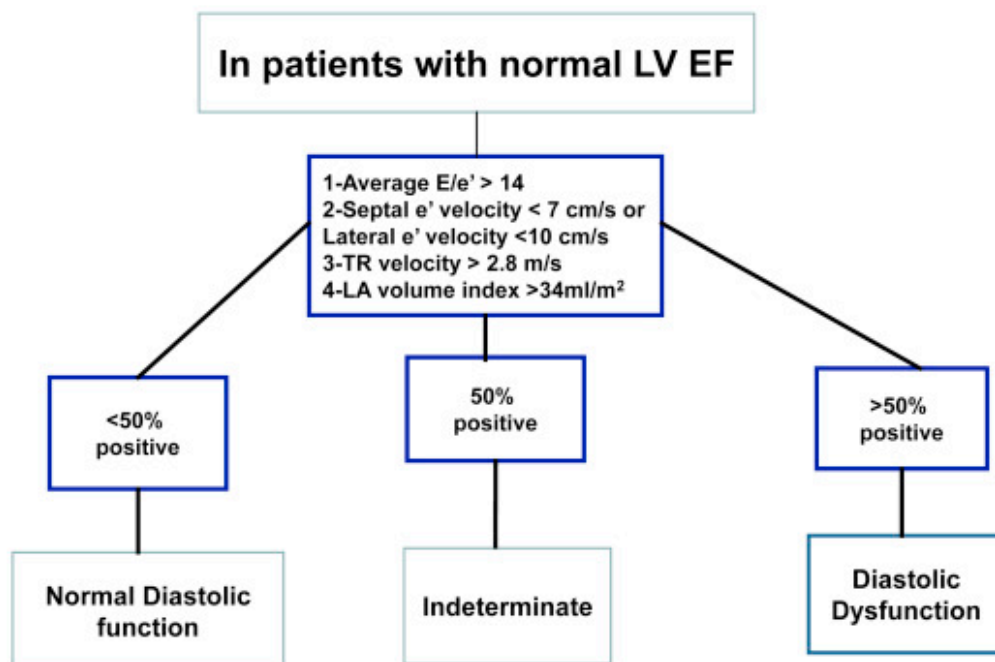


Slika 4. Ehokardiografska klasifikacija dijastolne disfunkcije leve komorena osnovu nalaza spektrograma transmitralnog utoka.

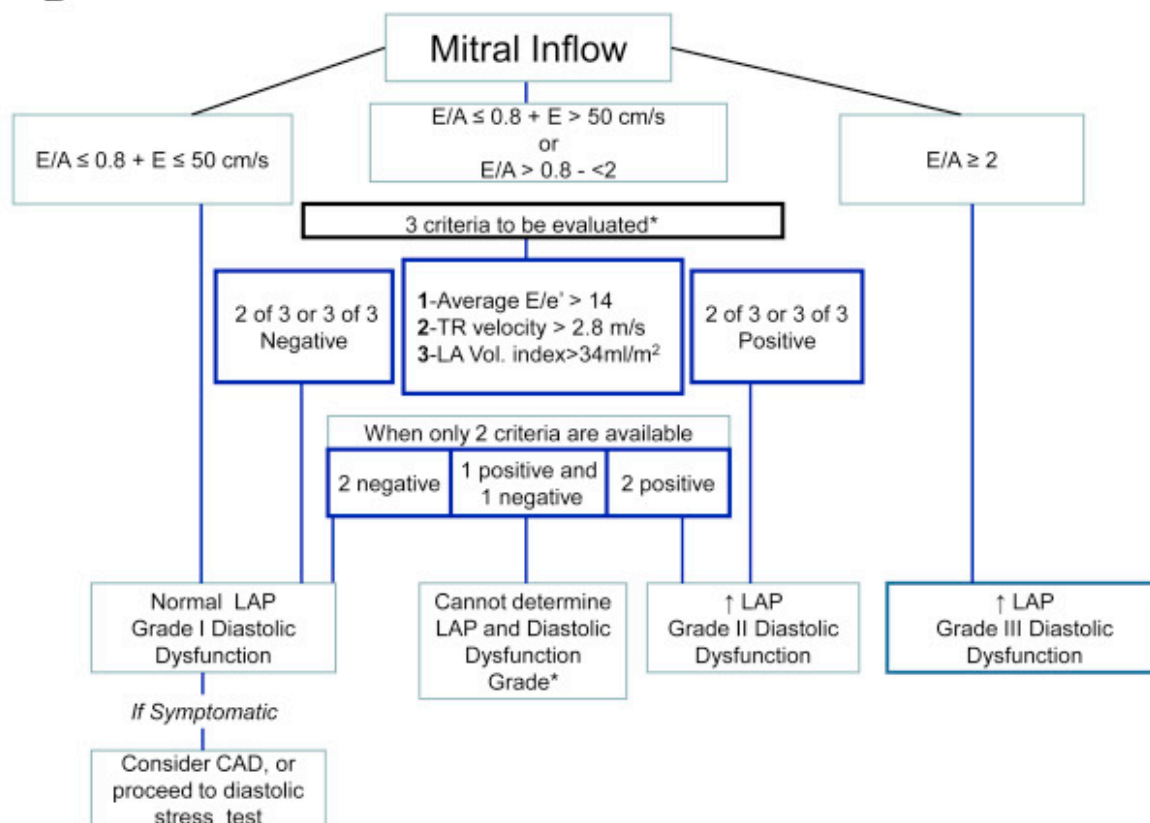


Slika 5. Ehokardiografska klasifikacija dijastolne disfunkcije leve komorena osnovu nalaza pritiska punjenja.

A



B



(* : LAP indeterminate if only 1 of 3 parameters available. Pulmonary vein S/D ratio <1 applicable to conclude elevated LAP in patients with depressed LV EF)

Slika 6. Šematska podela dijastolne disfunkcije leve komore kod pacijenata sa očuvanom LKEF. Slike 4,5 i 6 preuzete iz: J Nagueh SF, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 22(2):107–133.

1.2.6 Uloga dijastolne disfunkcije leve komore u detekciji miokardne ishemije

Miokardna ishemija izazvana fizičkim ili farmakološkim stres testom uzrokuje miokardnu disfunkciju. U odgovoru na akutnu ishemiju, DDLK se razvija pre no što sistolna disfunkcija postane očigledna. Zbog toga nije iznenađujuće da je stresom indukovana DDLK u mnogim radovima naglašavana kao mnogo senzitivnija determinantna u detekciji KABS, u odnosu na kasniju pojavu sistolne disfunkcije (**Tabela 1**).

Autor	Godina	N	Funkcionalni test	Indeks	Ishod	Dijagnostička sigurnost i pouzdanost
Tsougous et al. [34]	2008	115	Fizički strest EHO test	E/E'av	KABS \geq 70 %	Senzitivnost 77,8%, specifičnost 76,2%, pouzdanost 77,2%
Nakajima et al.[35]	2009	219	Dobutamin stres eho test (DSE)	e', E/E'av	ishemija	AUC (area under the curve) 0,90
Ishii et al. [36]	2009	162	Fizički stres EHO test	Strain-imaging diastolic index	KABS \geq 70 %	Senzitivnost 97%, specifičnost 88%, AUC 0,97
Paraskevais et al. [37]	2010	105	Fizički stres EHO test, dijabetes	E/E'av	KABS \geq 70 %	Senzitivnost 93,1%, specifičnost 78,8%, AUC 0,89
Hoffman et al. [38]	2010	82	EHO u miru,hronična KABS	s',e',a',e'/a'		Regionalne TDI vrednosti su snižene u ishemijskoj regiji

Tabela 1. Značaj dijastolne funkcije leve komore u detekciji koronarne bolesti srca (KABS). Preuzeto iz: Focus on diastolic dysfunction. Ohara and Little. Curr Opin Cardiol.2010; Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins.

Nekoliko nedavnih istraživanja pokazalo je da EHO merenje tkivnim Dopplerom (*engl. "tissue Doppler imaging" - TDI*) redukovanih (ranih) dijastolnih brzina mitralnog anulusa (e') tokom dobutamin ili fizičkog stres testa, razdvaja pacijente sa ishemijom od pacijenata bez ishemije miokarda, sa senzitivnošću od 78-93% i specifičnošću od 76-79%. [33, 34, 35, 36, 37, 38]

Dodatne informacije pružili su Nakajima i sar. [35], kad je reč o dinamskoj primeni TDI varijabli, ukazujući na to da e' raste sa primenom malih doza dobutamina, međutim kod pacijenata sa ishemijom pre peak-a doze, e' pada, a E/e' odnos raste. Ono što je važno, je da

TDI promene u ishemijskoj grupi, perzistiraju i tokom faze oporavka. Ovo zapažanje je odvelikog značaja, jer povećava pouzdanost i korisnost primene ovih EHO tehnika, imajući u vidu od ranije poznate činjenice da je jedan od osnovnih nedostataka TDI tehnika u stres ehokardiografiji da se rani i kasni dijastolni anularni talasi obično spajaju (fuzionišu) prilikom stresom indukovane tahikardije. Nakajima i sar. su utvrdili da se brzina e' talasa može meriti kod 96% pacijenata nakon što padne srčana frekvenca, dok postojanje DDLK i dalje perzistira.

Ishii i sar. [36] koristili su engl. "strain imaging" dobijen pomoću 2D speckle-tracking ehokardiografijetokom fizičkog stres eho testa. Miokardni strain (strain označava deformaciju) i strain rate (reprezentuje stopu ili brzinu miokardnog skraćanja ili debljanja) predstavljaju odlične parametre kvantifikacije regionalne kontraktilnosti, ali mogu pružiti i važne informacije u evaluaciji dijastolne funkcije. Miokardni strain baziran na TDI predstavljen je kao klinička metoda uz bolesničku postelju (engl. „bedside“) i omogućava sveobuhvatnu evaluacijuregionalne sistolne funkcije. [39, 40] „Strain“ se može meriti i putem 2D speckle-tracking ehokardiografije, koja je u metodološkom pogledu nezavisna od angulacije, te se merenja mogu uzimati simultano iz različitih regiona unutar iste ravni, a što ujedno predstavlja i značajnu prednost u odnosu na strain baziran na TDI koji je veoma osetljiv na ugaonu neusklađenost između srčane osovine i osovine prostiranja ultrazvučnih talasa.

Studije su pokazale da „strain“ i „strain rate“ mogu pružiti jedinstvene informacije o dijastolnoj funkciji, kao što su kvantifikacija postsistolnog miokardnog „strain-a“, kao mere post-ejekcionog skraćanja u ishemiziranom području i regionani dijastolni „strain rate“ koji se može koristiti u proceni dijastolne krutosti tokom miokardne ošamućenosti (engl. „stunning“) i infarkta miokarda. [40, 41, 42]

Ishii i saradnici su utvrdili da „strain imaging“ može detektovati obe - regionalnu sistolnu disfunkciju i dijastolnu disfunkciju u ishemiziranom području. Interesantno je da u saglasnosti sa rezultatima E/e' odnosa, „strain-imaging“ dokazi prisustva DDLK nastavljaju da perzistiraju 10 minuta nakon završetka fizičkog opterećenja, dok se sistolna funkcija vraća na normalne vrednosti. Tehnika detektuje KABS ($\geq 70\%$ koronarna stenoza), sa senzitivnošću od 97% i specifičnošću od 88%.

Prisustvo DDLK u miru, može biti koristan indikator u detekciji KABS. Hoffmann i sar.[38] su objavili da su regionalne longitudinalne sistolne i dijastolne TDI vrednosti u miru, niže kod pacijenata sa signifikantnom KABS u poređenju sa zdravim kontrolnim učesnicima u istraživanju.

Slično akutnom IM prisustvo dijastolne disfunkcije je prediktor lošije prognoze kod pacijenata sa hroničnom KABS. Dijastolni, dominantno plućni venski, protok prediktor je hospitalizacije usled SI ili smrtnog ishoda. Prisustvo dilatirane LP prediktor je smrtnosti usled SI. Među EHO parametrima tip transmitalnog protoka (pseudonormalni ili restriktivni) ima prediktivni značaj za buduće hospitalizacije zbog SI. U vezi sa sistemskom inflamacijom, CRP veći od 3 mg/l nosi veći rizik od hospitalizacije zbog SI, moguće posredovno preko DDLK. DDLK je i signifikantna determinanta funkcionalnog kapaciteta u hroničnoj KABS.

1.3 EFEKTI ISHEMIJE MIOKARDA NA DIJASTOLNU FUNKCIJU LEVE KOMORE

KABS i posledična ishemija miokarda mogu u značajnoj meri uticati i na SFLK i na DFLK, kroz razvoj većine potencijalnih doprinosnih faktora DDLK. I sistolna disfunkcija (SDLK) koja se iskazuje kroz njenu istisnu funkciju (*engl. "left ventricle ejection fraction" – LVEF*) i DDLK nastaju nakon samo 50 sec. eksperimentalne okluzije koronarne arterije balonom. I dok se SFLK oporavlja brzo nakon kratkotrajne arteficialne koronarne okluzije, određena komponenta DDLK može perzistirati i do 24h!

I hronična KABS, kao i akutna miokardna ishemija u okviru AKS, udružene su sa pojavom DDLK. Dva ključna mehanizma predstavljaju vezu između KABS i DDLK:

1. *poremećaj aktivne relaksacije*, energetski zavisne faze dijastole LK, koja je vulnerabilna na ishemiju i
2. *poremećaji pasivnog procesa relaksacije*, usled posledične miokardne fibroze i "ožiljavanja" srčanog mišića.

Dugotrajna ishemija takođe može indukovati i miokardnu hipertrofiju i promene u ekstracelularnom matriksu što dovodi do trajno smanjene LK komplijanse (rastepljivosti). Smatra se da miokardna ishemija, bilo kao posledica epikardijalne ili mikrovaskularne koronarne bolesti, može biti udružena sa sniženom dijastolnom i/ili sistolnom rezervom kod pacijenata sa srčanom slabošću i očuvanom sistolnom funkcijom LK (*engl. „heart failure with preserved ejection fraction“ – HFpEF*). I konačno, putem uticaja na smanjeno dijastolno koronarno punjenje, DDLK sama po sebi može voditi miokardnoj ishemiji. [33,43,44].

S druge strane, poznato je da prisustvo DDLK kod pacijenata sa KABS, bilo da je reč o AKS ili hroničnoj stabilnoj KABS, ima prognostički značaj po pitanju budućih događaja. Neinvazivna procena DDLK tokom nekog od provokativnih stres testova može detektovati

ishemiju miokarda, dok prisustvo DDLK u miru kod ovih pacijenata identifikuje pacijente sa lošijom prognozom. Oko polovine (50%) pacijenata sa srčanom insuficijencijom (SI) bilo da se radi o akutnoj ili hroničnoj formi ima očuvanu sistolnu funkciju, ali lošu DFLK i spadaju u grupu pacijenata sa HFpEF. Pri tome je KABS česta kod ove grupe pacijenata i predstavlja jedno od važnih terapijskih ciljeva. Nekoliko epidemioloških i observacionih studija dokumentovalo je da je prevalenca KABS kod pacijenata sa HFpEF oko 50%, iako taj procenat varira između različitih studija. Prisustvo KABS udruženo je sa povišenim rizikom od nastanka HFpEF, kao i povećanom smrtnošću među pacijentima sa već razvijenom HFpEF nekog drugog uzroka. S obzirom na činjenicu da KABS može imati značajnu ulogu u patogenzi HFpEF, sistematska identifikacija i rano otkrivanje KABS predstavlja važan aspekt dijagnostičkog i terapijskog postupka u lečenju HFpEF, čemu u prilog govore i savremeni evropski i američki „vodiči“ kliničke prakse. [33, 34, 35, 36, 37, 38, 43, 44]

1.3.1 Uticaj akutnog koronarnog sindroma na dijasolnu funkciju leve komore

Prisustvo DDLK kod pacijenata koji su preboleli IM ukazuje na lošiju prognozu, sa višim rizikom od in-hospitalnog ili ranog mortaliteta i izraženijim LK remodelovanjem (*engl. “remodeling”*). Novije studije [45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53] koje su se bavile prognostičkim značajem prisustva DDLK kod pacijenata sa akutnim IM su sumirane u tabeli ispod. (Tabela 2).

Autor	Godina	N	Populacija	Indeks	Follow-up	Budući neželjeni događaji i prognostički uticaj
Meta-Analysis Research Group in Echocardiography [45]	2008	3396	Akutni IM	Restriktivni tip punjenja	3 godine	Smrtnost od svih uzroka (HR, 2,67; 95% CI, 2.23-3.20)
Khumri et al. [46*]	2009	190	Akutni IM	Restriktivni tip punjenja	1 godina	1-godišnja hospitalizacija svih uzroka (HR, 3,31; 95% CI, 1.26-8.69)
Richardson-Lobbedez et al. [47]	2008	239	AKS	$E/e' > 15$	2 godine	Srčana smrtnost (HR, 3,04; 95% CI, 1.13-8.20)

Shanks et al. [48*]	2010	371	Akutni IM	SR _{IVR}	17 meseci	Kompozitni end-point (smrt, hospitalizacija SI, ponovljeni IM, ponovljena revaskularizacija)(HR, 2,74; 95% CI, 1.61-4.67)
Jons et al. [49**]	2010	62	Akutni IM, EF≤40%	DD u 6. nedelji nakon AKS	2 godine	Novonastala AF (HR, 5,30; 95% CI, 1.68-16.75) MACE (HR, 4,70; 95% CI, 1.25-17.75)
Khumri et al. [50**]	2009	111	Anteriorni IM	DD+abnorma lna perfuzija	25 meseci	Smrtnost
Ren et al. [51*]	2009	906	Hronična KAB	Dijastolni PV protok	4 godine	SI – hospitalizacija (HR, 3,1; 95% CI, 1.5-6.1) Smrtnost ili hospitalizacije zbog SI (HR, 2,1; 95% CI, 1.3-3.4)
Ristow et al. [52]	2008	935	Hronična KAB	LAVi	4.3 godine	LAVi > 50 ml/m ² ; SI-hospitalizacija(HR, 2,4; 95% CI, 1.2-4.8) LAVi > 40 ml/m ² ; smrtnost (HR, 1,9; 95% CI, 1.2-2.9)
Stevens et al. [53*]	2009	1024	Hronična KAB	Pseudo- normalni, restriktivni tip punjenja	4,4 godine	SI – hospitalizacija (HR, 2,3; 95% CI, 1.1 -5.0)

Tabela 2. Dijastolna funkcija kao prognostički faktor koronarne bolesti srca (KABS). Legenda: AKS akutni koronarni sindrom; AF - atrijalna fibrilacija; KAB – koronarna arterijska bolest; CI - confidence interval (interval poverenja); DD - dijastolna disfunkcija; SI – srčana insuficijencija; HR - hazard ratio; LAVi – indeksirani volumen leve pretkomore; MACE – glavni neželjeni kardijalni događaji; IM – infarkt miokarda; PV – plućne vene; SR_{IVR} – srednji strain rate tokom izovolumetrijske relaksacije. Preuzeto iz: Focus on diastolic dysfunction. Ohara and Little. Curr Opin Cardiol. 2010; Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Prisustvo restriktivnog LV modela punjenja nakon akutnog IM prediktor je 1-godišnje hospitalizacije od svih uzroka. Kod pacijenata sa AKS, vrednosti $E/e' > 15$ predviđaju povećani mortalitet usled kardijalnih uzroka, nezavisno od ostalih prognostičkih faktora, kao što su EFLK i renalna funkcija. [47]

Nedavna meta-analiza observacionih podataka 3396 pacijenata sa IM iz 12 prospektivnih studija, pokazala je da restriktivni tip punjenja u indeksnom događaju (hospitalizaciji) - prevalencije 20% u ovoj populaciji, ima prognostički uticaj na ukupnu smrtnost nezavisno od godina, pola, LK remodelinga, Killip klase, DM i aktuelne terapije. Čak i kod pacijenata sa normalnom EFLK, restriktivni tip punjenja (prevalencije 9% u ovoj podgrupi), ostaje značajan prognostički predictor. [45]

Novije dijagnostičke metode kao što je primena EHO 2D-speckle-tracking imaging-a rano nakon IM, imaju prognostički značaj u proceni kompozitnog ishoda (*engl. "composite endpoint"*): smrt, hospitalizacije usled SI, ponovni IM i ponovljena revaskularizacija. Već je pomenuto da je prednost ovih tehnika i njima dobijenih indeksa nezavisnost od ugona angulacije i sposobnost reflektovanja globalne relaksacije nezavisno od stanja preload-a (koje utiču na TDI). [48]

DDLK takođe predviđa posledičnu pojavu AF i velikih neželjenih kliničkih događaja. Prisustvo oštećene DFLK u kombinaciji sa nedovoljnom miokardnom perfuzijom i "no reflow" fenomenom (bez uspostavljanja perfuzije miokarda nakon rekanalizacije krvnog suda) dijagnostikovanom kontrastnom ehokardiografijom nosi veći mortalitet u poređenju sa pacijentima sa IM slične veličine. Čak i sličan stepen DDLK, dijagnostikovan ehokardiografski rano nakon akutnog IM, kod pacijenata sa težim stepenom miokardnog oštećenja (povišeni markeri nekroze kardiomiocita) nosi veći rizik od razvoja SI u poređenju sa onima bez opsežnog oštećenja. [49, 50]

Serijsko praćenje prisustva i stepena DDLK je od koristi u predikciji prognoze pacijenata sa IM. Šta određuje DDLK kod pacijenata sa akutnim STEMI? DDLK definisana kao $E/e' > 15$ determinisana je godištem, prisustvom diabetes mellitusa (DM), elektrokardiografskom ST-elevacijom i LKEF. Pri tom stepen DDLK određuje ne samo veličina miokardnog oštećenja tokom IM, već i prethodno prisustvo arterijske hipertenzije (HTA) – kod pacijenata sa prethodnom istorijom HTA studije su pokazale odsustvo značajnijeg poboljšanja dijastolne funkcije kroz merenje odnosa E/e' i e'/a' nakon 1 meseca od IM. I sistemska inflamacija može biti potencijalni uzrok DDLK, s obzirom na činjenicu da povišene vrednosti CRP na prijemu kod pacijenata sa akutnim STEMI, indikuju višu prevalenciju DDLK i mitralne regurgitacije (MR). [47, 54, 55]

Kod akutnog STEMI pogoršanje regionalne miokardne kontraktilnosti, formiranje ožiljka i promene u pritiscima punjenja rezultuju pojavom DDLK. Podaci iz 1992.g su među prvim pokazali da su deceleraciono vreme (DT) i restriktivni model punjenja nezavisni prediktori SI. [56] Meta analiza iz 2008.g (približno 3400 ispitanika), potvrdila je da restriktivni model punjenja predstavlja nezavistan prediktor smrti i najsnažniji dijastolni prediktivni faktor [57]. Od nedavno, u upotrebi su indeksi strain-a i deformacije. [48] Koji dijastolni parameter ima najveći prognostički značaj? Jasno je da najveći stepen DDLK (gradus III) i restriktivni tip punjenja kao i povišene vrednosti E/e' predstavljaju prognostički najmoćnije parametre. Međutim, optimalna "cut off" vrednost varira od studije do studije, dok se s druge strane u mnogim studijama E/e' koristi kao kontinuirana varijabla bez postavljene ili identifikovane "cut off" vrednosti. DDLK koju karakterišu povišeni pritisci punjenja (barem u kasnijim stadijumima) mogla bi barem delimično biti uzrokovana smanjenom kontraktilnošću koja utiče na sile obnavljanja, što zajedno sa LK relaksacijom doprinosi stopi opuštanja (*engl.* "untwisting"), kao značajnog markera dijastolne funkcije [58]. U najvećoj i najviše update-ovanoj studiji Gardin i sar. pokazano je da E/e' i E/A odnos predstavljaju nezavisne prediktore ukupnog mortaliteta, srčane smrti i hospitalizacija, pružajući dodatni značaj bazičnim demografskim karakteristikama i potrošnji kiseonika. Ovo je jedna od nekoliko studija koja je potcrtala rastući značaj DDLKu prognozi kvaliteta života i pojavi MACE kod pacijenata sa KABS. [59]

1.4 FUNKCIONALNI STATUS PACIJENTA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

Bilo koji kardiovaskularni događaj u manjoj ili većoj meri predstavlja atak na funkcionalni status pacijenta. Funkcionalni status (FS) pacijenta se iskazuje kroz FITNESS, odnosno sposobnost za obavljanje određenih vežbi izdržljivosti (*engl.* "endurance"), vežbi snage, kao i vežbi spretnosti. Fizička aktivnost predstavlja aktivnost skeletnih mišića (tela) pri čemu se troši stvorena energija (iskazana u MET; ili W; ili Kcal). Tokom fizičke aktivnosti razlikuju se sledeći elementi koji je ujedno i definišu (FITT): [60, 61]

- ✓ Frekvencija (*engl.* "Frequency" - F) – koliko se puta dnevno, nedeljno ili mesečno radi određena fizička aktivnost;
- ✓ Intenzitet (*engl.* "Intensity" - I) – koliko se postiže MET/W/Kcal tokom izvedene fizičke aktivnosti;
- ✓ Vreme (*engl.* "Time" - T) – koliko dugo traje fizička aktivnost;

- ✓ Vrsta (*engl. "Type" - T*) – koja vrsta fizičkog opterećenja se sprovodi: dinamičko, rezistentno (kombinacija dinamičkog i statičkog – *eng. resistance*) ili statičko.

Kvalitet fizičke aktivnosti utiče na fitnes osobe, ali se ova dva pojma ne mogu izjednačavati. Uopšteno gledajući, fitnes se odnosi na zdravstveno stanje i kvalitet života, pri čemu se podrazumeva da se osoba u dobrom fitnesu bavi određenim sportskim aktivnostima, da može da obavlja svoje poslovne obaveze i redovne dnevne aktivnosti. Termin fitnes se odnosi i na zdravlje (*engl. "health related fitness"*), a postiže se kroz program dobre ishrane, umereno teške dnevne fizičke aktivnosti i kvalitetan odmor. Uža definicija odnosi se na 5 različitih komponenti, koje utiču na karakteristike fitnesa svake osobe i koje se mogu ispitati čitavim nizom testova – od upitnika do senzitivnih laboratorijskih metoda:

- ✓ *Morfološke komponente*: indeks telesne mase (*engl. "body mass index" – BMI*), kompozicija telesne mase, potkožno masno tkivo, visceralno masno tkivo, gustina kostiju i njihova fleksibilnost;
- ✓ *Mišićne komponente*: mišićna izdržljivost, eksplozivna snaga, izometrijska snaga;
- ✓ *Motorne komponente*: balans, koordinacija, brzina pokreta, agilnost;
- ✓ *Kardio-respiratorne komponente*: submaksimalni kapacitet vežbi izdržljivosti, srčana funkcija, plućna funkcija, maksimalna aerobna snaga, krvni pritisak;
- ✓ *Metaboličke komponente*: tolerancija glukoze, insulinska senzitivnost, lipidni i lipoproteinski metabolizam. [60, 62]

Kardio-respiratorni fitnes u parksi predstavlja funkcionalni status neke osobe, koji se procenjuje na osnovu izdržljivosti (*engl. "endurance"*) osobe da tokom dužeg vremena obavlja umereno-teški dinamički mišićni rad. Poznavanje frekvence, vremena i intenziteta fizičkog opterećenja, omogućava određivanje utrošene energije tokom vežbi fizičkim opterećenjem. Funkcionalni status se najobjektivnije procenjuje merenjem vršne potrošnje kiseonika (*engl. "peak VO₂"*) i snage pojedinih mišićnih grupa. Što je veća utrošnja O₂ i energije, to je veća kardio-respiratorna sposobnost osobe.[60, 61, 62]

FS je skoro uvek poremećen nakon nekog kardiovaskularnog događaja i u velikoj meri je posledica vrste događaja koji je pogodio pacijenta. Tako stanja nakon STEMI ili akutne fibrilacije atriya, značajno umanjuju FS pacijenta, dok stanja poput hronične fibrilacije atriya ili APNS u manjoj meri pogađaju njegovu FS. Značajno je napomenuti da je aktuelni FS velikim delom zavisao i od prethodne fizičke aktivnosti pacijenta, ali i od godina života (svakih 10 godina nakon 30-te godine, FS opada za 10%), pola (žene imaju manji FS od muškaraca istih godina). S obzirom na to da je FS pacijenata nakon AKS često značajno

umanjen, neophodnije njegova objektivna procena nakon akutnog koronarnog događaja u cilju praćenja i evaluacije eventualnog poboljšanja/pogoršanja u sklopu primenjenih medikamentnih i drugih adekvatnih terapijskih mera.

1.4.1 Testovi opterećenja u proceni funkcionalnog statusa nakon akutnog koronarnog sindroma

Testovi opterećenja (TO) predstavljaju rutinsku medicinsku dijagnostičku metodu kojom se procenjuje FS i evaluira eventualna pojava nekog kardiovaskularnog oboljenja kod ispitanika: ishemije miokarda, hipertenzivne reakcije, poremećaja ritma i smetnji provođenja i sl. Tokom opterećenja ispitanici se mogu podvrgavati različitim formama fizičkog opterećenja (dinamičko, statičko, farmakodinamsko), pri čemu se parametri od interesa objektiviziraju korišćenjem različitih dijagnostičkih metoda (*engl.* "imaging"): elektrokardiogram (EKG); utrošnja kiseonika u naporu - spiroergometrijski test (CPET); ehokardiografija (EHO); nuklearna kardiologija (SPECT i radio-nuklidna ventrikulografija); magnetna rezonanca (CMR); kompjuterizovana tomografija (CT); hibridne "imaging" tehnike; itd. Navedene tehnike se koriste u zavisnosti od toga šta želimo da dobijemo testom, zatim od procene koji bi test bio najoptimalniji za konkretnog ispitanika, ali i od raspoloživosti pojedinih vrsta testova za izvođenje. [63, 64, 65]

1.4.1.1 Ergometrijski stres test

Može se izvoditi kao *obični ergometrijski stres test (EST) odnosno bez merenja potrošnje respiratornih gasova u opterećenju ili u formi EST sa spirometrijom (kardio-pulmonalni stres test - CPET)*. CPET se koristi u cilju analize utrošnje kiseonika tokom progresivnog opterećenja ili kako se još često definiše u cilju analize aerobnog kapaciteta ispitivane osobe ili još, u cilju evaluacije maksimalne aerobne potrošnje (*engl.* "maximal aerobic power" – MAP). U kliničkoj praksi zbog jednostavnosti i dostupnosti, EST se izvodi u značajno većem procentu u odnosu na imaging testove za procenu ishemije miokarda, a u okviru dijagnostičke evaluacije sumnje na postojanje koronarne bolesti. Noviji vodiči za dijagnostiku stabilne ishemijske bolesti srca tačno preciziraju kod kojih je bolesnika opravdano izvoditi EST -kada je PTP (*engl.* "pre-test probability") verovatnoća postojanja bolesti/ishemije miokarda 15-65%, uz EFLK > 50%, a kod kojih je svrsishodnije uraditi neki drugi funkcionalni/imaging test (kada je po nomogramu PTP da postoji ishemija miokarda >65% ili kada je EFLK < 50%). [66] Sam EST je dijagnostička procedura sa relativno malom smrtnošću i izuzetno retkom

pojavom infarkta miokarda tokom testa. Potrebno je da ga izvodi obučeni lekar, sa položenim kursom kardio-pulmonalne reanimacije (KPR), pri čemu se permanentno tokom testa monitorišu vitalni znaci: EKG, SF i KP. Sveobuhvatna meta-analiza 147 različitih studija sa ukupno 24047 pacijenata ukazala je da ST-T segmentna depresija tokom EST ima senzitivnost od 68%, specifičnost od 73% i dijagnostičku pouzdanost od 73% u proceni prisustva ishemije miokarda. Činjenica da je EST jednostavan i u praksi veoma korišćen, ali nedovoljno pouzdan u odnosu na druge imaging tehnike, usmeravala je mnoge istraživače da razviju multivarijantne modele koji bi znatno poboljšali prediktivnu vrednost EST u dijagnostici aktuelne ishemije miokarda i proceni rizika od neželjenih događaja u budućnosti. Jedan od najčešće korišćenih i citiranih EST modela je “*Duke Treadmill Score*” – (DTS) koji je ušao i u preporuke ACC/AHA vodiča za izvođenje EST. U evaluaciji DTS značajne su tri varijable:

- ✓ ST segmentna depresija;
- ✓ dužina trajanja EST;
- ✓ angina pektoris indeks (0 - nema AP; 1 - ima AP, ali ne limitira opterećenje; 2 - ima AP, limitira opterećenje). [64, 65, 66]

Procena prisustva koronarne bolesti i očekivani rizik od umiranja, na jednogodišnjem nivou, na osnovu DTS izračunava na sledeći način:

$$\text{DTS} = \text{vreme trajanja EST} - (5 \times \text{ST segmenta depresija u mm}) - (4 \times \text{angina pektoris indeks})$$

Nomogram je dostupan i online pre www.cardiology.org/tools/medcalc/duke. Na osnovu parametara dobijenih preko DTS i sličnih nomograma često izvedenih iz njega, mogu se odrediti ne samo funkcionalni status ispitivane osobe, prisustvo ishemije miokarda, poremećaji ritma i smetnje provodjenja, nego i stratifikacija rizika u odnosu na očekivani jednogodišnji mortalitet i petogodišnje preživljavanje u odnosu na KVB. Jedan od poboljšanih nomograma za procenu očekivanog mortaliteta je i modifikovani DTS koji uzima u obzir godine života ispitanika, ali uključuje i tzv. “dupli produkt”: sistolni krvni pritisak (SKP) x srčana frekvenca (SF). Za postizanje adekvatnog opterećenja koriste se protokoli kojima se izbegavaju nagle i velike promene opterećenja. Mogu se koristiti *protokoli sa stepenastim porastom opterećenja* tokom rastućih nivoa u određenom periodu (najčešće 3 minuta): “Bruce”, “Noughton” ili protokoli sa *konstantnim porastom opterećenja* “RAMP” protokoli. “RAMP” protokoli omogućavaju konstantni porast opterećenja (obično 10W/min) i mogu se individualizovati za svakog bolesnika ponaosob što daje određenu prednost u cilju

objektivizacije FS svakog posebnog pacijenta. Optimalno je da test opterećenja traje vremenski ne duže od 8-12 minuta, jer svako duže opterećenje ide na uštrb optimalne procene FS. EST se može završiti pri dostizanju teoretski predviđenog maksimalnog opterećenja ili sa predviđenom maksimalnom ili submaksimalnom SF. Obavezno se prekida u slučaju pojave nekog značajnijeg simptoma koji pacijent navede (*engl. "symptom limited" EST*) ili zbog pojave neke od objektivnih indikacija za prekid testa. (**Tabele 3 i 4**)

Kontraindikacije za izvođenje EST/CPET	
Apsolutne	Relativne
Akutni infarkt miokarda (IM, 4-6 dana posle)	Poznata stenoza glavnog stabla leve koronarne arterije – "left main" stenoza
Nestabilna/pogoršavajuća angina	Umereno-teška aortna stenoza sa nejasnom simptomatologijom
Nekontrolisana srčana aritmija sa hemodinamskom nestabilnošću	Tahiaritmije sa nekontrolisanom ventrikularnom frekvencom
Aktivni endokarditis	Stečeni AV blok visokog stepena ili kompletni AV blok
Teška simptomatska aortna stenoza	Hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija sa značajnim gradijentom u mirovanju
Dekompnezovana srčana insuficijencija	Nedavni ishemijski moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak
Akutna plućna tromboembolija, infarkt pluća ili duboka venska tromboza	Mentalni poremećaj sa ograničenom sposobnošću saradnje za izvođenje testa
Akutni miokarditis ili perikarditis	Hipertenzija u mirovanju sa sistolnim i/ili dijastolnim TA >200/110 mmHg
Akutni aortna disekcija	Nekontrolisano medicinsko stanje, kao što je signifikantna anemija, elektrolitski poremećaj, hipertireoza.
Fizička nesposobnost ispitanika da izvede siguran i adekvatan test	

Tabela 3. Kontraindikacije za izvođenje ergometrijskog (EST) i spiroergometrijskog stres testa (CPET)

Indikacije za prekid EST/CPET	
Apsolutne	Relativne
ST-segmentna elevacija (>1.0 mm) u odvodima bez preegzistirajućeg Q zupca kao posledice prethodnog IM-a (izuev aVR,aVL ili V1)	Značajna ST-segmentna depresija (horizontalna ili nishodna >2 mm, merena 60 do 80 ms nakon J tačke (kraj QRS kompleksa) kod pacijenata sa suspektom ishemijom
Pad sistolnog krvnog pritiska >10 mmHg, kada je udružen is a drugim znacima ishemije miokarda	Pad sistolnog krvnog pritiska >10 mmHg (perzistentno u odnosu na vrednosti pre testa), u odsustvu drugih znakova ishemije
Umerena do teška angina	Pojačavajući bol u grudima
Pojava simptomatologije od strane CNS-a (ataksija, vrtoglavica, pre-sinkopa)	Zamor, osećaj nedostatka vazduha, bolovi u nogama, klaudikacije, wheezing
Znaci lose periferne perfuzije (cijanoza ili bledilo)	Aritmije, osim postojane VT, uključujući multifokalne ektopične udare, ventrikularne triplete, supraventrikularnu tahikardiju i bradiaritmije, koje imaju potencijal da postanu kompleksnije ili utiču na hemodinamsku stabilnost
Postojana ventrikularna tahikardija (VT) ili druga aritmija, uključujući i AV blok drugog ili trećeg stepena koji kompromituju održavanje normalnog CO tokom opterećenja	Pogoršavajući hipertenzivni odgovor (sistolni TA >250 mmHg ili dijastolni TA >115 mmHg)
Tehničke poteškoće u monitoring EKG ili sistolnog krvnog pritiska	Razvoj bloka grane, koji se ne može neposredno razlikovati od VT
Zahtev pacijenta za prekid testa	

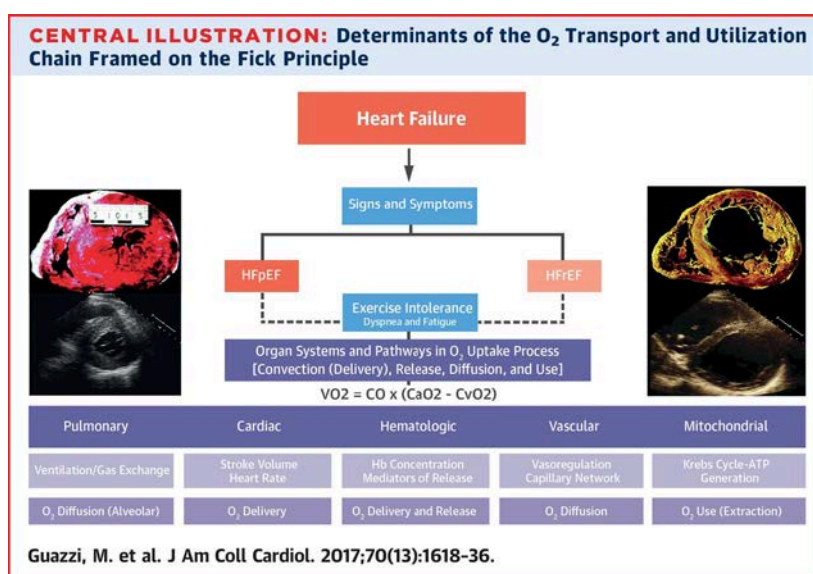
Tabela 4. Indikacije za prekid ergometrijskog (EST) i spriroergometrijskog stres testa (CPET)

Nakon svakog EST sledi faza oporavka, koja traje najmanje 2 minuta i to tako da ispitanik na ergobiciklu okreće pedale bez otpora (10W ili 20W) ili da na najmanjoj brzini hoda po “treadmill” traci, brzinom kojom hoda po ravnom. Ovo je od značaja da bi se predupredila vazo-vagalna reakcija i sinkopa, koja se može javiti nakon urađenog EST, ukoliko se o prethodnom ne vodi računa. [64, 65, 66]

1.4.1.2 Spiroergometrijski test

U poređenju sa tradicionalnim EST, spiroergometrijski test (engl. “cardiopulmonary exercise test” – CPET) omogućava sveobuhvatnu procenu integrativne fiziologije u opterećenju, koja obuhvata pulmonalni, kardiovaskularni, mišićni i ćelijski oksidativni sistem. Primena CPET u kardiologiji impresivno raste poslednjih godina, s obzirom na prognostički značaj ključnih varijabli testa i mogućnosti procene svih formi intolerancije napora, sa predominantnim fokusom na HFpEF. Kako su poremećaj minutnog volumena (engl. “cardiac output” - CO) i periferne difuzije kiseonika, ključne determinante abnormalnog funkcionalnog odgovora kardioloških bolesnika, invazivni CPET (iCPET) stiče novu popularnost, naročito u ranom otkrivanju HFpEF i naporom-indukovane plućne hipertenzije. U tom smislu, najveći doprinos, pruža kombinacija CPET i ehokardiografije (EHO) koja pruža osnovne informacije vezane za srčanu i valvularnu morfologiju i funkciju.[67]

CPET je test fizičkim opterećenjem uz istovremeno praćenje hemodinamskih, elektrokardiografskih i ventilatornih parametra i predstavlja zlatni standard u proceni ukupnog funkcionalnog kapaciteta ispitivane osobe. CPET je unapređen u odnosu na klasični EST time što meri količinu udahnutog O₂ i izdahnutog CO₂, čime je omogućeno određivanje dodatnih funkcionalnih kardiovaskularnih, disajnih i metaboličkih parametara, a time i ukupnog aerobnog kapaciteta ispitivane osobe. I pored brojnih značajnih mogućnosti i prednosti, njegova upotreba u kliničkoj praksi je limitirana, što zbog nedostatka opreme i znanja, što zbog inertnosti kardiologa da ovu metodu koriste u svakodnevnoj praksi. (Slika 7)



Slika 7. Determinante O₂ transporta i utilizacionog lanca na bazi Fick-ovog principa. Optimalna isporuka O₂ zavisna je od optimalne biološke interakcije između funkcionalnih komponenti O₂ transportnog lanca. Ona zahteva oksigenaciju krvi u plućima (alveolarna difuzija), normalni

transportni kapacitet krvi za O_2 putem adekvatnog CO, redistribuciju O_2 aktivnoj muskulaturi (isporuka ili konvekcija) i efikasno oslobađanje O_2 , difuziju iz kapilarau ćelije i tkivnu ekstrakciju iz krvi. $ATP =$ adenosine trifosfate; $CaO_2 - CvO_2 = A$ -Vrazlika kiseonika; $CO =$ cardiac output; $Hb =$ hemoglobin; $HFpEF =$ srčana insuficijencija sa očuvanom; $HFrEF =$ srčana insuficijencija sa redukovanom ejectionom frakcijom; $O_2 =$ kiseonik; $VO_2 =$ vršna potrošnja kiseonika. Preuzeto iz: Guazzi, M et al. JACC 2017;70(13):1618-1636.

Intolerancija napora je jedna od tegoba koja u najvećoj meri ograničava bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Kvantifikacija tolerancije/intolerancije napora može se vršiti putem različitih metoda, ali preciznu analizu organskog sistema i patofiziološkog mehanizma koji je uključen u poremećen fiziološki odgovor, pruža upravo analiza respiratornih gasova tokom opterećenja putem CPET. CPET omogućava kliničaru da definiše razlog dispnee ili zamora i da precizno diferencira kardijalne od pulmonalnih poremećaja, optimizuje dalji proces donošenja dijagnostičkih i terapijskih odluka i predvidi ishod. Osim toga, CPET je okarakterisan kao bezbedena i reproducibilna metoda. Istorijski gledano, ideja o primeni CPET u kardiologiji, vezana je za rane 80-te godine i Webera i sar. [68] čiji je rad doveo do ključne klasifikacije pacijenata sa srčanom insuficijencijom sa redukovanom istisnom frakcijom (engl. "heart failure reduced ejection fraction" - *HFrEF*), zasnovane na potrošnji kiseonika VO_2 : od grupe A (peak $VO_2 > 20$ ml/kg/min) do grupe D (peak $VO_2 < 10$ ml/kg/min), preko grupe B (peak $VO_2 > 15$ ml/kg/min) i grupe C (peak $VO_2 < 15$ and 10 ml/kg/min). Nekoliko godina kasnije, Mancini i sar. su u svom seminarskom radu iz 1991. godine demonstrirali da potrošnja kiseonika (VO_2), merena pri vršnom opterećenju, stratifikuje rizik od kardiovaskularne smrtnosti u jednogodišnjem periodu, kod ambulantno praćenih pacijenata sa uznapredovalom formom *HFrEF*. Ovo ključno saznanje je kasnije reprodukovano i potvrđeno od strane nekoliko laboratorija. Međutim, paradoksnosno i uprkos tome, tokom dužeg vremenskog perioda (praktično do 2000.-tih godina), postoji jedna prilično statička vizija primene CPET sa pojedinačnim parametrijskim pristupom usmerenim uglavnom na uznapredovale forme HF.[69] Poslednjih 15-ak godina, uloga CPET je značajno porasla ne samo u daljoj proceni HF (gde je kombinovana primena varijabli dovela do razvoja novih algoritama i "risk – skorova" koji pokrivaju čitav dijapazon stadijuma SI), nego i do primene CPET kod specifičnih populacija pacijenata, uključujući one sa sumnjom na ishemijsku bolest srca (IBS), kongenitalne srčane mane, valvularne bolesti, hipertrofičnu kardiomiopatiju, suspektnu ili potvrđenu plućnu arterijsku hipertenziju i levostranu plućnu hipertenziju. Trenutno je klinički veoma aktuelna kombinovana tehnika invazivne hemodinamike tokom CPET i stres EHO sa evaluacijom gasne razmene.

1.4.1.2.1 Faktori koji utiču na parametre dobijene spiroergometrijom

➤ **Pol pacijenta**

Tako npr. žene imaju:

- višu LKEF;
- manji procenat KABS kao primarnog etiološkog faktora DDLK i SI;
- češću pojavu atrijske fibrilacije (AF);
- vršna potrošnja kiseonika (*engl.* "peak VO₂") je niža, s obzirom na činjenicu da su žene generalno manje fizički aktivne, da imaju manje mišićne, veći procenat masne mase, manju površinu skeletnih mišića, manji kapacitet transporta O₂, nižu koncentraciju Hgb i volumena krvi;
- manji je stepen porasta udarnog volumena (*engl.* "stroke volume" –SV) na opterećenje;
- reproduktivni hormoni utiču na parametre udružene sa funkcionalnim kapacitetom

Kao posledicu svega nabrojanog žene imaju približno 2 ml/kg/min (12-15%) niži peak VO₂ u poređenju sa muškarcima.

➤ **Godine života**

Sam proces starenja karakterišu brojne fiziološke promene, između ostalih i pad vrednosti peak VO₂ za otprilike 0,4-0,5 ml/kg/min za savku dekadu. Stopa smanjenja je približno slična među polovima, s tim što žene startuju sa nižim vrednostima peak VO₂. S druge strane većina studija koja se bavila primenom CPET u proceni rizika pacijenata sa HFrEF je isključivala starije osobe, (>70 godina života), te je izvođenje prediktivnih informacija otežano u takvim okolnostima. Bez obzira na to, simptomima-ograničen CPET je primenjiv, siguran i reproducibilan kod stabilnih, starijih pacijenata sa HFrEF, pri čemu su pad peak VO₂ i porast nagiba VE/VCO₂ udruženi sa godinama. [70, 71, 72, 73]

➤ **Prekomerna telesna masa i gojaznost**

Gojaznost danas u svetu pokazuje epidemijske proporcije: dobro je poznat tzv. *engl.* "obesity paradox", kod kojeg gojazni pacijenti imaju niži KV i ukupni mortalitet, u poređenju sa pacijentima sa normalnim indeksom telesne mase (*engl.* "body mass index" – BMI). CPET zadržava svoju prediktivnu vrednost i kod ove grupe pacijenata, s tim da podešavanje u odnosu na tzv. suhu/mršavu telesnu masu (*engl.* "lean body mass") povećava njegovu prognostičku vrednost. U studiji Lavie's i sar., među pacijentima sa HFrEF i peak VO₂ < 14 mL/kg/min, oni sa BMI >30 kg/m² su imali bolju prognozu u odnosu na negojazne (BMI 18,5–25 kg/m²) i intermedijarni ishod u poređenju sa pacijentima sa prekomernom

telesnom masom (BMI 25–30 kg/m²). S druge strane, oni sa peak VO₂ ≥ 14 mL/kg/min imali su dobru prognozu, nezavisno od BMI. Među 4623 HFrEF pacijenata, primećeno je da kardiorespiratorni fitnes redukuje “obesity paradox”: protektivni efekat povećanog BMI, se gubi kada se varijable kao što su godište, pol, LKEF i procenat predviđenog peak VO₂ uključe u model. BMI takođe utiče i na prognostički značaj VE/VCO₂ slope. Peak VO₂ se konvencionalno koriguje u odnosu na totalnu telesnu masu, pri čemu mast, koja može da reprezentuje značajan deo te ukupne telesne mase, troši nimalo ili minimalno O₂ tokom opterećenja; u tom smislu “peak VO₂ lean” predstavlja bolji prediktor ishoda u odnosu na peak VO₂. Peak VO₂ može biti potcenjeno niži kod osoba sa HFrEF koje su gojazne ili imaju prekomernu telesnu masu (*engl.* “*overweight*”), tako da korekcija peak VO₂ u odnosu na “lean body mass” može pružiti bolju procenu funkcionalnog kapaciteta. [70, 74, 75, 76]

➤ ***Permanenta prekomorska fibrilacija***

Kardiopulmonalna adaptacija na opterećenje, kod pacijenata sa permanentnom AF, zavisna je od kompleksnih faktora kao što su iregularna SF, redukovanje punjenje leve komore usled smanjenog prekomorskog doprinosa, iregularni periodi ventrikularnog punjenja i smanjen CO. Peak VO₂ je značajno redukovan kod pacijenata sa HFrEF i AF, a ventilatorni anaerobni prag (*engl.* “*ventilatory anaerobic threshold*”-VAT) se znatno teže i ređe može identifikovati, a kada se i identifikuje najčešće je to usled poremećene kinetike respiratornih gasova uzrokovane porastom SF u opterećenju. Međutim, čini se da ishod nije pod uticajem bazičnog srčanog ritma kod pacijenata koji izvode simptomima-ograničen CPET, pri čemu VO₂ na VAT-u pruža dodatne prognostičke informacije. Zbog toga je, simptomima ograničeni CPET veoma značajan prognostički metod i kod pacijenata sa AF, mada su dodatna istraživanja potrebna i ovde. [70, 77]

➤ ***Komorbiditeti***

su česti kod pacijenata sa srčanim oboljenjima i od velike su važnosti, s obzirom na to da značajno utiču na kardiorespiratorni odgovor na opterećenje i (ponekad) i sam ishod. U hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (HOBP) (*engl.* “*chronic obstructive pulmonary disease*” – COPD), ukoliko se isključi konkomitantna plućna vaskularna bolest, CPET odgovor karakterišu normalne vrednosti VAT, redukovana disajna rezerva i desaturacija oksihemoglobina tokom i na kraju opterećenja. Povećan nagib krive VE/VCO₂ obično ukazuje na ekscesivnu ventilaciju (VE) tokom opterećenja, dok mehanička ograničenja isključuju ili ograničavaju pacijenta sa HOBP u dostizanju povećanih ventilatornih zahteva u opterećenju, tako da se kriva smanjuje, kako se bolest pogoršava. Kod pacijenata sa HFrEF i konkomitantnom HOBP, peak VO₂ je niži i ti pacijenti imaju kraće trajanje CPET, niži peak

VO₂ i ređe su sposobni da dostignu peak RER od preko 1,1. Niža disajna rezerva i veći procenat predviđenog VO₂ su takođe urduženi sa HOBP. VE/VCO₂ slope kod pacijenata sa HF i konkomitantnom HOBP je specifičan i zavisao od težine HOBP.[70, 78, 79]

1.4.1.2.2 Kriterijumi maksimalnosti spiroergometrijskog testa

Kriterijum maksimalnosti testa se definiše se kao potrošnja VO₂ pri vršnom opterećenju, konvencionalno merena kao prosečna VO₂ potrošnja tokom 20-30 sekundi maksimalnog napora, s ciljem dostizanja koeficijenta respiratorne razmene gasova (*engl.* "respiratory exchange ratio") RER > 1,15. Merenje vršne potrošnje kiseonika - peak VO₂, a naročito procenta od teoretski predviđene vrednosti, u odnosu na godine života, pol, TV i TM, predstavlja zlatni standard, objektivne funkcionalne procene srčanih bolesnika. [80]

U tom smislu, smatra se da je pacijent dostigao maksimalan test kada postoji:

- ✓ nemogućnost VO₂ ili SF da se povećavaju sa daljim povećanjem radnog napora (tzv. dostizanje platoa VO₂, što znači da se VO₂ ne menja za više od 1,5 ml/kg/min ili se pak dostignuti VO₂ i pored povećanja napora održava tokom 60 s);
- ✓ vršni RER (VCO₂/VO₂) > 1,1 – 1,15;
- ✓ koncentracija laktata u krvi nakon opterećenja > 8 mmol/l;
- ✓ podatak od strane pacijenta da ima osećaj zamora > 16 (od 20) po Borgovoj skali.
- ✓ U kliničkoj praksi, zna se da je momenat maksimalnog opterećenja postignut onda kada je RER postao konstantan (*engl.* "steady state"). [81, 82, 83]

Ključni mehanizmi smanjene potrošnje O₂ (peak VO₂) kod srčanih bolesnika zasnivaju se na **Fikovoj jednačini:**

$$VO_2 = CO \times [CaO_2 - CvO_2],$$

gde je **CO** - cardiac output [SV(udarni volumen) x SF(srčana frekvenca)], **CaO₂**- sadržaj kiseonika u arterijskoj krvi, **CvO₂**- sadržaj kiseonika u venskoj krvi, [CaO₂ - CvO₂] – arterijsko-venska razlika u kiseoniku

Na bazi ove jednačine – isporuka ili konvekcija kiseonika i ekstrakcija kiseonika od strane tkiva, predstavljaju dva fiziološka procesa koja isporučuju O₂ putem celularnih mehanizama. Isporuka O₂ nije zavisna samo od minutnog volumena srca (*engl.* "cardiac output"-CO), već i od sadržaja kiseonika u arterijskoj krvi i disocijaciji O₂ iz hemoglobin (Hgb).

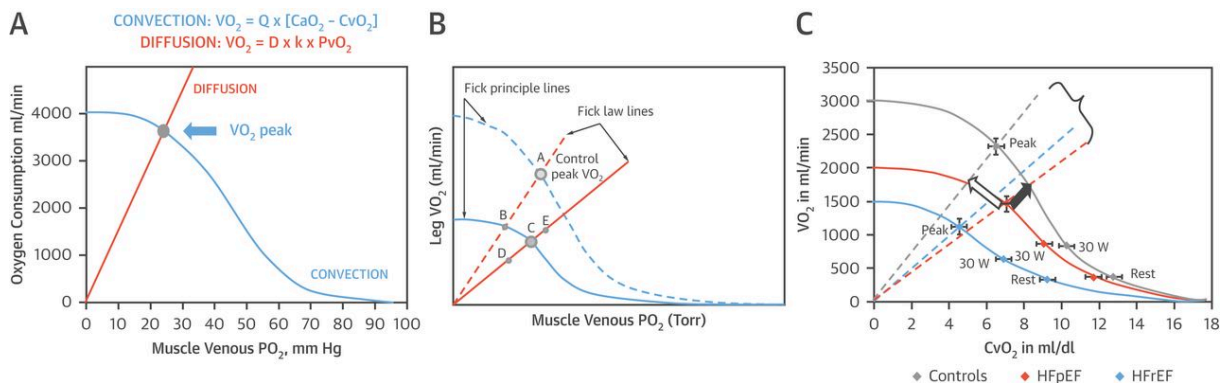
Sadržaj O₂ (SaO₂) = 1,34 (što odgovara ml kiseonika koje nosi svaki gr Hb) x saturacija O₂ x koncentracija Hgb.

Ekstrakcija je neto rezultat lanca transporta i upotrebe O₂ koji zavisi od sposobnosti O₂ da difunduje iz kapilara u ćelije kao i mitohondrijalne funkcije ćelija. Normalno, odrasle osobe, mogu povećati potrošnju O₂ i do 6 puta tokom napora/vežbanja. Relativni doprinos, svake od komponenti Fickove jednačine je 1,2 puta za CO, 2,5 puta za SF i 2,5 puta CaO₂ - CvO₂. [84] Ključne pionirske studije izvođene kod pacijenata sa HFrEF pokazale su da su niske vrednosti peak VO₂ usko povezane sa ograničenim povećanjem CO i prilično razumno očuvanom perifernom ekstrakcijom O₂. Kada su podaci dalje stratifikovani prema funkcionalnoj klasi, čak su i pacijenti Weber klase D, bez obzira što nemaju porast CO, bili u stanju da održe svoju CaO₂-CvO₂ - arterijsko-vensku razliku u kiseoniku (a-vO₂D), unutar niskih normalnih vrednosti (12-16 ml/dl). Ono što kod ovih pacijenata može dodatno uticati na isporuku O₂ i a-vO₂ razliku je anemija (relativno česta kod pacijenata sa SI), nezavisno od sposobnosti ovih pacijenata da efikasno npr. ekstrahuju O₂. [64, 68, 84] Zanimljivo je, da su istraživanja pokazala da je deficit gvožđa (Fe) u neanemičnih pacijenata sa srčanom insuficijencijom odgovoran za lošiju toleranciju napora i gasnu razmenu. [85] Ovo zapažanje je vremenom potvrđeno i kroz nekoliko studija koje su pokazale da kod pacijenata sa HFrEF, sposobnost ekstrakcije O₂ ostaje očuvana zahvaljujući perifernoj redistribuciji krvotoka i visokoj mitohondrijalnoj aktivnosti i da je nemogućnost adekvatnog povećanja CO predominantan, iako ne isključivi činilac. [86, 87, 88] Nekoliko drugih značajnih radova bavilo se pitanjem u kojoj meri poremećena **difuzija** O₂ može biti razlog niskog aerobnog kapaciteta na osnovu Fick-ovog zakona difuzije:

$$VO_2 = D \cdot K \cdot (PaO_2 - PvO_2),$$

Gde je D-O₂ difuzivni kapacitet (D), K je konstanta i predstavlja odnos između arterijskog i venskog parcijalnog pritiska O₂, koji otprilike iznosi 2, a (PaO₂ - PvO₂) je kapilarno-mitohondrijalna razlika u kiseoniku, koja predstavlja intracelularni parcijalni pritisak O₂ od približno 0.

Odnos između konvekcije odnosno isporuke O₂ (Fikov princip, *engl.* "Fick principle") i difuzije (Fikov zakon, *engl.* "Fick's law") može se prikazati grafički - odnos VO₂ i PvO₂ koji su zajednički u obe jednačine. (Slika 8)



Slika 8. Odnos između difuzije i konvekcije (A) Šema uzajamne veze isporuke ili konvekcije (Fick-ov princip) i difuzije (Fick-ov zakon) na dijagramu koji prikazuje odnos VO_2 – potrošnje kiseonika i venskog O_2 (parcijalnog) pritiska u mišićima, koji su zajednički za obe jednačine (B) Relativni poremećaj konvekcije prema difuziji putem dva različita modaliteta fizičkog vežbanja, inkrementalni test do maksimuma (A i B) prema izolovanoj lokalnoj ekstenziji kolena (C i D). (C) VO_2 i PvO_2 veza u grupi pacijenata sa HFrEF, HFpEF i kontrolnoj grupi koja pokazuje limitaciju u bilo konvekciji, bilo difuziji. CaO_2 = sadržaj kiseonika u arterijskoj krvi; CvO_2 = sadržaj kiseonika u venskoj krvi; D = difuzioni kapaciteta kiseonika; HFpEF = srčana insuficijencija sa očuvanom ejeckionom frakcijom; HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanom ejeckionom frakcijom; K = konstanta (odnos između arterijskog i venskog parcijalnog pritiska koji je približno 2); O_2 = kiseonik; PO_2 = pritisak kiseonika; PVO_2 = pritisak kiseonika u venskoj krvi; Q = kardiak output (minutni volume); VO_2 = vršna potrošnja kiseonika. Slika iz: Guazzi M et al. JACC 2017;70(13):1618-1636.

Preporučeno od strane Wagnera i saradnika dijagram prikazuje odnos VO_2 prema mišićno - venskom pritisku kiseonika od stanja mirovanja, pa do maksimalnog opterećenja, sa linijama konvekcije i difuzije koje se susreću i seku i čiji nagib varira u zavisnosti od mišićno-venskog PO_2 , sa pomakom u levo i nagore, kada reprezentuje bolju difuziju, dok tačka preseka dve linije reprezentuje VO_2 max (rezultantu konvekcije i difuzije). [89] Kako se ovaj koncept uklapa u sindrom srčane insuficijencije sa očuvanom ejeckionom frakcijom (engl. “heart failure with preserved ejection fraction” – HFpEF)? Postoje određena patofiziološka preklapanja između 2 fenotipa SI, ali je još uvek mnogo više nepoznanica i nepreciznih definicija, kada je u pitanju O_2 transport/utilizacija ograničavajući faktori u funkcionalnom odgovoru pacijenata sa HFpEF. Ovi pacijenti su uglavnom već stariji i u velikom broju slučajeva i anemični, tako da ispoljavaju smanjen totalni cirkulatorni volumen eritrocita u 9 od 10 pacijenata, što se prezentuje poremećenim transportnim kapacitetom za O_2 . Takođe, ovi pacijenti često pokazuju defect u difuziji O_2 i nižu (a-v) O_2 D. [90] – **slika 8C**.

Kada je prvi put uveden u kardiologiju, simptomima ograničen CPET, je uglavnom primenjivan kod sredovečnih pacijenata muškog pola, sa SI usled disfunkcije leve komore, u cilju “screening-a” kandidata za transplantaciju. Prema važećim preporukama, razmatrani su samo kandidati sa teškom formom srčane slabosti, bez komorbiditeta, sposobni da iznesu

maksimalan CPET (sa dostignutim peak RER preko 1,0). Danas se, međutim, scenario promenio, te se CPET primenjuje kod mnogo šire populacije pacijenata koja uključuje žene, starije osobe, pacijente sa komorbiditetima, one sa HFpEF, kandidate za implantaciju cirkulatorno-mehaničke potpropre leve komore (*engl.* "LV assist device"), dakle, individue sa različitim odgovorom na inkrementalno opterećenje i značajno različitim prognozama. [91]

Dijagnoza HFpEF, primenom CPET, predstavlja izazov s obzirom na to da je patofiziologija heterogena, sa različitim fenotipovima i konkomitantnim KV (AF, arterijska hipertenzija – *enlg.* "arterial hypertension"- HTA, KABS, plućna hipertenzija) i NE-KV stanjima (šećerna bolest – *diabetes mellitus* - DM, hronično oboljenje bubrega/bubrežna insuficijencija, anemija, deficit Fe, HOBP i gojaznost).

Intolerancija napora – zamaranje je ključni simptom i kod HFpEF. Kod HFpEF opisani su sledeći ventilatorni i hemodinamski odgovori na opterećenje:

- ✓ značajna redukcija peak VO_2 udružena sa značajnim poremećajem peak MV (CO) i UV (SV), blago redukovanom SF i blago redukovanom A- VO_2 razlikom;
- ✓ blag porast meanPCWP (plućni kapilarni pritisak, *engl.* "pulmonary capillary wedge pressure" – PCWP) u mirovanju i značajno povećan u naporu;
- ✓ uprkos normalnoj sistolnoj kontraktilnoj funkciji i značajno povišenim LK pritiscima punjenja, pacijent sa HFpEF je nesposoban da adekvatno koristi Frank - Starlingov mehanizam da bi povećao SV tokom opterećenja. Mimo toga, uočeni su i povišen pulsni pritisak i značajno snižena aortna distenzibilnost, tako da se periferne arterije moraju dilatirati rano tokom opterećenja (što se viđa i kod HFrEF), da bi akomodirale i ubrzale prenošenje povećanih nutritivnih zahteva prema aktivnim skeletnim mišićima;
- ✓ u poređenju sa HFrEF, merenje peak VO_2 i ventilatornog odgovora (VE/VCO₂ slope) pokazuje da su ove varijable *ili redukovane u sličnoj meri ili manje pogođene*. Do sada, prediktivna uloga CPET i parametara dobijenih CPET u odnosu na HFpEF još uvek nije standardizovana, a podaci su daleko od toga da budu definitivni. Prema nekim izveštajima peak VO_2 , VE/VCO₂ slope i EO_V (periodično oscilatorno disanje), zadržavaju svoj prediktivni značaj u odnosu na razvoj HFpEF, dok su prema drugima **peak VO_2 i pp VO_2 (procenat predviđene vrednosti) povezani sa ishodom, dok VE/VCO₂ slope i EO_V nisu.** [70, 92, 93, 94, 95, 96, 97]

1.4.1.2.3 Parametri koji se dobijaju tokom izvođenja CPET

➤ **Potrošnja kiseonika VO_2**

Smatra se merom dostižnog aerobnog metabolizma i zlatnim standardom u proceni ukupnog funkcionalnog, tj. radnog kapaciteta ispitivane osobe.

Potrošnja kiseonika je količina kiseonika nepohodna za vršenje fizičkog rada. Da bi se izvršio fizički rad neophodna je sinteza dovoljne količine ATP u skladu sa metaboličkim potrebama organizma. Preuzimanje i transport kiseonika su nezaobilazni procesi u obezbeđivanju adekvatne oksidativne fosforilacije. “Kiseonična kaskada” ili respiratorni lanac kroz koji kiseonik mora proći na putu od atmosfere do mitohondrija uključuje:

- atmosferski parcijalni pritisak kiseonika određen uslovima spoljašnje sredine;
- kontakt između atmosferskog vazduha i pluća kroz proces ventilacije;
- difuziju kiseonika iz plućnih alveola u plućne kapilare;
- alosteričko vezivanje kiseonika za hemoglobin;
- transport do skeletnih kapilara;
- difuziju kiseonika iz mišićnih kapilara u same miocite;
- oksidativni proces u mitohondrijama mišića radi proizvodnje ATP-a (adenozin trifosfata).

Prema tome, na VO_2 utiču:

- Ventilacija – VE;
- Minutni volume srca – MV (CO);
- Kapacitet krvi za prenos O_2 (SaO_2);
- Distribucija perifernog krvotoka;
- Ekstrakcija kiseonika od strane mišića (A-V razlika u O_2).

U miru, najveći deo potrošnje kiseonika (VO_2) potiče od organa kao što su mozak, srce i bubreg. Za većinu ljudi metabolički zahtev za kiseonikom ili potrošnja kiseonika u miru je u proseku 3,5 ml/kg/min što je i vrednost jednog MET-a (metaboličkog ekvivalenta). Mogućnost da se optimizira potrošnja kiseonika, zavisi pre svega od mogućnosti pluća da obezbede dovoljnu količinu kiseonika, kao i od mogućnosti perifernih tkiva da ga estrahuju, ali najvažniju ulogu u ovom procesu ima KV sistem čija je uloga da obezbedi “pumpu” za adekvatan transport O_2 do mišića u naporu. KV sistem ima mogućnost da poveća dopremanje O_2 do perifernih tkiva u uslovima maksimalnog opterećenja i do 5 puta, pri čemu je ovo

povećanje različito pri različitim nivoima i vrstama opterećenja. Kako raste izvršeni rad od strane skeletne muskulature, tako raste i potrošnja kiseonika. Međutim, postoji maksimalna tačka iznad koje dalje povećanje veličine izvršenog rada ne rezultuje i sledstvenim povećanjem potrošnje kiseonika, tako da ovu maksimalno dostignutu vrednost VO_2 zovemo *maksimalna potrošnja kiseonika (VO_{2max})*. **$VO_2 max$** je ujedno i najbolji objektivni parametar fizičke spremnosti i funkcije KV sistema. Uglavnom je, osim u nekim retkim bolestima, u kojima je kompromitovano iskorišćavanje O_2 od strane skeletne muskulature, jedini važan faktor koji ograničava VO_{2max} kod zdravih osoba maksimalna vrednost MV. Ako se izuzmu uticaji godina, pola i različitih patoloških stanja, prosečno je za svaku litru utrošenog O_2 u naporu potrebno oko 6,0 l povećanja MV srca. Ovo je ujedno i najkonstantniji odnos u kardiologiji i fiziologiji vežbanja. Kada se ovaj odnos promeni, to je znak i potencijalnog ili manifestnog oboljenja koje vodi srčanoj slabosti. U tom smislu, navedeni odnos može biti prognostički faktor kod bolesnika sa SI, ukoliko je očuvan povezan je sa dobrom kratkoročnom prognozom, ukoliko nije može značiti neophodnost brze transplantacije srca. Takođe se iz ovog odnosa vidi da merenje VO_{2max} može biti surogat za merenje MV. VO_{2max} zavisi od nivoa utreniranosti, pola i godina, nasledne predispozicije. Potrošnja O_2 se smatra maksimalnom kada nema daljeg povećanja uprkos povećanju intenziteta opterećenja. Ta stagnacija potrošnje O_2 se manifestuje platoom (ravna linija) na krivi odnosa VO_2 /intenzitet opterećenja. Međutim, maksimalnom potrošnjom kiseonika se smatra i onaj VO_2 kada je osoba dostigla stanje zamora, a plato se nije pojavio. Prema Tayloru i saradnicima platoom se smatra nemogućnost povećanja VO_2 za više od 150 ml/min ili 1,5-2,0 ml/kg/min sa povećanjem intenziteta opterećenja. Kod pacijenata se plato često ne dostiže i/ili je test/napor limitiran simptomima. Zbog toga se rutinski koristi termin *peak VO_2* , ali se on s druge strane retko koristi u fiziologiji ili kod zdravih osoba. [67,81, 98] Drugi konvencionalni kriterijum za dobijanje $VO_2 max$ je RER iznad 1,1, nivo laktata u krvi iznad 8,0 mmol/l ili iscrpljenost subjekta uz nemogućnost održavanja nivoa pedalinga iznad 40 rpm uprkos ohrabrivanju. Ukoliko bi se merile gasne analize, PH na kraju opterećenja bi morao da pokazuje izraženu acidozu sa vrednostima pH oko 7,25-7,30. Dostizanje teoretski predviđene maksimalne srčane frekvence (engl. “*theoretically maximal heart rate*” -*TMHR*), nije adekvatan kriterijum za prekid opterećenja.

Tolerancija napora, ukupni funkcionalni ili aerobni kapacitet ispitivane osobe se smatraju očuvanim ukoliko VO_{2max} premašuje 80% teoretski predviđene za pol i godineživotu . [67,70, 81, 98] (Tabela 5)

Funkcionalni kapacitet ispitivane osobe	Procentualni odnos između dobijene (peak VO ₂) i predviđene (VO ₂ max) vrednosti potrošnje O ₂
Dobro utrenirana, zdrava osoba	> 110%
Zdrava, fizički neaktivna osoba	90-110%
Osoba koja nije u kondiciji (rekonvalescent)	80-90%
Mala redukcija radnog kapaciteta	70-80%
Umerena redukcija radnog kapaciteta	50-70%
Teška redukcija radnog kapaciteta	< 50%

Tabela 5. Odnos peak VO₂ i VO₂ max prema funkcionalnom kapacitetu ispitivane osobe

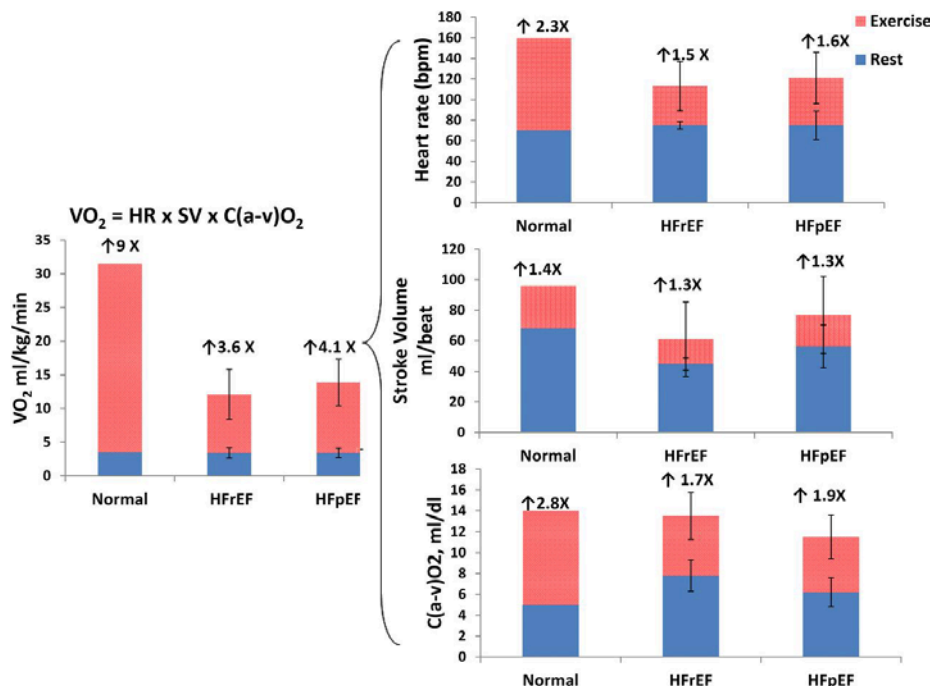
Parametar CPET	Opis/značaj	Normalne vrednosti
PeakVO ₂ (ml O ₂ /kg/min.)	<ul style="list-style-type: none"> Najveća VO₂ postignuta tokom CPET Označava se kao vršna potrošnja Pod uticajem je centralne (srčane i plućne) i periferne (skeletni mišići) funkcije Pokazuje ozbiljnost oboljenja uključujući: HF, HCM, PH, HOBP, ILD Univerzalni prognostički marker 	<ul style="list-style-type: none"> Širok raspon pod uticajem godina i pola 80–15 mL O₂/kg/min. Može da se izražava kao % predviđenih vrednosti % peakVO₂ trebalo bi da bude ≥100 %
VO ₂ na AT (ml O ₂ /kg/min.)	<ul style="list-style-type: none"> Potrošnja kiseonika na AT Predstavlja gornju granicu opterećenja koja se može izdržati u dužem periodu Značajan u propisivanju intenziteta individualnog treninga i rehabilitacije 	<ul style="list-style-type: none"> ≈ 50–65% peak VO₂ Pod uticajem je genetske predispozicije i aerobnog treninga
RER	<ul style="list-style-type: none"> Odnos VCO₂/VO₂ (10–60s zavisno protokola) Trenutno najbolji neinvazivni pokazatelj ostvarenog napora 	<ul style="list-style-type: none"> ≥1.10 pokazuje odličan postignuti napor
VE/VCO ₂ slope	<ul style="list-style-type: none"> Odnos VE i VCO₂ na x i y osi Predstavlja ventilatornu efikasnost Pokazuje ozbiljnost bolesti i prognozu za HF, HCM, PH, COPD, ILD 	<ul style="list-style-type: none"> < 30 uz blagi porast sa starenjem
EOV	<ul style="list-style-type: none"> Bez univerzalne definicije Oscilacije tokom ≥60 % CPET amplitude ≥15 % u odnosu na mir Predstavlja uznapredovanu bolest i lošu prognozu kod bolesnika sa HF 	<ul style="list-style-type: none"> Prisutan u patološkim stanjima
PETCO ₂ (mmHg) u miru i tokom testa	<ul style="list-style-type: none"> Pokazuje usklađenost ventilacije i perfuzije Pokazuje ozbiljnost bolesti kod: HF, HCM, PH, COPD, ILD 	<ul style="list-style-type: none"> 36–42 mmHg u miru Porast 3 do 8 mmHg do AT Opada nakon AT zbog povećanja ventilacije
FEV1 (L / min.) i PEF (L/min.)	<ul style="list-style-type: none"> Dobijaju se spirometrijom Bitni za potvrđivanje bronhospazma kao uzroka dispnee u naporu Trebalo bi da se odrede pre CPET 	<ul style="list-style-type: none"> < 15 % smanjenje tokom CPET u odnosu na mir
O ₂ pulse (mL O ₂ /otkucaju)	<ul style="list-style-type: none"> Odnos VO₂ (mL O₂/min) i HR (otk/min.) Pokazatelj udarnog volumena tokom CPET Pokazatelj miokardne ishemije (disfunkcije leve komore) 	<ul style="list-style-type: none"> Kontinuirani linearni porast sa platoon tek na maksimalnom opterećenju
ΔVO ₂ /ΔW putanja (mL/min/Wat)	<ul style="list-style-type: none"> Odnos VO₂ i opterećenja Određuje se kod protokola na ergobiciklu Pokazatelj miokardne ishemije (disfunkcije leve komore) 	<ul style="list-style-type: none"> Kontinuirani linearni rast tokom CPET Približno 10 mL/min/Wat

Tabela 6. Parametri CPET i njihove referentne vrednosti

- **Vršna potrošnja kiseonika (Peak VO₂)** – merenje VO₂ tokom maksimalnog simptomima ograničenog CPET, predstavlja najobjektivniji metod procene funkcionalnog kapaciteta, a sastoji se iz sledećih komponenti:

$$\text{PeakVO}_2 = \text{HRmax} \times \text{SVmax} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$$

Gde je SV – stroke volume, udarni volumen, HR – srčana frekvenca, a CaO₂-CvO₂ neto ekstrakcija O₂ od strane perifernih tkiva i zavisna je od koncentracije Hgb. (Slika 9)

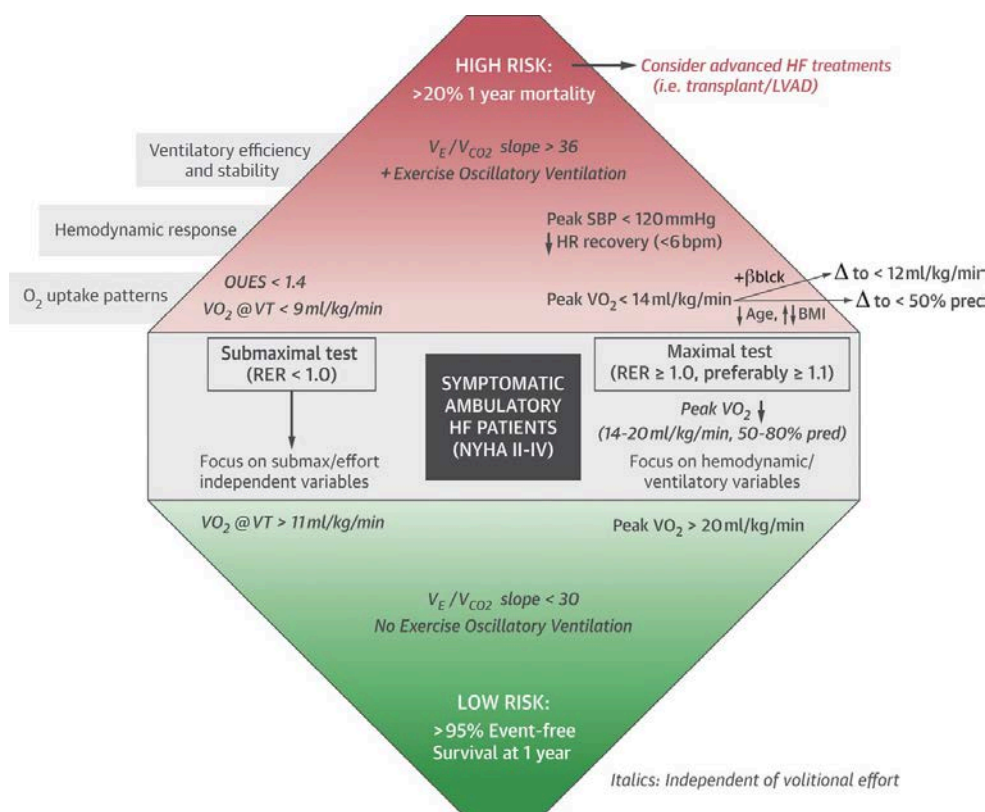


Slika 9. Vrednosti VO₂ i subkomponenti – SF, SV i CavO₂ (CaO₂-CvO₂) u mirovanju i vršnom opterećenju kod zdravih osoba, HFrEF i HFpEF pacijenata. Levi panel: prikazuje reprezentativne vrednosti za VO₂ u mirovanju (plavi stubići) i promene tokom maksimalnog inkrementalnog opterećenja (crveni stubići) kod zdravog 60.-to godišnjaka, izvedeno primenom Wasserman-ove jednačine procenta predviđenih vrednosti. Normalne vrednosti poređene su sa vrednostima pacijenata sa HFrEF i HFpEF, prema nedavnim studijama koje su merile individualne komponente peak-a VO₂. Desni panel: plavi stubići pokazuju vrednosti u mirovanju, a crveni stubići ilustruju dinamske opsege svake varijable Fick-ove jednačine (HR, SV, and CavO₂) u odgovoru na maksimalno inkrementalno opterećenje. Preuzeto iz: R.Malhotra et al. JACC: Heart Failure August 2016;4(8):607-16.

Peak VO₂ je pod uticajem nekardijalnih faktora – pol, godine života, mišićna masa, tako da je prikladnije interpretirati vrednosti peak VO₂ prilagođene u odnosu na pol, godine i nomograme telesne mase. Peak VO₂ < 47% od predviđene vrednosti je optimalan “cut point” u determinisanju rizika mortaliteta kod pacijenata sa SI. Peak VO₂ je nezavisan prediktor prognoze, kod pacijenata sa SI. Već je pomenuto, da su Mancini i saradnici postavili ključnu studiju, na 114 ambulantnih pacijenata sa HFrEF, koji su imali peak VO₂ cut off ≤ 14 ml/kg/min, kao kriterijum za uključivanje i kod kojih je 1-godišnje preživljavanje bilo

signifikantno niže u odnosu na dostignuto kod transplantiranih (za 70%). S druge strane, osobe sa peak $VO_2 > 14$ ml/kg/min imale su svega 6% jednogodišnji mortalitet, što je sugerisalo da transplantacija može imati značajno različite efekte u ovoj podgrupi simptomatskih pacijenata sa SI u odnosu na podgrupu sa nižim vrednostima peak VO_2 . Nije bilo razlike u vrednostima EFLK ili srčanom indeksu (*engl. "cardiac index" – CI*) između navedenih podgrupa u mirovanju. Multivarijantna analiza identifikovala je peak VO_2 kao najbolji prediktor preživljavanja u ovoj podgrupi pacijenata. [69, 99, 100]

Novije studije su pokazale da vrednosti peak VO_2 pouzdano stratifikuju rizik kod populacije sa SI – Weber klase A, B, C i D odgovaraju vrednostima **peak $VO_2 > 20$, $16 - 20$, $10 - 16$ i < 10 ml/kg/min** i udružene su sa 3-godišnjim periodom bez srčane transplantacije (*engl. "heart transplant" - HT*) ili mehaničke cirkulatorne potpore u **97%, 93%, 83%, 64%**, respektivno. [99, 101]



Slika 10. Integrisana procena CPET varijabli u stratifikaciji rizika od SI:

CPET evaluacija započinje sa procenom da li je u pitanju maksimalni volatilni (voljni) napor, na osnovu dostignute vrednosti RER $> 1.0 - 1.1$. Srčana frekvencija $> 85\%$ od teoretski predviđene vrednosti takođe ukazuje na maksimalni napor, ali se često ne postiže kod pacijenata sa SI ili na terapiji nodalnim agensima i/ili hronotropnom inkompetencijom.

VO_2 odgovori: peak VO_2 ostaje zlatni standard mere fitness-a i trebalo bi da bude centralna tačka u interpretaciji CPET ukoliko je postignuto maksimalno opterećenje. Peak $VO_2 < 14$ ml/kg/min indikator je loše prognoze, a niže vrednosti od < 12 ml/kg/min treba koristiti kao cut-off kod pacijenata na terapiji beta- blokatorima.

Kod mladih pacijenata, kao i onih sa niskim ili povećanim BMI, peak VO_2 treba interpretirati kao procenat predviđene vrednosti, pri čemu vrednosti $\leq 50\%$ indikuju lošu prognozu.

Za pacijente koji ne dostignu maksimalno opterećenje, fokus treba usmeriti na one varijable CPET, tj. VO_2 uptake-a koje su nezavisne od volatilne (i.e., OUES < 1.4 i VO_2 na VT < 9 ml/kg/min što su indikatori loše prognoze)

Hemodinamski odgovori: nemogućnost dostizanja SBP > 120 mm Hg, kao i neadekvatan porast vrednosti TA u odgovoru na napor, udruženi su sa lošom prognozom, posebno kada su udruženi sa nalazom peak $VO_2 < 14$ ml/kg/min ili neadekvatnim porastom CO. I hronotropna inkompetencija i spori oporavak (< 6 udara/min) takođe sugerišu lošu prognozu.

Ventilatorna efikasnost i stabilnost: strm nagib VE/ VCO_2 krive (indikativan za neefikasnu ventilaciju) i EOV su među najpotentnijim prediktorima loše prognoze kod HF. Prisustvo EOV je konzistentno udruženo sa jednogodišnjim mortalitetom $> 20\%$. Kombinacija visokih vrednosti VE/ VCO_2 slope i EOV predstavlja naročito visoko-rizičnu populaciju

Legenda: BMI = body mass index; CPET = cardiopulmonary exercise testing; EOV = exercise oscillatory ventilation; HF = heart failure; LVAD = left ventricular assist device; O_2 = oxygen; OUES = oxygen uptake efficiency slope; RER = respiratory exchange ratio; SBP = systolic blood pressure; VCO_2 = carbon dioxide output; V_E = ventilation; VO_2 = oxygen uptake; VT = ventilatory threshold.

Preuzeto iz: Rajeev Malhotra et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. JACC: Heart Failure August 2016;4(8):607-16.

Iako peak VO_2 opisuje ukupno ograničenje funkcionalnog kapaciteta, sveobuhvatniji koncept aerobne efikasnosti predstavlja merenje potrošnje kiseonika na prvom ventilatornom pragu (engl. "ventilatory threshold" – VT).

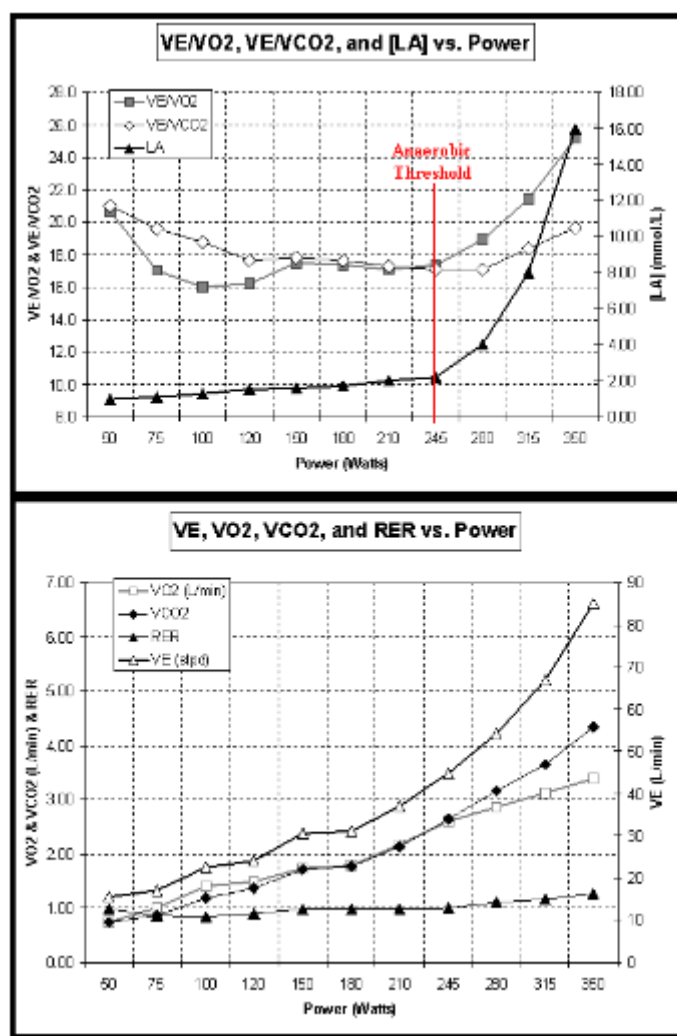
➤ **Utrošnja kiseonika na prvom ventilacionom pragu**

reflektuje metaboličko stanje iznad kojeg laktati u krvi počinju da rastu, a PH vrednost da pada, generišući izokapnijsko kompenzatorni puferski sistem preko bikarbonata HCO_3^- .

U svakodnevnim aktivnostima, mi praktično nikad ne zahtevamo VO_{2max} . S druge strane, ove aktivnosti se obično izvode na nivou blagog nedostatka vazduha, što korespondira sa prvim ventilatornim pragom. Reč je o momentu kada se kod dotične osobe iscrpljuju aerobni metabolički putevi i nastupa disproporcija između energetske potrebe (povećan mišićni rad) i energije dobijene aerobnim metabolizmom. Da bi se obezbedila dovoljna količina energije potrebna za dalji mišićni rad, dominantno se nadalje aktiviraju anaerobni metabolički putevi. Kiseonik se više ne preuzima u perifernim tkivima, tako da i VO_2 više ne raste. Anaerobni metabolizam se dominantno aktivira zbog dostizanja aerobnog funkcionalnog kapaciteta dotične osobe. Zbog nedovoljne količine O_2 u mišićima započinje metabolizam masnih kiselih produkata anaerobnog metabolizma (laktati), zbog čega hitro reaguje puferski organski sistem (bikarbonatni) u cilju prevencije jake kiselosti organizma. Dejstvom bikarbonata na laktate proizvode se povećana količina CO_2 . U tom momentu je interesantno naznačiti prisustvo veće koncentracije O_2 u ekspirijumu, jer se O_2 ne koristi dovoljno u mišićnoj

periferiji, pa je u tim momentima ekspiratorna koncentracija O_2 povećana (porast $PETO_2$) u odnosu na sam početak i prve faze opterećenja.

Osobe sa boljom fizičkom utreniranošću (mlađa životna dob, muški pol, veći MV srca, bolja respiratorna funkcija, veća koncentracija Hgb) imaće kasniji, odloženiji VP, jer će kod njih duže biti dominantan oksidativni aerobni metabolizam. Sam trenutak pojave VP se pored porasta $PETO_2$ karakteriše i porastom odnosa VE/VO_2 (više raste VE, nego VO_2), jer je oslobođeni CO_2 snažan stimulus ventilacije. Početni odnos većeg porsata VO_2 u odnosu na VE i VCO_2 , sa početkom opterećenja i vrednostima $RER < 0,85$, menja se tokom daljeg napora u paralelni rast VO_2 , VE i VCO_2 (RER 0,85-1,0), da bi na velikom opterećenju VO_2 postao manji u odnosu na VE i VCO_2 , što uslovljava dalji porast RER (> 1). [67, 98] (Slika 11)



Slika 11. Ventilatorni i metabolički odgovori tokom opterećenja. Odnos ventilacije (VE), utrošnje kiseonika (VO_2), produkcije ugljen dioksida (VCO_2) i RER-a, prema izvršenom radu. Preuzeto iz: Schwirian et al. 2006.

Kardiolozi često koriste termin **prvi anaerobni prag (AT1) i drugi anaerobni prag (AT2), umesto termina prvi i drugi ventilatorni prag (VT1 i VT2).**

VT1 teoretski odgovara stanju u kojem postoji odsustvo kapaciteta organizma da produkuje energiju neophodnu za obavljanje rada samo putem aerobnog metabolizma, iznad ovog praga dodatna energija obezbeđuje se pomoću anaerobne glikolize. Nizak AT1 zbog toga demonstrira ili ozbiljnu cirkulatornu insuficijenciju uz rano uključivanje anaerobnog metabolizma za nastavak opterećenja ili se jednostavno smatra stanjem dekonicioniranosti. Redukovan odnos AT1/VO₂max (normalne su vrednosti između 0,4 - 0,6) generalno impliciraju dekonicioniranost, dok su kod ozbiljne cirkulatorne insuficijencije AT1 i peak VO₂ niži i AT1/VO₂ max se održava na niskim vrednostima.

Rano dostizanje AT1 je prediktor loše prognoze, iako u manjoj meri od niskih vrednosti peak VO₂. Konačno AT1 je jedan od indikatora kvalitetno izvedenog testa i od pomoći je u determinisanju uzroka njegovog prekida.

- ✓ Pacijenti sa SI uvek prekidaju nakon AT1;
- ✓ Prekid neposredno nakon AT1 sugeriše submaksimalni test;
- ✓ Prekid pre AT1 sugeriše ili submaksimalni test usled neadekvatno motivisanog subjekta ili ne-cirkulatorni uzrok limitacije testa

Nakon AT1 kinetika VE i VCO₂ ostaje paralelna do AT2, kada VE počinje da raste mnogo brže od VCO₂. I nakon dostignutog VP (AT1) tokom produženog radnog opterećenja i dalje raste potrošnja kiseonika VO₂, s tim da je i sve veća ventilacija (VE) u odnosu na VO₂, tako da raste odnos VE/VO₂. Za to vreme je odnos VE/VCO₂ i dalje paralelan i tokom dosezanja, ali i nakon VP. S produženim porastom radnog opterećenja u jednom momentu odnos VE/VCO₂ prestaje da bude paralelan i tada je VE > VCO₂. U tom momentu je i odnos VCO₂/VE (RER) došao do visokih vrednosti oko 1,10-1,15. Taj navedeni momenat kada je RER oko 1,1 naziva se respiratorna kompenzatorna tačka (RCP); anaerobni prag – (*engl. "anaerobic threshold"*), drugi ventilatorni prag (*engl. "second ventilatory threshold" – SRT*) i predstavlja onaj momenat kada ne treba testirati ispitanika većim opterećenjem, jer ulazi u zonu izražene i potencijalno opasne anaerobije. Pojava RCP (AT2) ukazuje na činjenicu da organizam nema dovoljno bikarbonata kao puferskog sistema, te se javlja porast laktata (obično > 4 mmol/l) i sledstvena metabolička acidoza. Nedovoljna koncentracija bikarbonata onemogućava kompletnu reakciju sa laktatima i normalno generisanje CO₂ i H₂O. Zato se kao posledica javlja smanjena produkcija CO₂, porast VE/VCO₂ i pad PETCO₂ u izdahnutom

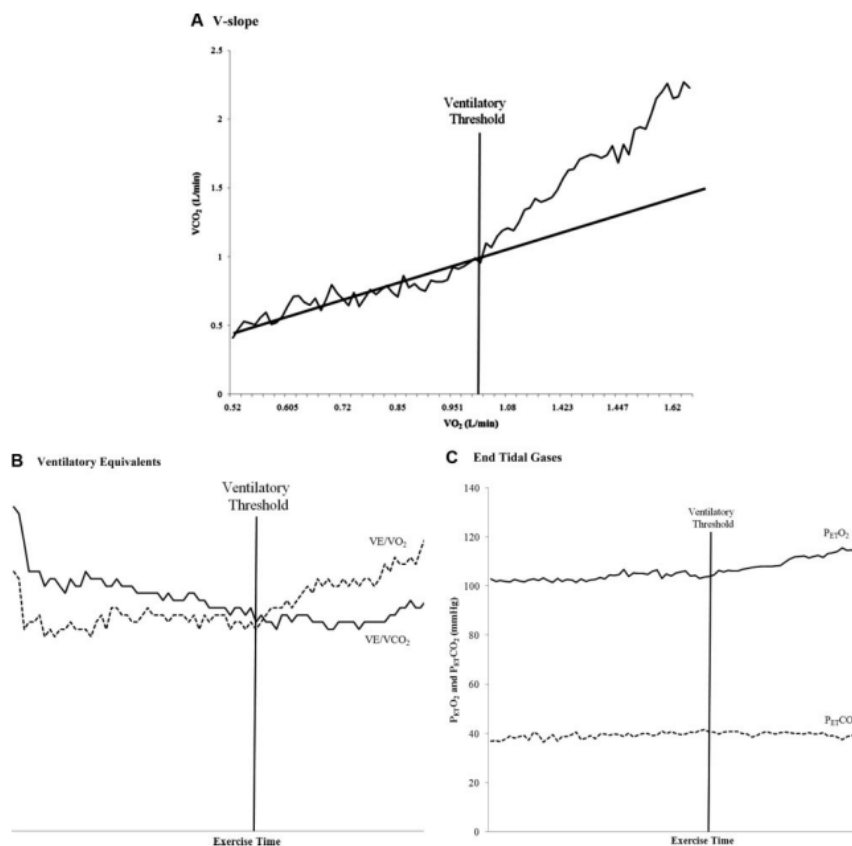
vazduhu. To je potencijalno opasna situacija u kojoj testirani koronarni bolesnik može da razvije izraženu ishemijsku miokarda ili maligne poremećaje ritma.[67, 98, 99]

Kod pacijenata sa SI obično su već pri niskom opterećenju vrednosti (nagibi) $VE/VCO_2 > 40$. Kod osoba sa očuvanom KV funkcijom odnos VE/VCO_2 je na početku i dugo tokom opterećenja između 20-25 (normalne vrednosti su do 30). I kod pacijenata sa respiratornom insuficijencijom odnos VE/VCO_2 od starta i tokom opterećenja sve je lošiji (>35) zbog prisutnog alveolo-kapilarnog bloka. Za razliku od VO_2 , VCO_2 se na VP_1 (AT1) i dalje stvara proporcionalno radu mišića (bikarbonati deluju na laktate) i veličini VE . Iz svega navedenog može se reći da se *VP1 manifestuje sledećim karakteristikama*:

- povećanjem odnosa VE/VO_2 (više ventilacije za manje unetog O_2);
- perzistentnim paralelnim odnosom VE/VCO_2 (više ventilacije za više izbačenog CO_2);
- porastom odnosa VE/VO_2 prema VE/VCO_2 ;
- malim porastom laktata iznad fizioloških vrednosti u odnosu na bazalne laktatne vrednosti (obično malo > 2 mmol/l);
- malim porastom $PETCO_2$

Postoje tri načina detektovanja VO_2 na prvom ventilatornom pragu:

- *V-slope metoda*, tačka pri kojoj postepeni porast VCO_2 postaje strmiji, veći, u poređenju sa VO_2 , zbog dodatne produkcije CO_2 u procesu puferovanja laktata preko HCO_3^- ;
- *End-tidal CO_2 ($PETCO_2$) prema end-tidal O_2 ($PETO_2$) metoda* - tačka divergencije krivih ovih varijabli, pri kojoj $PETO_2$ progresivno raste, a $PETCO_2$ diskretno pada;
- *Minutna ventilacija VE/VO_2 prema VE/VCO_2* odnos se menja u smislu porasta, odnosno predstavlja tačku u kojoj VE/VO_2 pokazuje kontinuirani porast, dok VE/VCO_2 pokazuje stabilnu kinetiku. (**Slika 12**)



Slika 12. V-nagib. Ventilatorni ekvivalenti i end-tidal metoda za određivanje ventilatornog praga. Preuzeto iz: Balady et al. *Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults*. *Circulation* July 13, 2010;122(2):191-225.

Signifikantan pokazatelj funkcionalne sposobnosti ispitanika je i vrednost VO_2 u momentu ventilatornog praga (VP1), iskazana kao *procenat od vršne (peak) vrednosti VO_2 (% VO_2 predict.)* na kraju CPET. U principu uvek je bolji rezultat kada se VP kod ispitanika javi što kasnije i kada iznosi veći procenat peak VO_2 . Kod slabo utreniranih zdravih ili kod kardiovaskularnih bolesnika, VO_2 na VP1 je obično ispod 60% vršne vrednosti, dok kod dobro utrenirani zdravih osoba iznosi preko 60% VO_2 peak. Kod bolesnika sasrčanom insuficijencijom VP1 se dostiže vrlo rano i obično iznosi <40% peak VO_2 koji je inače mali (nizak) u odnosu na predviđene vrednosti. [67, 98, 99]

➤ **Koeficijent respiratorne razmene gasova**

je sličan respiratornom koeficijentu i definisan je kao odnos VCO_2 i VO_2 .

$$RER = VCO_2/VO_2$$

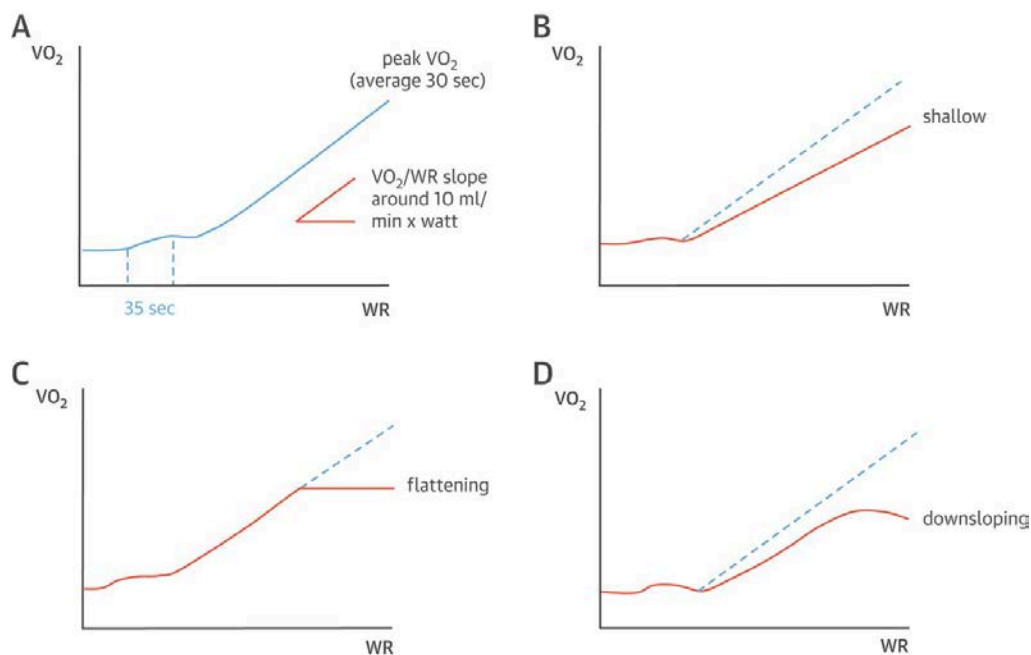
On predstavlja metaboličku razmenu gasova u tkivima i ukazuje na izvor energije koji se predominantno koristi za ćelijski metabolizam (ugljeni hidrati vs. masti). Nakon postizanja

AT dolazi do strmijeg porasta proizvodnje CO₂ i porasta RER preko 1,0. S obzirom da nivo laktata raste, dalje fizičko opterećenje postaje nekonformno i javlja se zamor. S obzirom da je nivo RER u vezi sa koncentracijom laktata, on je i objektivna mera postignutog napora. Vrednosti RER <1,0 ukazuju na slab napor, 1,0 do 1,1 ukazuju na umeren napor, 1,1 do 1,2 ukazuju na dobar napor, a vrednosti RER preko 1,2 ukazuju na izrazit napor. Izuzeci su ona oboljenja koja ograničavaju postizanje maksimalnog opterećenja, jer je i tolerancija napora smanjena (periferna ili miokardna ishemija, ventilatorni poremećaji, loša saradnja tokom testa ili izraženi simptomi kod bolesnika). [67, 98, 99, 100]

➤ **Kriva radne efikasnosti**

Promena VO₂ u odnosu na promenu radnog opterećenja iskazanog u vatima (W), predstavlja jedan od najznačajnijih parametra u spiroergometriji. Nezavisna je od pola, godina života i visine. Normalna vrednost ovog parametra iznosi 8,5-11,0 ml/min/W i jedini je način procene funkcionalne sposobnosti npr. kod gojaznih koji imaju veću VO₂ za određeni rad, pri čemu je porast VO₂ u odnosu na radno opterećenje kod zdravih gojaznih osoba normalan.

Tokom maksimalnog testa, **VO₂/WR** pouzdano reflektuje veličinu aerobno regenerisanih ATP. U fiziološkim okolnostima i kod ne-gojaznih osoba, VO₂/WR linearno korespondira sa povećanjem opterećenja – u proseku porastom potrošnje od 10 ml/min po Watt-u, nezavisno od veličine isporučenog rada (opterećenja) i neznatno se menja u odnosu na trajanje opterećenja (**Slika 13A**). Ova zakonitost, međutim, ne važi kod KV poremećaja, tako da se oblik VO₂ povećanja može menjati u smislu plitke promene na dole (**Slika 13B**), postaje “plića” (kod SI) ili zaravnjenosti pri datoj promeni opterećenja (WR) – (**Slika 13C**); postoji i četvrti, alarmntni oblik VO₂ odgovora gde on pada udruženo sa akutnim padom TA i CO (**Slika 13D**).



Slika 13. VO_2/WR uzajamni odnos i fenotipi karakteristični za srčanu insuficijenciju (A) kod zdravih osoba povećanje VO_2/WR je 10 ml/kg/min nezavisno od ramp protokola. Fiziološka dekonicioniranost i inicijalna rana srčana limitacija napora čini ovu vezu plićom (B). Dva oblika se susreću kod pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom: zaravnjenost VO_2 (C) ili pad (D) koji je usko povezan sa akutnim padom sistemske tenzije i CO , VO_2 = vršna potrošnja O_2 ; WR = fizičko opterećenje (work rate). Preuzeto iz: Guazzi M et al. JACC September 2017; 70(13):1618-1636.

Poslednja dva modela se generalno poklapaju sa vrednostima **kiseoničnog pulsa**, koji predstavlja odnos potrošnje kiseonika VO_2 i srčane frekvence, te je on ustvari proizvod udarnog volumena srca (SV) i A-V razlike u O_2 i reflektuje količinu kiseonika koja se ekstrahuje pri svakom srčanom udaru. Kiseonični puls pruža procenu promena udarnog volumena tokom opterećenja, pretpostavljajući da je $C(a-v)O_2$ maksimalna i da su anemija ili hipoksija odsutne. Kiseonični puls raste pri fizičkom opterećenju, njegov neadekvatan porast govori u prilog moguće disfunkcije leve komore ili stanja smanjene koncentracije kiseonika u krvi (anemija, hipoksemija). S obzirom na činjenicu da je relativni doprinos udarnog volumena predomantan tokom inicijalne i intermedijarne faze opterećenja, kriva kiseoničnog pulsa ima tipično hiperboličan oblik, sa rapidnim porastom tokom inicijalnih faza opterećenja i postepenim porastom do asimptotične vrednosti na kraju opterećenja. Prema tome, jednom kada kriva VO_2/WR počne da pokazuje promene u svojoj linearnosti tokom progresivnog CPET, zaravnjenost ili u težim slučajevima pad krive kinetike O_2 pulsa, ukazuje pre na kardijalni nego na periferni vaskularni problem i ograničenje u smislu perfuzije/ekstrakcije O_2 tokom progresivnog opterećenja.

✓ **Produkcija CO₂** dešava se na dva načina tokom radnog opterećenja – jedan je iz oksidativnog metabolizma gde se 75% udahnutog O₂ konvertuje u CO₂, a drugi je nemetabolički CO₂ koji nastaje prilikom puferovanja laktata pri intenzivnom fizičkom opterećenju. Pošto je CO₂ osnovni regulator VE, VE i CO₂ su proporcionalni i rastu sa intenzitetom opterećenja kao i VO₂ sve do nivoa od 50-70% VO₂ max. Iznad ovog nivoa VE neproporcionalno brže raste usled ekscesivne produkcije laktata. Eliminacija CO₂, za razliku od O₂, nije zavisna od MV srca, već pre svega od alveolarne ventilacije. [67, 98, 99, 100]

➤ **Ventilatorni ekvivalenti za O₂ i CO₂ (VE/VO₂, VE/VCO₂)**

su količnici minutne ventilacije sa vrednostima potrošnje O₂ i produkcije CO₂. Minutna ventilacija od 25-40 l potrebna je da bi se obezbedio samo 1 l O₂ tako da je u miru vrednost VE/VO₂ obično oko 30. Pad ovog parametra može se videti pri opterećenju na submaksimalnom naporu, dok se pri visokim vrednostima opterećenja može uočiti rapidni porast, zbog potreba visoke ventilacije za puferovanje laktata.

VE/VO₂ predstavlja ventilacioni zahtev za svaki nivo potrošnje O₂. Visoke vrednosti ovog parametra mogu se videti kod plućnih oboljenja i hronične SI.

S druge strane, VE/VCO₂ je potrebna ventilacija da bi se eliminisao proizvedeni CO₂. Normalna vrednost u miru iznosi 25-30 VE i VCO₂ gotovo uvek prate jedno drugo, sem u ranoj fazi fizičkog opterećenja, kada se može registrovati pad vrednosti ovog parametra. Ova faza ponekad može trajati do dostizanja anaerobnog praga, a onda kiseli produkti metabolizma naglo stimulišu disanje, te se ventilacija povećava, a time i ventilatorni ekvivalenti. Visoka maksimalna vrednost ekvivalenta O₂ i CO₂ govori o povećanju mrtvog prostora (Vd/Vt) ili pada PaCO₂. Inače, veći su i kod hiperventilacije, a manji su kod neosetljivosti na acidozu i u HOBP.

➤ **Plućna mehanička disfunkcija**

često se previdi kod pacijenata sa SI, s obzirom na to da pacijenti sa SI često ispoljavaju normalnu **disajnu rezervu** (*engl.* "breathing reserve" – **BR**), koja se opisuje kao odnos između ventilacije tokom opterećenja i maksimalnog disajnog kapaciteta, procenjena kao procenat maksimalne voljne ventilacije. Vrednosti ispod 15% sugerišu ventilatorno ograničenje i mogu biti od koristi u diferencijaciji pacijenata sa SI i onih sa HOBP. Međutim, poremećena disajna rezerva, je neosetljiva na mehaničko ventilatorno ograničenje, uzrokovano razlikama u plućnoj mehanici tokom napora u poređenju sa manevrom maksimalne voljne ventilacije. Iz tog razloga najsvježiji konsenzus dokumenti autora upućuju na upotrebu flow-volume krive kao standarda za procenu mehaničkog ventilatornog ograničenja u srčanim, prema plućnim bolestima.

➤ Ventilatorna efikasnost

tokom CPET pruža verovatno najrelevantnije zaključke o patofiziološkom mehanizmu koji stoji u pozadini poremećene tolerancije napora u pacijenata sa HFrEF i HFpEF, naročito ukoliko su udruženi sa plućnom hipertenzijom i disfunkcijom desne komore. Sličan rezon se, barem delimično može primeniti na slučajeve post-embolijske ili idiopatske PAH. Poremećaj ventilatorne efikasnosti se tipično manifestuje kroz neadekvatan porast krive ventilacije VE u odnosu na krivu produkcije VCO₂. Ova relacija pokazuje pod fiziološkim okolnostima, praktično linearan odnos koji je uslovljen sa 3 faktora:

- ✓ količinom produkovanog CO₂;
- ✓ odnosa fiziološkog mrtvog prostora/prema tidal volumenu (VD/VT);
- ✓ i parcijalnog pritiska CO₂ u arterijskoj krvi (PaCO₂). [67, 98, 99, 100]

➤ Kriva kiseonične efikasnosti

Kriva kiseonične efikasnosti (*engl. "the oxygen-uptake efficiency slope"- (OUES)*) je neopravdano manje korišćena varijabla koja reflektuje globalni (plućni, KV i mišićni) funkcionalni poremećaj, kombinujući VO₂ i VE/VCO₂ slope. Predstavlja odnos između potrošnje O₂ (ml/min) i VE (l/min) tokom velikog opterećenja i pokazuje koliko se efektivno O₂ ekstrahuje iz unete količine vazduha i distribuira do mišića, odnosno koliko je ventilacije potrebno da se unese određena količina O₂.

OUES se izračunava iz linearnog odnosa VO₂ (y-osa) prema logaritmu VE (x-osa), tokom opterećenja:

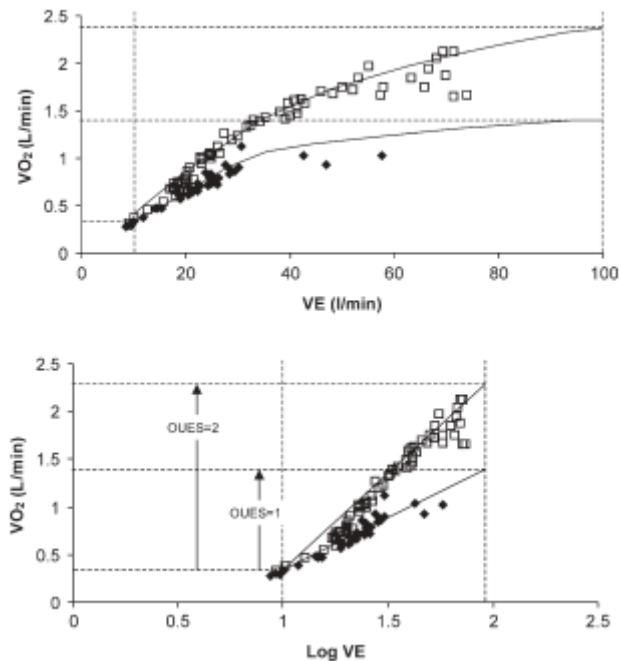
$$VO_2 = \log_{10} [VE + b]$$

Dajući tako usku linearnu vezu koju OUES kreira između VE i VO₂ tokom progresivnog testa opterećenja, ova kalkulacija zahteva samo **submaksimalni napor**. Logaritmaska transformacija VE omogućava da dobijena vrednost OUES ne zavisi od veličine opterećenja, što je inače česta prepreka u određivanju maksimalne VO₂, koja se obično viđa kod rano završenih CPET. Pojedine sudije su pokazale da su submaksimalne i maksimalne vrednosti OUES (na 70, 80 i 100% opterećenja, ali i kod različitih vrednosti RER od 1,0 - 1,1) prilično slične i nadmašuju čak pouzdanost vrednosti peak VO₂ kod ispitanika koji nisu mogli da postignu veći radni napor.

Primenljivost i reproducibilnost OUES je značajno bolja od određivanja VP i peak VO₂, lako se izračunava matematičkom formulom, tako da popravlja iner - i intraobserversku

varijabilnost u očitavanju rezultata. Vrednosti OUES su značajno niže u odnosu na normalne i kod pacijenata sa KABS, kada razviju ishemiju miokarda tokom opterećenja. [67,98,99]

(Slika 14)



Slika 14. Fiziološko značenje OUES. OUES indeks kod pacijenata sa dobrim odgovorom VO_2/VE (prazni kvadrati) i kod pacijenata sa lošim odgovorom VO_2/VE (puni troglovi) kod kojih treba puno ventilacije za malu potrošnju O_2 . Loši rezultati viđaju se kod pacijenata sa SI (snižene vrednosti). Logaritamska vrednost pokazuje apsolutno povećanje potrošnje O_2 u odnosu na 10 puta povećanu ventilaciju i dobar je prognostički parametra posebno kod pacijenata koji iz različitih razloga postižu mali radni napor. Davies et al., Eur Heart J (2006) 27, 684–69.

1.4.1.2.4 Primena spiroergometrijskog testa u kliničkoj praksi

Klinički scenario	Objektivni nalaz
dispnea nejasne ili multifaktorijalne etiologije/intolerancija napora	definisanje organa (organskog sistema) koji je odgovoran za poremećenu razmenu respiratornih gasova
procena težine KV ili plućne bolesti	definisanje stepena težine bolesti, prognoze i prioriteta za indikaciju za HT ili mehaničku cirkulatornu potporu
valvularne ili kongenitalne bolesti	determinisanje daljih modaliteta lečenja, naročito u smislu indikacija za kardiohiruršku intervenciju i procena perioperativnog rizika
inicijacija lečenja (kliničke studije)	precizna evaluacija funkcionalnog odgovora na primenjene terapijske mere (npr. promene peak VO ₂ u odgovoru na novu terapiju).

Tabela 7. Indikacije za izvođenje CPET

➤ **Uloga spiroergometrije u preventivnoj kardiologiji i kardijalnoj rehabilitaciji**

Primena CPET je generalno potcenjena, a uloga u primarnoj i sekundarnoj prevenciji još uvek predstavlja svojevrsan izazov.

Tek nedavno je ispitivana uloga primene CPET na opštu populaciju sa KV rizikom (European Exercise population-based trial - EURO-EX), u detekciji abnormalnih fenotipova, u odnosu na modele razmene gasova tokom opterećenja, čiji su preliminarni podaci još jednom naglasili značaj EOV, koji se tipično pojavljuje kod određenih fenotipova, poput starijih osoba ženskog pola sa DM. S druge strane uprkos jasnih dokaza o visokoj senzitivnosti i specifičnosti analize respiratornih gasova tokom opterećenja, u detekciji suspektne miokardne ishemije, samo mali broj kliničara, primenjuje CPET u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Implementacija kardijalne rehabilitacije i programa vežbi fizičkim opterećenjem (VFO) je klasa I do IIa prema važećim preporukama. U tom kontekstu je implementacija CPET trostruka:

- ✓ u planiranju adekvatnog nivoa i intenziteta treninga;
- ✓ u proceni benefita od preskripcije vežbi fizičkim opterećenjem, putem monitorisanja varijabli CPET i sa njima udruženih fenotipova;
- ✓ u identifikaciji pojedinaca koji su uprkos adherenci propisanom programu, ne-responderi ili slabi-responderi. [67, 95, 96, 98, 102, 103]

Iako savremeni vodiči preporučuju primenu objektivne preskripcije vežbi fizičkim opterećenjem, na osnovu podataka dobijenih CPET-om, uobičajena je praksa za programe

kardijalne rehabilitacije (KR), bez spiroergometrijske opreme ili sa ograničenom opremom, da se program rehabilitacije i vežbi propisuje na osnovu srčane frekvence (SF) u mirovanju (tj. postavljeni prag srčane frekvence pri vežbama fizičkim opterećenjem bi trebalo da iznosi oko 20-30 udara/min iznad vrednosti FS u mirovanju). Ovaj metod je kritikovan i pokazan kao neadekvatan od strane brojnih istraživača.

Ukoliko je opterećenje (WR) iznad pacijentovog prvog VT1, nivo porasta tokom faze III nije uravnotežen već tesno korelira sa veličinom porasta laktata. Na osnovu prethodno navedenog moguće je identifikovati 4 domena vežbanja, čiji je intenzitet baziran na fiziologiji preuzimanja O₂:

- blag do umeren (*engl. "light to moderate"*);
- umeren do visok (*engl. "moderate to high"*);
- visok do težak (*engl. "high to severe"*);
- težak do ekstremno (*engl. "severe to extreme"*).

Prva dva se izvode tokom „kontinuiranog“ opterećenja, druga dva zahtevaju „intervalni“ pristup. Tokom prva dva opterećenja se izvodi ispod prvog VT1, tokom ovog konstantnog nivoa opterećenja, VO₂ se postiže relativno brzo nakon početka opterećenja i ne dolazi do produkcije laktata. Iz tog razloga se ovaj model vežbanja veoma dobro toleriše i generalno se može izvoditi tokom dužeg vremenskog perioda (30-40 minuta), sa vrlo blagim osećajem zamora i nedostatka vazduha. Druga dva modela odgovaraju stepenu opterećenja između prvog i drugog VT. Poboljšanje tolerancije napora i funkcionalnog kapaciteta je najneposredniji i najobjektivniji rezultat efektivnog rehabilitacionog programa. Ono što je ostalo nedovoljno ispitano, a potencijalno je intrigantno, je pitanje kako program vežbi fizičkim opterećenjem može uticati na poboljšanje kinetike VO₂ (linearnost tau i VO₂/WR), pre nego na poboljšanje peak VO₂. Naročito se to odnosi na povoljan uticaj vežbi fizičkim opterećenjem na modifikaciju oblika/modela VO₂/WR kinetike (*engl. "shallow"* (plića), tipična za dekonicionirane pacijente, *eng. "flattening"* (zaravnjena) ili *"downsloping"* (pad nagiba na dole), udružena sa naglim padom CO i krvnog pritiska karakteristično za SI. [67, 104, 105]

➤ Praćenje terapijskih efekata putem spiroergometrije

Aktuelni ACC/AHA vodiči prepoznali su terapijsku efikasnost različitih farmakoloških intervencija u poboljšanju kardiorespiratornog fitnesa. Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) i antagonisti angiotenzin II receptora (ARBs) signifikantno poboljšavaju peak

VO₂. Poboljšanje se odnosi i na smanjenje nagiba krive VE/VCO₂, kod primene ACEI, dok je takav uticaj ARBs, nejasan. Uticaj beta blokatora (BB) na fizičku aktivnost i toleranciju je proučavan ekstenzivno, pri čemu CPET pruža relevantne informacije u smislu uticaja različitih tipova beta blokatora na razmenu gasova. Čak štaviše, smanjenje plućnog arterijskog pritiska (PAP), sa konkomitantnim smanjenjem VE/VCO₂ slope i izvesnom reverzijom EOV, dokazano je kod primene sildenafilu u terapiji pojedinih pacijenata sa HFrEF. S druge strane, CPET odgovor, nakon primene ACEI, ARBs ili sildenafilu, kod pacijenata sa HFpEF nije bio tako efikasan.

Peak VO₂, označen je kao vrednost od značaja za praćenje (*engl.* "end-point") u mnogim studijama koje se bave resinhronizacionom terapijom, implantacijom LK-mehaničke cirkulatorne potpore, valvularnim hirurškim ili perkutanim metodama lečenja, iako zvanično, CPET varijable nisu standardizovane kao kriterijumi praćenja kod ovih grupa pacijenata.

Učestalost praćenja pacijenata putem CPET u cilju monitorisanja efektivnosti određenih terapijskih intervencija, nije jasno definisana. Jasno je da kod klinički stabilnih pacijenata CPET treba razmotriti u intervalima od 2-4 godine, dok kod simptomatičnih pacijenata test treba ponavljati i češće, na osnovu individualne procene. [106, 107, 108, 109, 110, 111]

➤ **Prognostički značaj spiroergometrije**

Mancini i saradnici dokazali su duže jednogodišnje preživljavanje kod pacijenata sa SI čiji je peak VO₂ > 14 ml/kg/min, u poređenju sa pacijentima čiji je VO₂ manji od te vrednosti, dok je vrednost od 10 ml/kg/min, predložena kao optimalan prognostički prag za razmatranje indikacija za transplantaciju, kod pacijenata sa HFrEF na terapiji beta blokatorima. U nastavku, ovih pionirskih i revolucionarnih studija, dalja istraživanja su još više apostrofirala značaj i vrednost peak VO₂, do te mere da je "The International Society for Heart Lung Transplantation" predložilo (Klasa I, nivo dokaza B), vrednosti VO₂ peak od 14 ml O₂/kg/min kod dostizanja maksimalnog CPET (RER > 1,05), kao indikaciju za transplantaciju kod pacijenata koji nisu na terapiji beta blokatorima, odnosno vrednosti od 12 ml O₂/kg/min kod primene beta blokatora. [69, 112, 113]. S druge strane, iako je značajan broj studija ukazao na mnogo snažniji prognostički značaj ventilatorne efikasnosti i EOV, u odnosu na peak VO₂, aktuelni ACC/AHA vodiči za sada prepoznaju samo peak VO₂ kao kriterijum za srčani transplant. "The International Society for Heart Lung Transplantation" preporučuje da VE/VCO₂ odnos (nagib) treba uzimati u obzir kod submaksimalnog testa sa dostizanjem RER manjim od 1,05 (u tom slučaju nagib > 35) predstavlja indikaciju za transplant (Klasa II nivo

dokaza B). U svakom slučaju diskriminatorna uloga/snaga se značajno povećava ukoliko se obe CPET varijable razmatraju zajedno, uzimajući u obzir i ostale varijable CPET. [112, 113]

1.5 SVEOBUHVAATNA KARDIJALNA REHABILITACIJA

Pacijenti lečeni od AKS, ali i drugih KV događaja u manjoj ili većoj meri imaju gubitak svoje osnovne funkcionalne sposobnosti koju su posedovali pre indeksnog događaja. Oni obično imaju i jedan ili više faktora rizika kardiovaskularnih bolesti (FRKVB) koji su u velikoj meri i doprineli pojavi nekog od navedenih KV događaja. Iz tih razloga savremena kardiologija se bazira na čitavom nizu metoda i postupaka, kojima se utiče na redukciju ili potpunu eliminaciju FRKVB (mere sekundarne prevencije), a pomoću kojih se povećava funkcionalna sposobnost pacijenata nakon nekog KV događaja.

Taj program mera i postupaka koji se pored programa vežbi fizičkim opterećenjem (VFO) primenjuje kod KV bolesnika naziva se *sveobuhvatna kardijalna rehabilitacija (SKR)*. Najvažnija uloga SKR je u produženju i poboljšanju kvaliteta života pacijenata nakon KV događaja. Pored interventnih tehnika i primene novijih generacija medikamenata, uvođenje nekih novih terapijskih metoda, postupaka i procedura je značajno produžilo život kardiovaskularnim bolesnicima. U sklopu kompletnih mera lečenja pacijenta i njegovog kompletnog uključivanja u tokove života, veoma je važan momenat implementacije pacijenta u društvenu sredinu sa punom socio-ekonomskom satisfakcijom. To se ne može uvek i isključivo postići skupim terapijskim postupcima. Jedna od veoma važnih karika u podizanju FS pacijenta nakon AKS je program SKR (*eng. "comprehensive cardiac rehabilitation"*). SKR omogućava da se kardiovaskularnom pacijentu vrati psihička i fizička kondicija u cilju mogućnosti ravnopravnog uključivanja u socijalni život, ekonomsko takmičenje i kvalitetan život.

Prema Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji – SZO (*engl. "World Health Organization" - WHO*), SKR se definiše kao „skup aktivnosti i postupaka koji se sprovodi kod pacijenta sa hroničnom ili nakon akutne kardiovaskularne bolesti, u svrhu dostizanja najbolje mogućeg fizičkog, mentalnog i socijalnog statusa, a u cilju da mu se omogući ponovno uključivanje u aktivni život i zauzimanje ranije pozicije u društvu“.[4, 61,114, 115] Nakon višedecenijske provere opravdanosti, danas se SKR nalazi u preporukama kako Evropskog tako i Američkog udruženja kardiologa za lečenje bolesnika sa KVB. Evropsko udruženje kardiologa (*engl. "European Society of Cardiology" - ESC*) definiše SKR kao koordinisanu i sveobuhvatnu aktivnost usmerenu ka optimizaciji fizičke, psihološke i socijalne funkcije kardiovaskularnih

bolesnika, a u cilju stabilizacije, usporavanja ili čak preusmeravanja procesa koji su doveli do kardiovaskularnih bolesti, odnosno do smanjenja morbiditeta i mortaliteta. U tom smislu, SKR obuhvata sledeće:

- Fežbe fizičkim opterećenjem (VFO);
- Psiho-socijalno savetovanje;
- Edukacioni program;
- Savete u odnosu na prestanak pušenja, zdravu ishranu, vraćanje seksualnoj aktivnosti.

Početkom 2000.-tih, dva Američka udruženja – American Heart Association (AHA) i American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACPR), definisala su SKR kao čitav niz mera u cilju sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti koji podrazumeva: osnovni pregled pacijenta; savetovanje o ishrani; lečenje faktora rizika (HTA, povišen nivo šećera i masnoća u krvi, gojaznost, pušenje); psiho-socijalno savetovanje; savetovanje o vrstama fizičke aktivnosti i fizičko vežbanje. [114, 115] Poslednjih 30 godina medicina beleži čitav niz naučnih dokaza o uspešnosti SKR kod pacijenata sa KVB, ali se i pored tih saznanja mnogo manje koristi nego što bi trebalo. Svega oko 30% pacijenata koji zaslužuju KR je i dobiju! [116, 117, 118, 119] Kod pacijenata sa evidentnom KABS (dokazanom koronarografijom ili nekom od imidžing tehnika), dokazano je da vežbanje smanjuje proces razvoja koronarne bolesti i da predstavlja ključnu karkiku u okviru programa SKR. Sistematski pregledi i meta analiza 34 randomizovane studije koje su posmatrale efikasnost VFO tokom SKR nakon STEMI, pokazali su da u toj grupi postoji niži rizik reinfarkta, srčane smrti i svih uzroka umiranja u odnosu na one grupe pacijenata koje nisu bile uključene u program SKR. Smatra se da su ovi efekti VFO sekundarni i da se ostvaruju ili preko modulacije signala koji dovode do kardijalnog remodelinga ili preko efekta vežbanja na konvencionalne faktore rizika nastanka ateroskleroze. Osim toga fizičko vežbanje smanjuje depresiju i anksioznost. Osobe koje fizički vežbaju u proseku žive 3 godine duže od onih koje ne vežbaju. [120, 121]

Pozitivan efekat programa SKR kod pacijenata nakon AKS ogleda se u:

- ✓ poboljšanju kardiovaskularnog funkcionalnog kapaciteta i kvaliteta života;
- ✓ modifikaciji faktora rizika i usvajanju „zdravog“ načina života;
- ✓ redukciji depresivnih simptoma i psihosocijalnog stresa.

Pretpostavka je da bi odgovorni mehanizmi za pozitivan prognostički efekat fizičkog treninga u sklopu SKR na funkcionalni status, preživljavanje i kvalitet života kod navedenih grupa pacijenata mogli obuhvatati:

- ✓ redukciju glavnih kardiovaskularnih faktora rizika;
- ✓ poboljšanje endotelne funkcije i smanjenje inflamacije zidova krvnih sudova srca;
- ✓ poboljšanje dijastolne funkcije leve komore srca;
- ✓ reverziju negativnog ventrikularnog remodelinga nakon STEMI;
- ✓ poboljšanje električne stabilnosti obolelog miokarda

Jedan od veoma značajnih momenata u pozitivnom efektu VFO na zdravlje odnosi se na poboljšano funkcionisanje endotela i smanjenu inflamaciju zidova krvnih sudova: VFO povećavaju intermitentno pritisak krvi na zidove krvnih sudova (*enlg.* "shear stress"), zbog povećanog protoka krvi tokom vežbanja. Smatra se da struja krvi utiče na endotel tako što u direktnom kontaktu deformiše glikokaliks što za posledicu ima povećan ulazak Ca^{++} jona u endotelne ćelije, povećanu produkciju prostaglandina (PGI₂) i povećanu produkciju cikličnog adenzin monofosfata (cAMP), koji uslovljava relaksaciju zidova krvnih sudova. Bitan je i uticaj vaskularno-endotelnog faktora rasta (VEGFR2) koji preko pojedinih supstrata uslovljava povećanu produkciju endotelne azot-monoksidne sintetaze (eNOS), koja uzrokuje povećanu produkciju azot-monoksida (NO) i na taj način izaziva snažnu vazodilataciju.

Kao posledica navedenih događaja javljaju se sistemski efekti VFO na KV sistem i druge organe i organske sisteme. Međutim, uprkos tim pretpostavkama, precizni mehanizmi odgovorni za pozitivne efekte VFO na krvne sudove i aspekte srčane funkcije (sistolna i/ili dijastolna) i dalje ostaju velikim delom nerazjašnjeni. Imajući sve napred navedeno u vidu, nije čudno da su oba vodiča (američki i evropski) za prevenciju KVB kao klasu I, nivo dokaza A, preporučili VFO i učešće u programima SKR kod pacijenata sa KVB, naročito se to donosi i jasno je dokazano za KABS. I pored jasnih dokaza da je fizička aktivnost jedan od fundamentalnih faktora za očuvanje zdravlja ili njegovo poboljšanje kod već obolelih, relativno mali broj osoba je spreman da se redovno bavi VFO. Ova realna situacija zahteva izmenu strategije u pristupu fizičkom vežbanju, pošto se radi o najdostupnijem i najjeftinijem obliku održavanja/unapređenja zdravlja. [114, 122]

1.5.1 Značaj sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije kod bolesnika sa koronarnom arterijskom bolešću

Prošlo je više od 60 godina od prvih randomizovanih studija koje su pokazale korist uvođenja KR u rutinsku praksu, kao znatno jeftinije metode prevencije i lečenja u odnosu na druge, znatno skuplje oblike lečenja. Levin i Lown prvi su stavili pod znak pitanja uobičajenu praksu dugotrajnog ležanja u krevetu pacijenata nakon IM. Sve kasnije meta analize jasno su

pokazale korist izvođenja KR u odnosu na dužinu preživljavanja, kao i na činjenicu, da je KR dovela do značajne uštede budžetskih sredstava. [123, 124, 125]

Danas je rašireno mišljenje da se efekat rehabilitacionog programa kroz VFO kod KABS manifestuje preko dobrog balansa između sinteze azot monoksida (NO) pod dejstvom endotelne azot-monoksid sintetaze i njegove razgradnje pod dejstvom slobodnih kiseoničnih radikala. Balansirani odnos produkcije i razgradnje NO, kod bolesnika sa KABS je značajno poremećen. Smanjena sinteza NO, dovodi do poremećaja endotel zavisne vazodilatacije krvnih sudova i zajedno sa intenzivnim oksidativnim stresom rezultuje u gubitku endotelnih ćelija putem apoptoze. Dublji poremećaj endotelne funkcije i produkcije NO vode u ishemiju miokarda zbog poremećaja perfuzije pojedinih delova miokarda.

S obzirom na dobro poznatu činjenicu da je endotelna disfunkcija prediktor neželjenih KV događaja, jasno je da je delimična reverzija endotelne disfunkcije veoma značajan momenat u uspostavljanju dobre koronarne funkcije i perfuzije miokarda i da je to najverovatnije odgovorni mehanizam kojim VFO dovode do smanjenja KV mortaliteta. Pacijenti nakon STEMI su tradicionalno prepoznati kao kandidati za SKR, ali su u novije vreme od strane Američkih zdravstvenih fondova kao kandidati za SKR prepoznati i pacijenti sa:

- ✓ stabilnom anginom pectoris (AP);
- ✓ nakon koronarne by-pass hirurgije (CABG);
- ✓ nakon perkutane koronarne intervencije (PCI);
- ✓ pacijenti sa srčanom insuficijencijom sa redukovanom ejekcionom frakcijom (HFrEF).[126, 127, 128]

a buduće moguće indikacije odnosile bi se i na pacijente:

- ✓ nakon perkutane ili hirurške intervencije na srčanim zaliscima (TAVI ili konvencionalna hirurgija srčanih zalizaka);
- ✓ sa perifernom arterijskom bolesti (PAOB);
- ✓ pacijenti sa srčanom insuficijencijom sa očuvanom ejekcionom frakcijom (HFpEF);
- ✓ sa atrijskom fibrilacijom (AF);
- ✓ nakon kardijalnog ili ne-kardijalnog transplanta;
- ✓ onkološke (kardio-onkološke) i pedijatrijske pacijente. [129]

1.5.2 Značaj sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije kod bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma

Dendejl i saradnici objavili su rad u kojem je istraživanjem bilo obuhvaćeno 140 pacijenata (107 muškaraca, prosečne životne dobi 62 godine), sa AKS kod kojih je rađena PCI. Kod prve

grupe ispitanika od 57 pacijenata je nakon 2 nedelje od indeksnog događaja – AKS, sprovedena SKR u trajanju od 3 meseca. Druga grupa pacijenata (83 pacijenta) nije bila podvrgnuta programu SKR. U toku 15 meseci praćenja nakon PCI, znatno veći procenat (42% prema 24%) pacijenata druge grupe (bez SKR) imalo je neki od MACE. [130] Junger i sar. su 2010. godine objavili podatke za preko 4500 bolesnika sa STEMI koji su bili uključeni u program SKR. Procenat rehabilitovanih pacijenata od 60% bio je veoma visok u odnosu na prethodno publikovane podatke (uobičajena komplijansa je iznosila oko 20-30%). Učešće pacijenata u programu SKR na jednogodišnjem nivou nakon STEMI, bilo je praćeno sa značajno manjim mortalitetom bilo kog uzroka u odnosu na STEMI grupu koja nije bila uključen u program SKR. [130]

Zdravstveno osiguranje SAD „Medicare“ je uradilo istraživanje na preko 30000 pacijenata koji su nakon STEMI bili upućeni na program SKR. Istraživanje je utvrdilo da je produženi program SKR od 36 VFO bio udružen sa znatno manjim rizikom od smrti (RR od 47%) nakon 4 godine praćenja. [127] Meta-analize kliničkih studija koje su poredile efekte SKR nakon STEMI, pokazale su značajno smanjenje ukupnog mortaliteta (RR od 24%) i KV mortaliteta (RR od 25%), nakon 3 godine od STEMI. Istraživanja su pokazala i da SKR utiče ne samo na poboljšanje prognoze pacijenata nakon STEMI, već značajno smanjuje i ukupne troškove lečenja, što je bazirano na smanjenom procentu hospitalizacija, manjem utrošku skupih lekova i aparata u terapiji KABS i značajnom povećanju kvaliteta i dužine života bolesnika kod kojih je sproveden tretman SKR nakon STEMI. [117, 131, 132]

1.5.3 Kardijalna rehabilitacija kod pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom leve komore i kod pacinjenata sa srčanom slabošću i očuvanom istisnom frakcijom leve komore

Mnogi konceptualizuju HFpEF kao prvenstveno bolest abnormalne luzitropske fiziologije, (luzitropija je mera miokardne relaksacije - povećanje citosolnog kalcijuma (Ca^{++}) u miocitima, preko povećanog preuzimanja, dovodi do povećanja miokardne kontraktilnosti - pozitivan inotropni efekat, ali miokardna relaksacija ili luzitropija opada) i pretpostavljaju da će se benefiti fizičkog treninga manifestovati prvenstveno kroz poboljšane karakteristike dijastolnog punjenja. [129] Međutim, seminalna istraživanja sugerišu da su veći izgledi da su benefiti treninga kod HFpEF posredovani perifernim efektima, naročito u vezi sa kvalitetom skeletnih mišića i intrizičnom utilizacijom kiseonika. Studije pokazuju povećanu intersticijalnu mast i relativno smanjenje aerobnih (tip I) skeletnih mišićnih vlakana kod pacijenata sa HFpEF u poređenju sa kontrolama istog godišta, što ukazuje na potencijal za njihovu modifikaciju vežbanjem. [129,133] Druge studije sugerišu da bar neki HFpEF

pacijenti mogu postići centralne i periferne vaskularne benefite (i poboljšaju ventrikularno-vaskularnu vezu-coupling) od fizičkog treninga i wellness terapija. [134, 135] Osim toga, HFpEF je naročito povezan sa komorbiditetima (čak i više od HFrEF), a mnogi komorbiditeti (npr. dijabetes, periferna arterijska bolest, hipertenzija, hronična bubrežna insuficijencija) verovatno mogu imati koristi od fizičkog treninga.

Pandey i sar. [136] izvršili su sistematski pregled 17 kohorti pacijenata sa HFpEF kod kojih su hemodinamski podaci dobijeni invazivno u mirovanju i tokom opterećenja, zajedno sa potrošnjom kiseonika. Autori su prezentovali rezultate iz zbirne analize 910 pacijenata i 476 kontrolnih subjekata. S obzirom na to da studija nije imala pristup pojedinačnim podacima o pacijentu i zbog toga što je bilo varijacija u korišćenim metodama studije, rezultati su iskazani kao standardizovane razlike srednjih vrednosti (SMDs) (poznate i kao Cohena sd). Poremećena tolerancija napora kod pacijenata sa HFpEF bila je povezana prema veličini efekta sa: hronotropnom nekompetentnošću (SMD: 1,9), povišenim PCWP (SMD: 1,8), neadekvatnim povećanjem A-V razlike u kiseoniku (SMD: 1,6) i smanjenom rezervom SV (SMD: 1,3). Svi ovi odnosi su bili umereno jaki. U proseku, pacijenti sa HFpEF imali su vršnu srčanu frekvenciju srca za oko > 20 otkucaja/min nižu od kontrole, viši PCWP (za 9 mmHg) i SV indeks (za 6 ml/m²), kao i nižu potrošnju kiseonika. Na osnovu podataka iz 8 kohorta utvđen je inverzni odnos između funkcionalnog kapaciteta i plućne hipertenzije.

S druge strane, osobe uključene u ovo ispitivanje nisu bile reprezentativne u odnosu na većinu prosečnih pacijenata. Njihova srednja starost je bila samo 61,3 godina, a samo 14% je bilo u AF. Značajno i neobjašnjivo, 51% kontrolnih ispitanika su imali hipertenziju, a 13% je imalo dijabetes; oba stanja su značajni faktori rizika za HFpEF, njihovo prisustvo uticalo je na smanjenje razlike između grupa. Ovi faktori rizika u kontrolnoj grupi mogu objasniti zbog čega istraživači nisu utvrdili postojanje signifikantne veze između godina, BMI ili HTA sa funkcionalnom rezervom. Takođe, uočena je značajna heterogenost među studijama za sve merene varijable. Pacijenti su u 12 studija, tokom izvođenja stres testa bili u uspravnom ili polu-ležećem položaju, a u ležećem u 6 studija. Čini se da hemodinamski odgovori variraju u zavisnosti od položaja, sa povećanim venskim prilivom u ležećem položaju, što povećava verovatnoću da su povišeni end-dijastolni pritisci limitirajući faktor. Rastući je broj dokaza iz brojnih studija (iako ne i iz meta analiza) da ograničena SV rezerva usled poremećanog ventrikulo-arterijskog "coupling" može biti podjednako značajan faktor. To može biti od većeg značaja u ranim fazama HFpEF, dok je poremećena komplijansa sa daljim pomakom end-dijastalnog pritiska-volumen odnosa i povećanjem end-dijastalnog pritiska od većeg

značaja u kasnijim stadijumima kada postoji već i jasno izražena miokardna intersticijalna fibroza. [129]

Trial	Group, n		Intensity	Length of Training Program, wk	Major Conclusions
	Exercise Training	Control			
Smart ²¹	12	13	60%-70% peak VO ₂	16	↑ Peak exercise capacity ↔ QOL
Alves ²⁶	20	22	70%-75% maximal heart rate for 3-5 min (5-7 intervals)	24	↑ Peak metabolic equivalents ↑ Rest LV ejection fraction ↓ Left atrial pressure ↓ LV stiffness
Haykowski ²⁹	22	18	40%-70% heart rate reserve	16	↑ Peak exercise capacity ↑ Peak heart rate
Edelmann ²⁷	44	20	50%-70% maximal heart rate; 60%-85% peak VO ₂ ; 1 repetition max	12	↑ Peak exercise capacity ↑ 6-min walk distance ↑ Self-reported physical function
Kitzman ³⁰	24	22	40%-70% heart rate reserve	16	↑ Peak exercise capacity ↑ 6-min walk distance ↑ Physical QOL
Gary ²⁸	15	13	40%-60% maximal heart rate	12	↑ 6-min walk distance ↑ Physical QOL

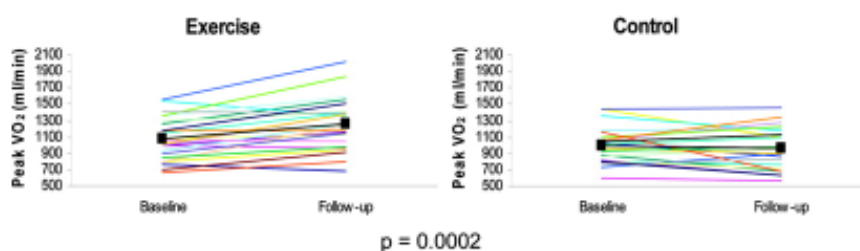
Tabela 8. Šest RCT bavilo se uticajem fizičkog treninga na funkcionalni status pacijenata sa HFpEF. Preuzeto iz: Pandey A, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1): 33–40.

Kao što prikazuje (**Tabela 8**), u drugoj studiji Pandey i sar. koja predstavlja meta analizu 6 randomizovanih kliničkih studija, koje su se bavile uticajem fizičkog treninga na funkcionalni status pacijenata sa HFpEF, pacijenti koji su bili podvrgnuti fizičkom treningu pokazali su poboljšanje funkcionalnog kapaciteta. Kada je meren vršni funkcionalni kapacitet, veličina tog poboljšanja iznosila je oko 10% poboljšanja iznad praga, što predstavlja klinički značajno povećanje. Poboljšanje kvaliteta života (*engl. "quality of life"*- QOL) više se reflektovalo na području fizičkog, nego mentalnog poboljšanja. Nijedna od studija nije pokazala promene biohumoralnih markera. Efekti fizičkog treninga nisu razmatrani u kontekstu stope readmisije u bolnicu ili mortaliteta. [137]

Kitzman i saradnici su 2010. godine objavili randomizovano kontrolisano unicentrično ispitivanje, koje je procenjivalo efekat fizičkog treninga kod starijih osoba sa HFpEF. Kriterijum za uključivanje bili su LFEF \geq 50% i znaci ili simptomi SI. Primarni i sekundarni ishodi odnosili su se na poboljšanje peak VO₂ i za bolest specifičnim pokazateljima poboljšanja kvaliteta života. Učesnici su bili randomizovani tako da izvode vežbe jedan sat, tri puta nedeljno, tokom 16 nedelja, uz telefonske pozive svake dve nedelje tokom trajanja studije, pri čemu su razgovori bili usredsređeni na nove medicinske događaje od prethodnog kontakta i zadržavanja u studiji, uključujući podsetnike i ohrabrenje da održe predstojeća

viđanja/vizite. Ispitivana grupa je imala program vežbi u skladu sa standardnim preporukama. U prve dve nedelje učesnici su vežbali na 40-50% od reserve srčane frekvence (*engl.* “*heart rate reserve*”- *HRR*), dok je trajanje treninga postepeno povećavano. U narednim nedeljama učesnici su vežbali na 60-70% *HRR*, sa postepenim povećanjem dužine treninga. Svaki učesnik u grupi “vežbača”, završio je najmanje 40 sesija. Ukupno je uključeno 53 učesnika, od kojih je 26 bilo deo ispitivane grupe, a 27 je formiralo kontrolnu grupu. Od 53 učesnika, 46 je završilo praćenje - 24 u grupi za vežbanje i 22 u kontrolnoj grupi. Zabeleženo je statistički značajno povećanje *peak VO₂* u ispitivanoj grupi ($13,8 \pm 2,5$ do $16,1 \pm 2,6$ ml/kg/min) u poređenju sa kontrolnom grupom ($12,8 \pm 2,6$ do $12,5 \pm 3,4$, ml/kg/min, $p = 0,0002$). Pored toga, poboljšanje *fizičkog skora kvaliteta života* putem upitnika (*engl.* “*Minnesota Living with Heart Failure Questionary*” - *MLHFQ*) je primećeno u grupi za vežbanje, iako je ukupni rezultat *MLHFQ* bio nepromenjen. [138] (Slika 15)

Individual and mean (■) responses of peak exercise $\dot{V}O_2$ following 16 weeks of supervised exercise training.
Exercise Training in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Randomized, Controlled, Single-Blind Trial

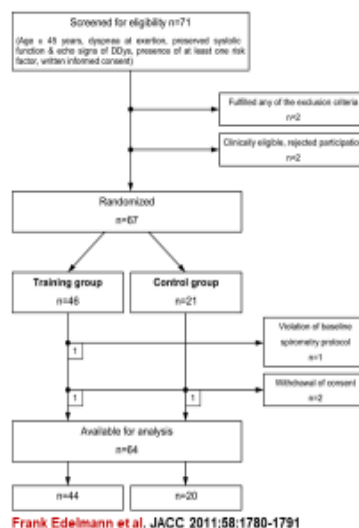


Slika 15. Četiri meseca treninga izdržljivosti povećava *peak VO₂*, ventilatorni anaerobni prag (*VAT*), *6MWT*, kao i skor fizičkog poboljšanja kvaliteta života kod pacijenata sa *HFpEF*. Preuzeto iz: Kitzman DW, et al. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(6): 659-667.

U 2011. godini objavljeni su rezultati pilot studije (Ex-DHF) Edelmana i saradnika. Ovo je bilo prvo multi-centrično randomizovano kontrolisano ispitivanje uticaja fizičkog treninga kod osoba sa *HFpEF*. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili > 45 godina starosti, *LVEF* od $\geq 50\%$, *EHO* dokazana *DDLK*, sinusni ritam, simptomi funkcionalne *NYHA* klase (*engl.* “*New York Heart Assosiation*”) od II do III i najmanje jedan faktor rizika za *KVB*. Prihvatljivi učesnici su bili randomizovani na način 2:1 za vežbanje ili uobičajenu terapiju. Pojedinci koji su bili randomizovani za trening podvrgnuti su 32 nadgledane sesije treninga otpornosti i izdržljivosti. Od prve do četvrte nedelje program je obuhvatao aerobni trening

izdržljivosti (bicikl) dva puta nedeljno s povećanjem u intenzitetu i trajanju. Intenzitet je prilagođen kako bi dosegla ciljna srčana frekvenca od 50-60% peak VO₂. Od 5.-te nedelje učestalost treninga povećana je na tri puta nedeljno, a ciljna srčana frekvenca je odgovarala 70% osnovnog, ulaznog peak VO₂, dok je trening otpornosti dodat na 15 ponavljanja po vežbi, po treningu. Kontrolnoj grupi je naloženo da nastavi sa trenutnim nivoom aktivnosti. Primarni ishod odnosio se na poboljšanje u peak VO₂ nakon tri meseca. Sekundarni ishodi odnosili su se na efekte na srčanu strukturu, dijastolnu funkciju i kvalitet života. U tri centra uključeno je ukupno 64 osobe, sa 44 pojedinca koji su randomizovani u grupu za vežbanje i 20 u uobičajenu grupu. Peak VO₂ je značajno povećan ($16,1 \pm 4,9$ do $18,7 \pm 5,4$ ml/min/kg, $p < 0,001$) u grupi onih koju su vežbali, ali je ostao nepromenjen u kontrolnoj grupi ($16,7 \pm 4,7$ do $16,0 \pm 6,0$ ml/min/kg). Slična poboljšanja uočena su u srčanoj strukturi, dijastolnoj funkciji i kvalitetu života u grupi koja je vežbala. Studija je pokazala kliničku korist, sa poboljšanjem tolerancije napora, poboljšanim indeksima dijastolne funkcije, promenjenim remodelovanjem i poboljšanjem kvaliteta života. Potrebno je dodatno, veće ispitivanje, koje bi obuhvatilo veći broj ispitanika, u cilju dalje potvrde kliničke koristi, bezbednosti i efikasnosti fizičkog treninga na morbiditet i mortalitet pacijenata sa HFpEF. [139] (Slika 16)

Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study.



Slika 16. Dizajn i rezultati Ex-DHF pilot studije. Slika iz: Frank Edelmann et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(17): 1780-1791.

Uzimajući zajedno u obzir ovih nekoliko studija, kao i ranije pomenutu, nedavnu meta analizu 6 randomizovanih studija, fizički trening se nameće kao efektivna nefarmakološka mera poboljšanja funkcionalnog kapaciteta i kvaliteta života, kod klinički stabilnih pacijenata sa HFpEF, *najverovatnije primarno, preko ne-kardijalnih mehanizama, kao što su poboljšanje funkcije periferne arterijske cirkulacije i funkcije skeletne muskulature*. Tradicionalno je program vežbi pacijenata sa HFpEF, u okviru KR, primarno bio fokusiran na vežbe izdržljivosti umerenog intenziteta, ali je dokazano da je on uprkos pozitivnim efektima na sprečavanju negativnog remodelinga i poboljšanju kvaliteta života, udružen sa relativno umerenim poboljšanjem u peak VO₂. Meta analiza 7 malih studija pokazala je da je aerobni intervalni trening visokog intenziteta (HIIT), mnogo efikasniji u poboljšanju peak VO₂, dok su promene u odnosu na LKEF nesigifikantne. Nedavno su, Angadi i sar. pokazali da su pacijenti koji su 4 nedelje imali fizički trening tipa HIIT, značajno poboljšali peak VO₂ u poređenju sa aerobnim kontinuiranim treningom umerenog intenziteta. Iako je, studija bila malog volumena, sugeriše da HIIT može da pruži mnogo jači stimulus za rani adaptivni popravak funkcionalnog kapaciteta kod pacijenata sa HFpEF. [140,141]

U toku je randomizovana, multicentrična studija koja poredi efekte 3 meseca superviziranog treninga umerenog intenziteta prema HIIT protokolu i prema kontrolnoj grupi koja je u “follow up”-u 9 meseci primenom telemedicinskog monitorisanja fizičkog treninga u kućnim uslovima.

Treba imati na umu i snažan uticaj starijeg životnog doba, multiplih komorbiditeta i opšte slabosti na primenu i održavanje fizičkog treninga kod pacijenata sa HFpEF. Napredak će verovatno zahtevati inovativni multidisciplinarni timski pristup u prepoznavanju i važnosti ne-kardijalnih faktora.

2.0 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Upoređivanje efekta programiranih vežbi fizičkim opterećenjem u sklopu sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije i uobičajene fizičke aktivnosti van programa sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije na dijastolnu disfunkciju leve komore kod pacijenata lečenih perkutanom koronarnom intervencijom u okviru akutnog koronarnog sindroma.
2. Ispitivanje uloge i značaja stepena dijastolne disfunkcije leve komore kod pacijenata u programu i van programa kardijalne rehabilitacije na promene funkcionalnog statusa i pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja tokom sprovođenja kompletnog programa sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije kao i 3 meseca nakon njegovog završetka.
3. Ispitivanje značaja prisustva kompletnom (12 nedelja i 36 seansi) ili nekompletnom (manje od 12 nedelja i 36 seansi) programu vežbi fizičkim opterećenjem u odnosu na funkcionalnu sposobnost, dijastolnu disfunkciju leve komore i pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja.
4. Ispitivanje prisustva značajnih korelacija između ehokardiografskih parametara dijastolne disfunkcije leve komore i pojedinih parametara funkcionalne sposobnosti pacijenata dobijenih kardio-pulmonalnim stres-testom.

3.0 RADNE HIPOTEZE

1. Programirane vežbe fizičkim opterećenjem, u okviru programa kardijalne rehabilitacije, značajno utiču na poboljšanje stepena dijastolne disfunkcije leve komore u odnosu na uobičajene fizičke aktivnosti pacijenata van programa kardijalne rehabilitacije.
2. Stepenn dijastolne disfunkcije leve komore značajno utiče na smanjenje funkcionalnog statusa i pojavu većeg broja neželjenih kardijalnih događaja kako kod pacijenata u programu tako i kod pacijenata van programa kardijalne rehabilitacije.
3. Prisustvo kompletnom (12 nedelja i 36 seansi) programu vežbi fizičkim opterećenjem značajno utiče na povećanje funkcionalne sposobnosti, smanjenje dijastolne disfunkcije leve komore i redukciju neželjenih kardiovaskularnih događaja, u odnosu na prisustvo nekompletnom (manje od 12 nedelja i 36 seansi) programu vežbi fizičkim opterećenjem.
4. Postoji značajna korelacija između ehokardiografskih parametara dijastolne disfunkcije leve komore i pojedinih parametara funkcionalne sposobnosti pacijenata dobijenih ulazni i izlaznim CPET stres-testom.

4.0 MATERIJAL I METODE

Istraživanje je izvedeno kao prospektivno, unicentrično, na Klinici za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV), u periodu od oktobra 2015.do septembra 2018. godine. Istraživanje je sprovedeno uz prethodnu saglasnost Komisije za naučno-istraživači rad IKVBV i Etičkog odbora IKVBV, uz poštovanje principa dobre kliničke prakse (*engl. “good clinical practice” – GCP*). Istraživanjem su bili obuhvaćeni pacijenti oba pola, starosti od 18 do 65 godina života, koji su tokom prethodne, indeksne, hospitalizacije zadovoljavali kriterijume za dijagnozu AKS:

- ✓ APNS - anginozne tegobe u mirovanju ili pri minimalnom naporu/novonastala angina, praćene ishemijskim EKG promenama, bez porasta biomarkera lezije kardiomiocita;
- ✓ NSTEMI - akutni bol u grudima ili drugi simptomi koji sugerišu ishemiju miokarda, bez perzistentne ST segmentne elevacije, u prisustvu EKG promena koje obuhvataju: tranzitornu ST-segmentnu elevaciju, perzistentnu ili tranzitornu ST segmentnu depresiju, inverziju T talasa, aplatirane T talase ili pseudo-normalizaciju T talasa i dokaz o miokardnoj leziji sa nekrozom (*engl. “injury”*) definisanoj kao povećanje vrednosti srčanih troponina sa najmanje jednom vrednošću iznad 99.-tog percentila normalnih referentnih vrednosti (*engl. “upper reference limit”- URL*), u kliničkom okruženju koje sugeriše ishemiju miokarda;
- ✓ STEMI –akutni bol u grudima ili drugi simptomi koji sugerišu ishemiju miokarda, perzistentna ST segmentna elevacija (> 20 minuta), u najmanje dva ili više konsektivna odvođa ili novonastali kompletni blok leve grane Hisovog snopa i dokaz o miokardnoj leziji sa nekrozom, definisanoj kao povećanje vrednosti srčanih troponina sa najmanje jednom vrednošću iznad 99.-tog percentila URL, u kliničkom okruženju koje sugeriše ishemije miokarda

Kod pacijenata koji su zadovoljavali jedan od prethodno navedenih kriterijuma dijagnoze AKS, urađena je jedna od sledećih interventnih koronarnih procedura, a u zavisnosti od vrste AKS i optimalne interventne procedure za svakog posebnog pacijenta:

- ✓ primarna perkutana koronarna intervencija (pPCI) kod pacijenata sa STEMI;
- ✓ perkutana koronarna intervencija (PCI) kod pacijenata sa NSTEMI ili APNS;
- ✓ perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) kod pacijenata sa STEMI, APNS ili NSTEMI.

Kod svih navedenih grupa pacijenata je nakon interventne procedure urađen TTE u okviru indeksne hospitalizacije. Pacijenti sa EFLK > 45% i bez značajnih valvularnih i nevalvularnih EHO poremećaja bili su kandidati za učešće u istraživanju. Kod svih pacijenata je tokom indeksne hospitalizacije i pri kraju lečenja od strane kardiološko-kardiohirurškog konzilijuma (KKK) indikovano dalji optimalni medikamentni tretman (OMT). Određivanje OMT znači da kod pacijenata u daljem toku lečenja nije bilo potrebe za nekom dodatnom revaskularizacionom (hirurškom ili ne-hirurškom) procedurom. U toku indeksne hospitalizacije i tokom boravka u IKVBV, od strane medicinskog osoblja Odeljenja za ambulantnu sveobuhvatnu kardijalnu rehabilitaciju (ASKR) sa pacijentima je obavljen razgovor u smislu predočavanja potrebe za njihovim učešćem u istraživanju, a samim tim i učešće u programu ASKR koja se rutinski obavlja u prostorijama Klinike za kardiologiju IKVBV. U program ASKR nisu pozivani pacijenti kod kojih su postojali sledeći isključujući faktori:

- ✓ EFLK < 45%;
- ✓ pacijenti sa komorbiditetima koji bi onemogućavali učešće u programu (muskulo-skeletne bolesti);
- ✓ hronična obstruktivna bolest pluća (HOBP) izraženog tipa;
- ✓ mesto stanovanja > 50 km od IKVBV;
- ✓ nemotivisani da dolaze redovno na program ASKR.

Svi pacijenti koji su pozvani i uključeni u program ASKR su bili iz regiona Fonda "Južna Bačka", s obzirom na to da je bilo potrebno da dolaze najmanje tri puta nedeljno na program ASKR i da je za osiguranike iz udaljenijih Fondova to bilo praktično neizvodljivo zbog distance i materijalnih troškova putovanja. Pacijenti koji su bili uključeni u program ASKR su sačinjavali **osnovnu** grupu pacijenata. Oni pacijenti koji nisu zadovoljavali napred navedene kriterijume ili su se izjasnili da nisu motivisani da redovno dolaze na program ASKR iz drugih razloga, takođe su uključeni u ispitivanje i predstavljali su **kontrolnu** grupu ispitanika.

Nakon 4 nedelje od dana otpusta sa indeksne hospitalizacije zbog NSTEMI ili APNS, odnosno nakon 6 nedelja od dana otpusta sa indeksne hospitalizacije zbog STEMI, svi ispitivani pacijenti su u dogovorenom terminu dolazili na pregled. Pregledi su obavljani po istom principu i kod onih pacijenata za koje se znalo da imaju ulazne kriterijume za učešće u program ASKR i da će sačinjavati osnovnu grupu, kao i kod druge grupe pacijenata za koje se znalo da će predstavljati kontrolnu grupu ispitanika.

Svi ispitanici su nakon dolaska u prostorije Odeljenja za ASKR, a pre uključenja u istraživanje, potpisivali informisanu saglasnost za dobrovoljno učešće u njemu. Kod ispitanika su nakon toga bile urađene sledeće dijagnostičke metode:

4.1 EVALUACIJA KLINIČKOG STATUSA

- ✓ Anamnestički podaci: faktori rizika KV bolesti; ranije bolesti i operacije; alergije na medikamente; aktuelna medikamentna terapija; pušaki staž; konzumiranje alkoholnih pića.
- ✓ Fizikalni pregled: objektivni klinički status, telesna visina (TV) u cm;, telesna masa (TM) u kg; index telesne mase (BMI) u kg/m²; srčana frekvenca (SF) - udara/min; arterijski krvni pritisak (TA) u mmHg; vrednosti lipidnog statusa (THOL; HDL; LDL; TGL) u mmol/L

4.2 ELEKTROKARDIOGRAM U MIROVANJU

- ✓ Procena prisustva nekroze (ožiljak) miokarda; lezija ili ishemija miokarda u mirovanju; poremećaji ritma i provođenja; QTc vreme.

4.3 TRANSTORAKALNI EHOKARDIOGRAFSKI PREGLED

Kod svih pacijenata je prilikom prvog dolaska na program ASKR rađen transtorakalni ehokardiografski pregled (TTE). Pregledi su izvođeni na ultrazvučnom aparatu marki „Ultrasound Vivid 7” i “Ultrasound Vivid 9”, kompanije “General Electrics Co”, sektorskom sondom M5S 1-5MHz. TTE merenja izvođena su u ležećem položaju, levog lateralnog dekubitusa, prema važećim standardima i smernicama “Američkog ehokardiografskog udruženja” (ASE).

Prilikom pregleda korišćene su sledeće TTE tehnike:

- ✓ dvodimenzionalna ehokardiografija (2D);
- ✓ kolor Doppler;
- ✓ pulsna (PW) i kontinuirana (CW) spektralna Doppler analiza;
- ✓ tkivni Doppler (TDI).

TTE pregledom korišćeni su standardni pristupi:

- ✓ uzdužni parasternalni;
- ✓ poprečni parasternalni na nivou papilarnih mišića;
- ✓ apikalni četvoro-šupljinski (4 CH);

- ✓ apikalni dvo-šupljinski (2 CH).

Navedenim TTE pristupima mereni su sledeći ehokardiografski parametri:

- ✓ dijametar LP (LA);
- ✓ end-sistolni volumen LP (LAVs);
- ✓ end-dijastolni dijametar LK (LVDd)
- ✓ end-sistolni dijametar LK (LVDs)
- ✓ debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSd);
- ✓ debljina zadnjeg zida LK u dijastoli (PLWd).

Procena sistolne funkcije leve komore

- vršena je na osnovu merenja EFLK iz 2D apikalnog pristupa, modifikovanom “biplane metodom po Simpsonu”.

Procena DFLK određivana je na sledeći način:

1. PW Doppler-om (analiza mitralnog utoka)

Analiza mitralnog utoka izvođena je optimalnim pristupom iz apikalnog 4 CH pristupa, sa volumnim uzorkom dužine 2-3mm, postavljenim između vrhova otvorenih mitralnih kuspisa u dijastoli, na mestu najbržeg protoka i paralelno sa mlazom utoka. U prikazanom spektrogramu mitralnog utoka određivana je:

- ✓ brzina “E” talasa (*engl. “early diastolic mitral inflow peak velocity”*);
- ✓ brzina “A” talasa (*engl. “late diastolic mitral inflow peak velocity”*);
- ✓ “E/A” odnos;
- ✓ deceleraciono vreme mitralnog “E” talasa (DT);
- ✓ izovolumetrijsko relaksaciono vreme (IVRT).

Na osnovu nalaza spektrograma mitralnog utoka, DDLK je klasifikovana kao:

- ✓ DDLK I stepena (poremećena relaksacija): $E/A < 0,8$; $E \leq 0,5$ m/s; $DT > 220$ ms;
- ✓ DDLK II stepena (pseudonormalizacija): E/A od 0,8-1,5; $E > 0,5$ m/s; DT 160-200 ms;
- ✓ DDLK III stepena (restrikcija punjenja): $E/A \geq 2$; $DT < 160$ ms

2. Tkivnim Doppler-om mitralnog prstena

Tkivni Doppler mitralnog anulusa izvođen je iz apikalnog 4CH pristupa sa volumnim uzorkom dužine 5-10 mm, pozicioniranim septalno i lateralno, pri čemu je određivana brzina pokretanja mitralnog anulusa i sledeći parametri:

- ✓ brzina ranog pokreta mitralnog prstena septalno “e’s” (m/s);
- ✓ brzina ranog pokreta mitralnog prstena lateralno “e’l” (m/s);
- ✓ odnos brzina ranog transmitralnog utoka i ranog pokreta mitralnog prstena – septalno, lateralno i kao srednja vrednost $-E/e's$, $E/e'l$ i $E/E'av$.

Na osnovu dobijenih vrednosti nalaza spektrograma mitralnog utoka PW Doppler-om i TDI merenja brzina mitralnog anulusa, procena pritisaka punjenja (*engl. “left atrial pressure” - LAP*), kod pacijenata sa očuvanom EFLK klasifikovana je kao:

- ✓ DDLK I stepena (poremećena relaksacija): $e's < 0,08$ m/s; $e'l < 0,10$ m/s; $E/e'av < 8$; LAVs/BSA < 34 ml/m²; RVSP < 30 mmHg – normalni LAP
- ✓ DDLK II stepena (pseudonormalizacija): $e's < 0,08$ m/s; $E/e' 9-12$; LAVs/BSA > 34 ml/m²; RVSP > 35 mmHg – povišeni LAP;
- ✓ $E/e's \geq 15$; $E/e'l > 12$; $E/e'av > 13$ – povišeni LAP.

Na osnovu navedenih kriterijuma svi ispitivani pacijenti su svrstani u jednu od sledeće četiri grupe:

1. *Pacijenti sa očuvanom DFLK (bez DDLK): $E/A > 1$; $DT \leq 220$ ms;*
2. *Pacijenti sa blagom DDLK po tipu usporene relaksacije (I stepen): mitralni E/A odnos $< 0,8$; $DT > 220$ ms; $IVRT \geq 100$ ms; anularni $e' < 0,08$ m/s; i E/e' odnos < 8 . Blaga DDLK predstavlja redukovanu dijastolnu rezervu koja se može demaskirati putem dijastolnog stres testa.*
3. *Pacijenti sa umerenom DDLK po tipu pseudonormalizacije (II stepen): mitralni E/A odnos je od 0,8 do 1,5 (pseudonormalan) i smanjuje se za 50% i više tokom Valsalva manevra; srednji E/e' odnos je od 9 do 12; $e' < 0,08$ m/s. Umerena DDLK predstavlja oštećenu miokardnu relaksaciju sa blagim do umerenim porastom pritiska punjenja leve komore.*
4. *Pacijenti sa teškom DDLK po tipu restrikcije punjenja (III stepen): postoji restriktivno punjenje leve komore sa E/A odnosom > 2 ; $DT < 160$ ms; $IVRT \leq 60$ ms; srednjim E/e' odnosom > 13 .*

Pacijenti kod kojih je dijagnostikovao neki oblik prisustva DDLK uključivani su u istraživanje i u odnosu na podatak da li će prisustvovati programu ASKR ili ne, podeljeni su u dve grupe ispitanika: osnovna i kontrolna. Isti, svi gore navedeni TTE parametri određivani su kao ponovljeni (kontrolni) nakon 12 nedelja (3 meseca) od početka istraživanja, kod svih ispitivanih pacijenata i osnovne (bez obzira da li su pacijenti uradili pun ili samo delimičan program VFO) i kontrolne grupe.

4.4 SPIROERGOMETRIJSKI TEST

Procena FS kod svih pacijenata koji su ušli u istraživanje (osnovna i kontrolna grupa), vršena je putem metode CPET. CPET je izvođen u sali za ergospirometrijsko testiranje u IKVBV. Pacijenti su pre predviđenog CPET potpisivali saglasnost za njegovo izvođenje.

Putem CPET vršeno je određivanje:

- ✓ frakcije O₂ i CO₂ u izdahnutom vazduhu;
- ✓ volumen izdahnutog vazduha ili protok vazduha - minutna ventilacija (VE).

Uzorci izdahnutog vazduha analizirani su svakih 15 sekundi i izražavani u tabelarnom ili grafičkom formatu. "Simptomima-ograničen" ili "submaksimalni stres test" po modifikovanom "Bruce" protokolu uz prethodno postavljanje maske na lice ispitanika i uzimanje uzoraka gasova u izdahnutom vazduhu, izvođen je kod svih pacijenata kod kojih nije bilo kontraindikacija za njegovo obavljanje, na početku i na kraju programa SKR (nakon 12 nedelja).

Sam CPET izvođen je tako da je prvo rađena spirometrija u mirovanju, čime je proveravana plućna funkcija ispitanika i eventualno isključivani iz istraživanja oni pacijenti kod kojih je bila značajno oštećena plućna funkcija (FEV1/FVC odnos < 60% predviđenog).

Test je izvođen na pokretnoj traci "treadmilu" (SCHILLER CARDIOVIT CS 200) pri čemu su metabolički parametri (utrošnja O₂, produkcija CO₂) i SF mereni svakog minuta. Svaka 2 minuta merena je TA sfingomanometrom automatski ili manuelno, a potom u oporavku na svaka 3 minuta. SF i EKG monitorisani su kontinuirano tokom izvođenja procedure CPET. Intenzitet napora na ulaznom CPET (radno opterećenje je izražavano u Watts - W) povećavan je "stepenastim" opterećenjem po modifikovanom "Bruce" protokolu (početno opterećenje 25W uz povećanje od 25 W na svaka 3 minuta) do momenta pojave simptoma („simptomima ograničen“) ili do dostizanja kriterijuma maksimalnosti testa:

- ✓ nemogućnost VO₂ ili SF da se povećavaju sa daljim povećanjem radnog napora (tzv. dostizanje platoa VO₂, što znači da se VO₂ ne menja za više od 1,5 ml/kg/min ili se pak dostignuti VO₂ i pored povećanja napora održava tokom 60 s);
- ✓ vršni RER (VCO₂/VO₂) > 1,1 – 1,15;
- ✓ podatak od strane pacijenta da ima osećaj zamora > 16 (od 20) po Borgovoj skali.
- ✓ onda kada je RER postao konstantan (*engl.* "steady state").

Kriterijumi za raniji prekid CPET bili su:

- ✓ zahtev pacijenta da ne može dalje;
- ✓ izraženiji nedostatak vazduha;
- ✓ retrosternalni bol u grudima;
- ✓ zamor mišića (neutreniranost);
- ✓ bol u nogama;
- ✓ bledilo ili preznojavanje hladnim znojem;
- ✓ vrtoglavica;
- ✓ nesvestica;
- ✓ novonastale EKG promene: atrijalna fibrilacija (AF), učestale VES sa više od 10/min, ventrikularna tahikardija (VT), horizontalna ili spornishodna denivelacija ST segmenta od 1 ili više mm u najmanje dva susedna odvoda;
- ✓ pad sistolnog TA za > 20 mmHg;
- ✓ hipertenzivna reakcija sa TA $> 220/110$ mmHg;
- ✓ inotropna inkompetencija tj. odsustvo porasta sistolnog TA sa porastom intenziteta testa.

Tokom CPET mereni su sledeći parametri:

1. **Vršna potrošnja kiseonika (peak VO_2 u ml/kg/min)** – predstavlja najreproducibilniji indeks kardiorespiratornog fitnesa ili aerobnih sposobnosti. Određivana je kao najviša prosečna vrednost utrošnje O_2 tokom 30 sekundi poslednje faze testa. Kao relevantna vrednost uzimana je kriva potrošnje koja pokazuje “plato” pri maksimalnom opterećenju. Dobijena vrednost peak VO_2 u ml/kg/min, izražavana je i kao procentualna vrednost u odnosu na očekivanu prema polu, godinama života, TV i TM (predviđeno iz nomograma). Postignuta vršna VO_2 smatrala se sniženom ukoliko su dobijene vrednosti bile $< 85\%$ od predviđenih vrednosti peak VO_2 za datu osobu.
2. **Potrošnja kiseonika na anaerobnom pragu VO_2 na AT (VAT u ml/kg/min)** – gornja granica opterećenja koja se može izdržati u dužem vremenskom periodu; pod uticajem genetske predispozicije i aerobnog treninga (utreniranosti osobe); patološkim su smatrane vrednosti $\leq 50-65\%$ peak VO_2 . Generalno se prepoznaje metaboličkim porastom VCO_2 i VE u odnosu na VO_2 . Obično se AT1 javlja između 47- 64 % predviđene VO_{2max} neutreniranih zdravih osoba i raste sa utreniranošću.

Postoje tri načina detektovanja VO_2 na prvom ventilatornom pragu:

- ✓ *V-slope metoda* - tačka pri kojoj postepeni porast VCO_2 postaje strmiji, veći, u poređenju sa VO_2 , zbog dodatne produkcije CO_2 u procesu puferovanja laktata preko HCO_3^- ;
- ✓ *End-tidal CO_2 ($PETCO_2$) prema end-tidal O_2 ($PETO_2$) metoda* - tačka divergencije krivih ovih varijabli, pri kojoj $PETO_2$ progresivno raste, a $PETCO_2$ diskretno pada;
- ✓ *Minutna ventilacija VE/VO_2 prema VE/VCO_2* - odnos navedenih parametara se menja u smislu porasta, odnosno predstavlja tačku u kojoj VE/VO_2 pokazuje kontinuirani porast (više raste VE , nego VO_2), dok VE/VCO_2 pokazuje stabilnu kinetiku. Početni odnos većeg porsata VO_2 u odnosu na VE i VCO_2 , sa početkom opterećenja i vrednostima $RER < 0,85$, menja se tokom daljeg napora u paralelni rast VO_2 , VE i VCO_2 ($RER 0,85 - 1,0$), da bi na velikom opterećenju VO_2 postao manji u odnosu na VE i VCO_2 , što uslovljava dalji porast RER na 1 i više.

U momentu pojave prvog ventilatornog praga VE/VCO_2 se ne menja, dok se odnos VE/VO_2 smanjuje, tako da je taj odnos veći od jedan. U tom momentu je dostignut $AT1$ i tada je određivana vrednost VO_2 .

3. **Koeficijent respiratorne razmene gasova (RER)** – kao trenutno najbolji neinvazivni pokazatelj ostvarenog napora; predstavlja odnos VCO_2/VO_2 (u period 10-60 sec). U odnosu na vrednosti dostignutog RER , ostvareni napor je razmatran kao:
 - ✓ Slab napor - vrednosti $RER < 1,0$;
 - ✓ Umeren napor – vrednosti $RER 1,0 - 1,1$;
 - ✓ Dobar napor – vrednosti $RER 1,1 - 1,2$;
 - ✓ Izrazit napor – vrednosti RER preko 1,2.
4. **Kiseonični puls (O_2 pulse, ml O_2 /otkucaju)** - količina O_2 koja se dopremi tkivima u svakom otkucaju srca i zavisi od udarnog volumena i arteriovenske razlike u kiseoniku; predstavlja odnos VO_2 (mL O_2 /min) i SF (otk/min). U većoj je zavisnosti od funkcije LK nego peak VO_2 . Pokazatelj je udarnog volumena tokom CPET i pokazatelj miokardne ishemije (disfunkcije LK). Pokazuje kontinuirani linearni porast sa platoom tek na maksimalnom opterećenju. Patološkom vrednošću smatrana je vrednost $< 85\%$.

5. **Ventilatorna efikasnost: nagib krive odnosa ventilacije i proizvodnje ugljen dioksida (VE/VCO₂ slope)** - grafički predstavljen odnos VE i VCO₂ na "x" i "y" osi je linearan i nagib ove krive pokazuje ventilatornu efikasnost za vreme napora, kao količinu ventilacije koja je neophodna za eliminisanje 1 l CO₂ prema modifikovanoj alveolarnoj jednačini. Za vreme opterećenja VE i VCO₂ su u linearnom odnosu dok ne dođe do neproporcionalnog porasta VE u odnosu na porast VCO₂ (tačka respiratorne kompenzacije, ventilatorni anaerobni prag). Kao normalne vrednosti nagiba VE/VCO₂ krive uzimane su vrednosti < 30, sa opadanjem nagiba na početku testa zbog početnog skoka ventilacije i smanjenja odnosa VD/VT (odnos ventilacije fiziološkog "mrtvog prostora" i "tidal" volumena). Ovaj parametar je pod uticajem godina i raste sa starenjem, a povišen je u patološkim stanjima.

4.5 PROGRAM AMBULANTNE SVEOBUHVAATNE KARDIJALNE REHABILITACIJE

Izvođen je kao van-hospitalni (*engl. "outpatient"*) oblik II faze kardijalne rehabilitacije bazirane na vežbama fizičkim opterećenjem (VFO) na trenažnom biciklu marke „Schuller“ kod pacijenata koji su mogli da dolaze redovno tokom 12 nedelja i pri tome urade predviđenih 36 VFO. Pacijenti koju su sačinjavali kontrolnu grupu nisu iz poznatih razloga uključivani u program ASKR. Pored VFO u cilju podizanja FS pacijenata uključenih u program (osnovna grupa), određeni deo vremena je navedenim pacijentima posvećen u cilju edukacije o regulisanju FRKVB u sklopu mera sekundarne prevencije KVB. Posebno se pažnja svodila na mere prestanka pušenja, smanjivanja TT i BMI, regulisanje lipidnog statusa, regulisanje glikemije u krvi kod pacijenata sa DM i regulisanje vrednosti TA. Klinički psiholog je obavljao konsultativna ispitivanja u smislu procene psihološkog statusa i eventualno potrebe za različitim oblicima psihološkog savetovanja i terapije.

Intenzitet VFO određivan je kod osnovne (ispitivane) grupe na osnovu ulaznih parametara dobijenih CPET: za trenažni bicikl propisivano je ono opterećenje (W) koje je odgovaralo opterećenju na kome se dostizalo od 60% - 80% peak VO₂ tokom ulaznog CPET. Tačan procenat programiranog opterećenja (od 60% do 80% peak VO₂) na trenažnom biciklu tokom budućih VFO zavisio je od nekoliko faktora: prethodne utreniranosti pacijenta, starosti, pola, drugih komorbiditeta i EFLK. Kada bi se na taj način odredio procenat sledstvenog

opterećenja (npr. 70% peak VO_2), iz štampanog CPET izveštaja bi se videlo kolika je bila SF na tom procentu opterećenja i ta SF bi bila ciljna (optimalna) za pacijenta tokom sledećih dolazaka na VFO u sklopu programa ASKR. Program VFO izvođen je u trajanju od 30 minuta po jednoj sesiji, a svaka sesija VFO se sastojala iz tri faze:

- ✓ faza zagrevanja u trajanju od 5 minuta, u formi praznog pedalinga na trenažnom biciklu, brzinom od 60 obrtaja u minutu (60 rpm), pri čemu je SF tokom ove faze dostizala 30-40% ciljne SF;
- ✓ kontinuirana aerobna faza, u formi aerobnog treninga, na trenažnom biciklu u trajanju od 20 minuta sa ciljnom (optimalnom) SF određenom na osnovu ulaznog CPET;
- ✓ faza oporavka u trajanju od 5 minuta sa radnim opterećenjem od 15-20 W, do dostizanja SF mirovanja.

Tokom svake trening sesije kontinuirano je monitorisana propisana optimalna SF, subjektivno i objektivno stanje pacijenta, EKG (odvod II) telemetrijski, kao i TA pre početka treninga, sredinom treninga i tokom perioda oporavka (automatski ili ručno). Tokom perioda ASKR bilo je veoma važno pratiti i odgovor SF na dato opterećenje. Kod onih pacijenata kod kojih je vremenom došlo do pada SF na zadato opterećenje (iskazatelj poboljšanja FS pacijenta nakon ASKR), podizano je radno opterećenje sa ciljem da se uvek dostigne optimalna SF određena tokom prvog (ulaznog) CPET.

Grupi pacijenata koja nije živela u blizini IKVBV i koja nije bila u mogućnosti da dolazi redovno na program ASKR je nakon uradjenih ulaznih testova (TTE i CPET) bio predočavan njihov FS i zaštitna ponašanja u smislu mera prevencije KVB kojih je trebalo da se pridržavaju naredna 3 meseca. Njima je bilo pušteno na volju da određuju stepen VFO po sopstvenom nahođenju, uz opšte napomene koje vrste fizičke aktivnosti treba da izbegavaju.

Nakon 3 meseca od početnih ispitivanja i osnovna (grupa koja je aktivno učetovala u programu ASKR) i kontrolna (grupa koja nije dolazila na program ASKR nego je po svom nahođenju obavljala program fizičke aktivnosti) su bile podvrgnute ponovljenom (izlaznom) TTE i CPET pregledu, u cilju komparacije rezultata u okviru sopstvene grupe u odnosu na početne vrednosti, ali i u cilju komparacije finalnih rezultata između ispitivanih grupa pacijenata.

4.6 STATISTIČKE METODE

Statistička obrada podataka urađena je pomoću softverskog paketa za statistiku (SPSS). Za poređenje srednjih vrednosti varijabli dve populacije korišćen je "t test" za nezavisne uzorke i Mann-Whitney test, a za poređenje srednjih vrednosti varijabli više populacija korišćeni su analiza varijansi i Kruskal-Wallis test.

Povezanost kategorijskih varijabli ispitivana je pomoću "Hi-kvadrat" testa za tabele kontigencije i pomoću Fisherovog testa.

Povezanost numeričkih varijabli ispitivana je pomoću Pearsonovog i Spearmanovog koeficijenta korelacije.

Određivanje uticaja ispitivanih varijabli na poboljšanje stepena dijasolne disfunkcije vršeno je pomoću univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije.

U disertaciji su korišćene mere deskriptivne statistike: aritmetička sredina, standardna devijacija, frekvence i procenti. Rezultati su smatrani statistički značajnim za vrednosti ($p < 0,05$).

5.0 REZULTATI

5.1 KARAKTERISTIKE STUDIJSKE POPULACIJE

Istraživanjem je bilo obuhvaćeno ukupno 85 ispitanika, oba pola, starosti od 18-65 godina života, koji su bili uključivani u istraživanje, prema postavljenim uključujućim i bez prisutnih isključujućih kriterijuma za učešće u njemu. U osnovnoj grupi bilo je 56 ispitanika (65,9%), a u kontrolnoj 29 (34,1%) ispitanika. U odnosu na polnu strukturu bilo je 12 (14,1%) žena i 73 (85,9%) muškaraca.

5.1.1 Faktori rizika kardiovaskularnih bolesti

Kod svih ispitivanih pacijenata u odnosu na **prisustvo FRKVB** dobijeni su na početku istraživanja sledeći rezultati (**tabela 9 i grafikon 1**):

- ✓ 21 ispitanik (24,7%) je imao DM, dok 64 ispitanika (75,3%) nije imalo DM;
- ✓ neki od oblika dislipidemije (hiperlipoproteinemije) imalo je 47 ispitanika (55,3%), dok je 38 (44,7%) bilo bez poremećaja metabolizma lipida;
- ✓ HTA definisanu kao vrednosti TA > 140/90 mmHg, imalo je 59 ispitanika (69,4%), dok je 26 ispitanika (30,6%) bilo bez HTA;
- ✓ od ukupnog broja ispitanika 64 (75,3%) su bili pušači, a 21 (24,7%) nepušači;
- ✓ gojzanih ispitanika bilo je 64 (75,3%), dok je 21 ispitanik (24,7%) imao normalne vrednosti BMI.

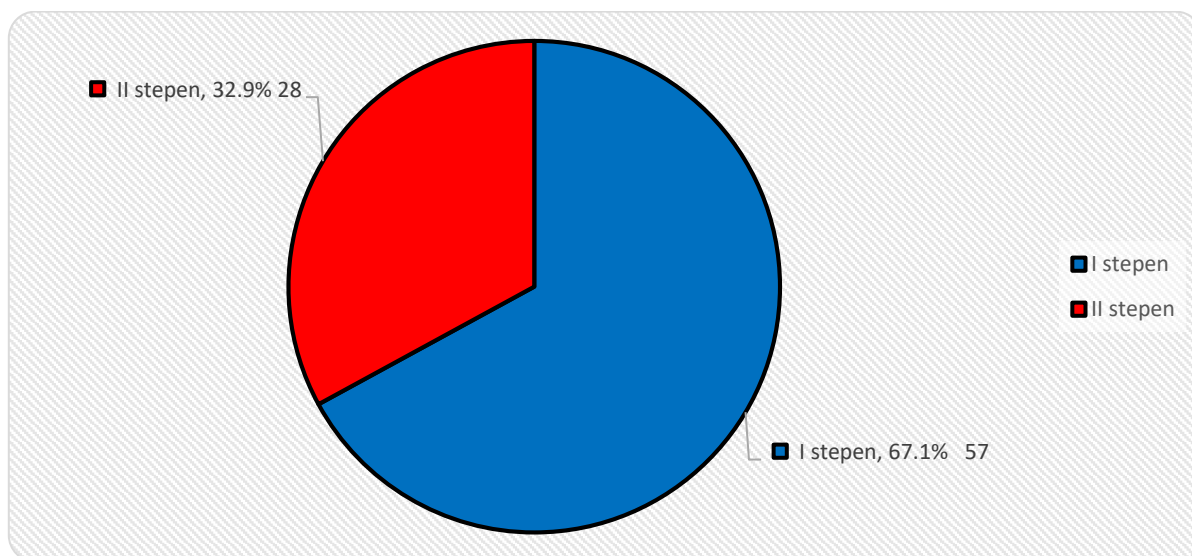
5.1.2 Prisustvo dijastolne disfunkcije leve komore

U odnosu na ehokardiografske parametre dijastolne disfunkcije leve komore, na početku istraživanja bilo je 57 ispitanika obe grupe (67,1%) sa prvim stepenom DDLK i 28 ispitanika obe grupe (32,9%) sa drugim stepenom DDLK. Nijedan ispitanik nije imao III stepen DDLK.

Varijabla	Kategorija	N (%)
Grupa	Kontrolna	29 (34,1%)
	Osnovna	56 (65,9%)
Pol	Muški	73 (85,9%)
	Ženski	12 (14,1%)
DM	Ne	64 (75,3%)
	Da	21 (24,7%)
HTA	Ne	26(30,6%)
	Da	59(69,4%)
Pušač	Ne	21(24,7%)
	Da	64 (75,3%)
Gojaznost	Ne	21(24,7%)
	Da	64 (75,3%)
HLP	Ne	38 (44,7%)
	Da	47 (55,3%)
Stepen DD	I stepen	57 (67,1%)
	II stepen	28 (32,9%)
	III stepen	0 (0%)

Tabela 9. Prikaz učestalosti glavnih FRKVB i stepena dijastolne disfunkcije leve komore u obe grupe ispitanika (osnovna i kontrolna) na početku istraživanja.

Legenda: DM - diabetes mellitus; HTA - arterijska hipertenzija; HLP - hiperlipoproteinemija; DDLK - dijastolna disfunkcija leve komore



Grafikon 1. Grafički prikaz učestalosti stepena dijastolne disfunkcije leve komore, na početku istraživanja, u obe ispitivane grupe: I stepen DDLK označen plavom bojom (67,1% ispitanika), II stepen DDLK označen crvenom bojom (32,9% ispitanika).

U **tabeli 10** prikazana je učestalost glavnih FRKVB po grupama, koja pokazuje da navedeni FRKVB nisu bili statistički značajno različiti između ispitivanih grupa na početku istraživanja.

Varijabla	Kontrolna grupa (N=29)		Osnovna grupa (N=56)		Statistička značajnost razlike (p)
	Prisutan	Odsutan	Prisutan	Odsutan	
DM	7 (24,1%)	22 (75,9%)	14 (25,0%)	42 (75,0%)	1,000
HLP	12(41,4%)	17 (58,6%)	35 (62,5%)	21 (37,5%)	0,104
HTA	20 (69,0%)	9 (31,0%)	39 (69,6%)	17 (30,4%)	1,000
Pušenje	22 (75,9%)	7 (24,1%)	42 (75,0%)	14 (25,0%)	1,000
Gojaznost	22 (75,9%)	7 (24,1%)	42 (75,0%)	14 (25,0%)	1,000

Tabela 10. Prikaz učestalosti glavnih FRKVB, na početku istraživanja, po grupama. Legenda: DM – diabetes mellitus; HTA - arterijska hipertenzija; HLP - hiperlipoproteinemija

U **tabeli 11** prikazane su srednje vrednosti godina života i glavnih (detaljnije analiziranih) FRKVB na početku istraživanja, po ispitivanim grupama, koje pokazuju da su se kontrolna i osnovna grupa razlikovale statistički značajnije samo po godinama starosti ($p = 0,018$) i vrednostima LDL holesterola ($p = 0,026$). Bitno je napomenuti da je osnovna grupa prosečno čak imala više godina života (starija) od kontrolne, te da je i vrednost LDL holesteroske frakcije bila viša u osnovnoj u odnosu na kontrolnu grupu.

Parametar	Kontrolna grupa	Osnovna grupa	p vrednost
	Srednja vrednost \pm SD	Srednja vrednost \pm SD	
Godine	53,24 \pm 8,74	57,55 \pm 7,33	0,018
ŠUK	6,05 \pm 1,95	6,39 \pm 1,99	0,457
T-HOL	6,03 \pm 1,20	6,52 \pm 1,31	0,111
LDL	3,46 \pm 1,08	3,97 \pm 0,95	0,026
HDL	1,37 \pm 0,30	1,33 \pm 0,39	0,638
TGL	2,25 \pm 1,21	1,23 \pm 1,60	0,938
STA	152,24 \pm 21,40	147,41 \pm 21,41	0,302
DTA	91,03 \pm 11,91	86,25 \pm 9,01	0,064
BMI	28,21 \pm 3,92	28,50 \pm 3,74	0,736

Tabela 11. Prikaz srednjih vrednosti godina života i glavnih FRKVB, na početku istraživanja, po ispitivanim grupama

Legenda: ŠUK - vrednosti šećera u krvi (mmol/l); T-HOL - vrednosti ukupnog holesterola (mmol/l); LDL - vrednosti LDL holesterola (mmol/l); HDL - vrednosti HDL holesterola (mmol/l); TGL - vrednosti triglicerida u krvi (mmol/l); STA - sistolni krvni pritisak (mmHg); DTA - dijastolni krvni pritisak (mmHg); BMI - indeks telesne mase (kg/m^2).

U **tabeli 12** prikazane su srednje vrednosti ranije navedenih parametara FRKVB za obe grupe ispitanika, pre i nakon završetka istraživanja. Može se uočiti da su u kontrolnoj grupi sve promene ispitivanih parametara (razlike između srednjih vrednosti na početku i na kraju istraživanja) bile statistički značajne, izuzev za vrednosti ŠUK i BMI. Kada je u pitanju osnovna grupa sve promene (razlike između srednjih vrednosti ispitivanih parametara na početku i na kraju istraživanja, odnosno pre i nakon programa ASKR) su bile statistički značajne!

Parametar	Kontrolna grupa		p	Osnovna grupa		
	Ulaz	Izlaz		Pre SKR	Nakon SKR	p
	Srednja vrednost ±SD	Srednja vrednost ±SD		Srednja vrednost ±SD	Srednja vrednost ±SD	
ŠUK	6,05 ± 1,95	5,60 ± 0,90	0,090	6,39 ± 1,99	5,49 ± 0,65	0,0005
T- HOL	6,03 ± 1,37	4,64 ± 1,20	0,0005	6,52 ± 1,31	4,63 ± 0,93	0,0005
LDL	3,46 ± 1,08	2,43 ± 0,80	0,0005	3,97 ± 0,95	2,39 ± 0,67	0,0005
HDL	1,37 ± 0,30	1,62 ± 0,33	0,0005	1,33 ± 0,39	1,67 ± 0,33	0,0005
TGL	2,25 ± 1,21	1,71 ± 0,70	0,0005	2,23 ± 1,60	1,53 ± 0,58	0,0005
STA	152,24±21,40	125,69±15,74	0,0005	147,41 ±19,77	122,41±12,17	0,0005
DTA	91,03 ± 11,91	78,10 ± 11,91	0,0005	86,25 ± 9,01	76,07 ± 15,51	0,0005
BMI	28,21 ± 3,92	28,12 ± 4,06	0,788	28,50 ± 3,74	27,68 ± 3,90	0,0005

Tabela 12. Prikaz srednjih vrednosti glavnih FRKVB pre i nakon završetka istraživanja, za obe grupe, sa određivanjem statističke značajnosti razlike po parametrima za obe grupe ispitanika. Legenda: ŠUK – vrednosti šećera u krvi (mmol/l); T-HOL – vrednosti ukupnog holesterola (mmol/l); LDL – vrednosti LDL holesterola (mmol/l); HDL – vrednosti HDL holesterola (mmol/l); TGL – vrednosti triglicerida u krvi (mmol/l); STA- sistolni krvni pritisak (mmHg); DTA – dijastolni krvni pritisak (mmHg); BMI – indeks telene mase (kg/m²).

Nadalje je ispitivano da li su promene ovih parametara (FRKVB) pre i nakon završetka istraživanja, bile iste u kontrolnoj i osnovnoj grupi, odnosno da li je došlo do statistički značajnih promena po pojedinačnom parametru između kontrolne i osnovne grupe na kraju istraživanja, što je prikazano u **tabeli 13**.

Parametar	Kontrolna grupa	Osnovna grupa	p vrednost
	Srednja vrednost promene \pm SD	Srednja vrednost promene \pm SD	
ŠUK	0,40 \pm 1,37	0,90 \pm 1,60	0,161
T-HOL	1,39 \pm 1,21	1,89 \pm 1,07	0,051
LDL	1,02 \pm 0,72	1,59 \pm 0,70	0,001
HDL	-0,26 \pm 0,24	-0,33 \pm 0,22	0,108
TGL	0,54 \pm 0,77	0,69 \pm 1,14	0,551
STA	26,55 \pm 15,99	25,00 \pm 15,08	0,619
DTA	12,93 \pm 8,51	10,18 \pm 16,45	0,454
BMI	0,09 \pm 1,84	0,81 \pm 1,25	0,017

Tabela 13. Prikaz srednjih vrednosti promena za glavne faktore rizika kardiovaskularnih bolesti (FRKVB) pre i nakon završetka istraživanja..

Legenda: ŠUK – vrednosti šećera u krvi (mmol/l); T-HOL – vrednosti ukupnog holesterola (mmol/l); LDL – vrednosti LDL holesterola (mmol/l); HDL – vrednosti HDL holesterola (mmol/l); TGL – vrednosti triglicerida u krvi (mmol/l); STA- sistolni krvni pritisak (mmHg); DTA – dijastolni krvni pritisak (mmHg); BMI – indeks telene mase (kg/m²).

Razlike srednjih vrednosti promena između osnovne i kontrolne grupe, na početku i na kraju istraživanja, bile su statistički značajne za parametre LDL i BMI:

- ✓ **LDL (mmol/l):** na početku istraživanja u osnovnoj grupi srednja vrednost LDL holesterola iznosila je (3,97 \pm 0,95 mmol/l), dok je srednja vrednost LDL holesterola u kontrolnoj grupi iznosila (3,46 \pm 1,08 mmol/l), što je činilo već na startu statistički značajnu razliku (p = 0,026), sa većom vrednosti LDL kod osnovne, u odnosu na kontrolnu grupu. Na kraju programa ASKR je srednja vrednost LDL kod osnovne grupe iznosila (2,39 \pm 0,67 mmol/l), što znači da se vrednost LDL smanjila za (1,59 \pm

0,70 mmol/l), što je predstavljalo statistički značajno smanjenje ($p = 0,0005$) u odnosu na ulazne vrednosti. Razlika srednjih vrednosti promena LDL-holesterola, između osnovne i kontrolne grupe je bila statistički značajna ($p = 0,001$). U kontrolnoj grupi LDL se smanjio, u proseku, za $1,02 \pm 0,72$ a u osnovnoj za $1,59 \pm 0,70$. LDL se u obe grupe statistički značajno smanjio ($p < 0,0005$), ali se u osnovnoj grupi smanjio značajno više. Na kraju istraživanja su se srednje vrednosti LDL kod kontrolne grupe smanjile za ($1,02 \pm 0,72$ mmol/l), te su tako iznosile ($2,43 \pm 0,80$ mmol/l) što je takođe predstavljalo statistički značajno smanjenje ($p = 0,0005$) LDL u odnosu na ulazne vrednosti. Bitno je napomenuti da se LDL vrednosti kontrolne grupe na kraju ispitivanja čak nešto više u odnosu na osnovnu grupu, što je bilo obrnuto na početku istraživanja!

- ✓ **BMI (kg/m^2):** na početku istraživanja u osnovnoj grupi srednja vrednost BMI je iznosila ($28,50 \pm 3,74$ kg/m^2), a u kontrolnoj grupi ($28,21 \pm 3,92$ kg/m^2), što nije predstavljalo statistički značajnu razliku. Na kraju istraživanja je srednja vrednost BMI kod kontrolne grupe smanjena za ($0,09 \pm 1,84$) i iznosila je ($28,12 \pm 4,06$ kg/m^2), što nije predstavljalo statistički značajno smanjenje ($p = 0,788$) u odnosu na početak istraživanja. Kod osnovne grupe je srednja vrednost BMI smanjena za ($0,81 \pm 1,25$) u odnosu na početak istraživanja i iznosila je na kraju ($27,68 \pm 3,90$ kg/m^2) što je predstavljao statistički značajno sniženje ($p = 0,0005$). Razlika srednjih vrednosti promena BMI između osnovne i kontrolne grupe je bila statistički značajna ($p = 0,017$). U kontrolnoj grupi BMI se smanjio, u proseku, za ($0,09 \pm 1,84$) a u osnovnoj za ($0,81 \pm 1,25$), što ukazuje da je osnovna grupa značajnije redukovala telesnu masu u odnosu na kontrolnu.

U odnosu na druge ispitivane parametre FRKVB, razlike u srednjim vrednostima promena između osnovne i kontrolne grupe nisu bile statistički značajne.

5.2 EVALUACIJA DIJASTOLNE DISFUNKCIJE LEVE KOMORE KOD PACIJENATA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

5.2.1 Opšte karakteristike promena stepena dijastolne disfunkcije leve komore

U kontrolnoj grupi, na početku istraživanja, bilo je 21 ispitanika (72,4%) sa prvim stepenom DDLK i 8 ispitanika (27,6%) sa drugim stepenom DDLK. U osnovnoj grupi na početku istraživanja bilo je 36 ispitanika (64,3%) sa prvim stepenom DDLK i 20 ispitanika (35,7%) sa drugim stepenom DDLK.

Nije bilo statistički značajne razlike u procentualnoj zastupljenosti stepena DDLK između upoređivanih grupa ($p = 0,608$) na početku istraživanja, što je prikazano u **tabeli 14**.

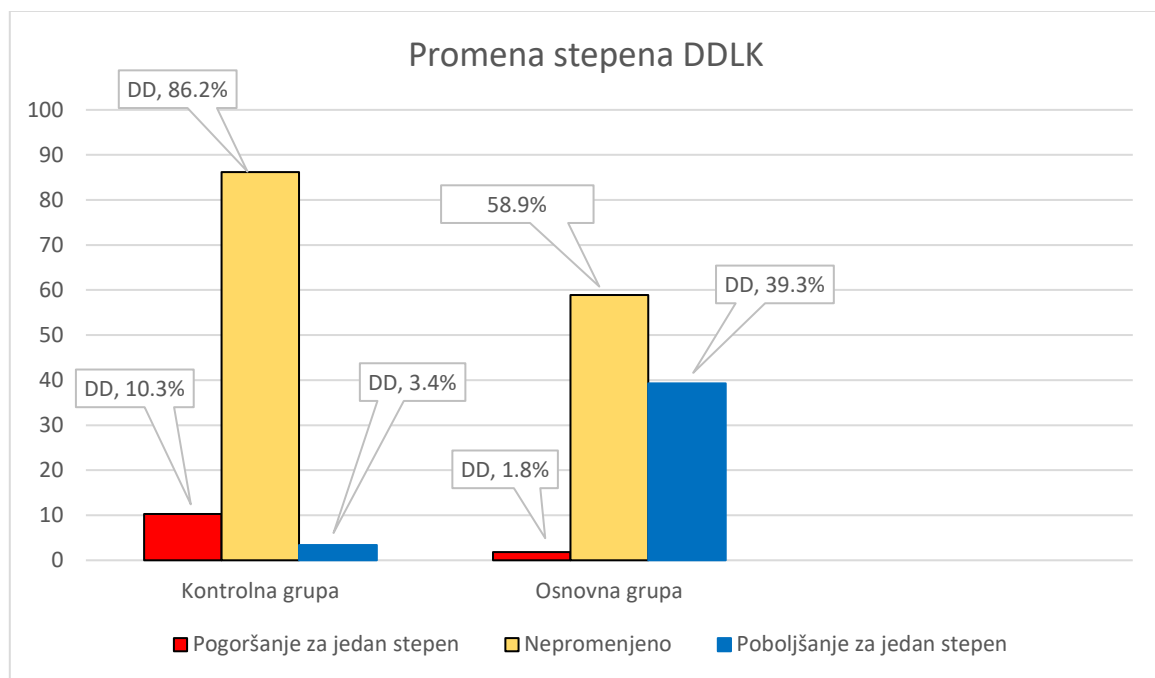
Stepen dijastolne disfunkcije	Kontrolna grupa N (%)	Osnovna grupa N (%)	p
I stepen	21 (72,40%)	36 (64,30%)	0,608
II stepen	8 (27,60%)	20 (35,70%)	

Tabela 14. Prikaz zastupljenosti I i II stepena DDLK po grupama na početku istraživanja.

Razlike stepena (promena) DD od početka do kraja istraživanja (za ispitivanu grupu pre i nakon programa ASKR) prikazane su u **tabeli 15** i na **grafikonu 2**. Uočava se da je postojala statistički značajna razlika stepena DDLK između dve grupe, na početku i nakon završetka istraživanja, za sve postavljene razlike: „pogoršanje za jedan stepen“ (-1), „nepromenjeno stanje“ (0) i „poboljšanje za jedan stepen“ (+1). U osnovnoj grupi došlo je do poboljšanja DDLK za jedan stepen (u smislu poboljšanja sa stepena II DDLK na stepen I; odnosno sa stepena I na odsustvo DDLK) kod 39,3% ispitanika, dok je takvih promena u kontrolnoj grupi bilo samo 3,4%. I u osnovnoj i u kontrolnoj grupi najveći procenat ispitivanih pacijenata imao je nepromenjen stepen DDLK na kraju istraživanja u odnosu na početne vrednosti, u osnovnoj grupi 58,9%, u kontrolnoj čak 86,2%. U osnovnoj grupi zabeleženo je samo jedno pogoršanje stepena DDLK pre i nakon završetka istraživanja (programa ASKR), dok je takvih pogoršanja stepena DDLK u kontrolnoj grupi bilo 10,30%.

Razlika početak – kraj ispitivanja	Kontrolna grupa N (%)	Osnovna grupa N (%)	p
-1 pogoršanje za jedan stepen	3 (10,30%)	1 (1,8%)	0,001
0 nepromenjeno	25 (86,2%)	33 (58,9%)	
+1 poboljšanje za jedan stepen	1 (3,4%)	22 (39,3%)	

Tabela 15. Prikaz promena stepena DDLK po grupama, pre i nakon završetka istraživanja.
 Legenda: -1 (pogoršanje za jedan stepen); +1 (poboljšanje za jedan stepen); 0 (bez promene stepena DDLK).



Grafikon 2. Grafički prikaz (stubičasti dijagram) promena stepena DDLK po grupama pre i nakon završetka istraživanja iskazano u procentima.

Drugi način posmatranja razlika promena stepena DDLK kod ispitivanih grupa pacijenata je da se pogoršanja (-1), bez promena (0) i poboljšanja (+1) posmatraju kao brojevi -1; 0 i +1 (Tabela 16).

Razlika stepena DD	Srednja vrednost promene ± SD	p
Kontrolna grupa (N=29)	- 0,069 ± 0,371	0,317
Ispitivana grupa (N=56)	0,375 ± 0,524	0,0005

Tabela 16. Prikaz razilka promena stepena dijastolne disfunkcije (DDLK) pre i nakon završetka istraživanja po ispitivanim grupama (kontrolna i osnovna grupa)

Dobijeni rezultati takođe ukazuju da je razlika promena stepena DDLK između ispitivanih grupa na početku i kraju istraživanja bila statistički značajna ($p < 0,0005$).

Prosečna razlika promene stepena DDLK u kontrolnoj grupi bila je (- 0,069 ± 0,371) (pogoršanje). Ova razlika (pogoršanje) nije bila statistički značajna ($p = 0,317$). Prosečna razlika promene stepena DDLK u osnovnoj grupi bila je (0,375 ± 0,524) što je značilo poboljšanje. Ova razlika je bila statistički značajna ($p < 0,0005$).

5.2.2 Analiza pojedinih ehokardiografskih parametara procene dijastolne disfunkcije leve komore

U odnosu na EHO parametre koji su korišćeni u proceni stepena DDLK, upoređivane su promene srednjih vrednosti sledećih EHO parametara: LAVs; LAVs/BSA; EFLK; E; A; E/A; DT; e's; e'l; E/e's; E/e'l; E/e'av i TRVmax, između kontrolne i osnovne grupe na početku i na kraju istraživanja (**Tabela 17**). Nije uočena statistički značajna razlika između srednjih vrednosti ehokardiografskih parametara kod upoređivanih grupa na početku istraživanja.

EHO parametar	Kontrolna grupa	Osnovna grupa	p
	Srednja vrednost \pm SD	Srednja vrednost \pm SD	
LAVs	65,24 \pm 11,87	65,62 \pm 14,37	0,902
LAVs/BSA	32,26 \pm 5,63	31,68 \pm 5,95	0,667
EF	55,24 \pm 5,26	54,23 \pm 5,34	0,409
E	0,73 \pm 0,18	0,73 \pm 0,20	0,899
A	0,77 \pm 0,13	0,76 \pm 0,19	0,699
E/A	0,93 \pm 0,30	1,01 \pm 0,33	0,484
DT	226,10 \pm 41,28	217,14 \pm 44,26	0,368
e's	0,067 \pm 0,015	0,075 \pm 0,017	0,032
e'l	0,091 \pm 0,025	0,097 \pm 0,027	0,505
E/e's	11,31 \pm 2,98	10,21 \pm 3,25	0,135
E/E'l	8,37 \pm 3,02	8,02 \pm 2,98	0,511
E/e'av	9,70 \pm 2,78	8,89 \pm 3,25	0,257
TRVmax	2,16 \pm 0,80	1,39 \pm 1,30	0,005

Tabela 17. Prikaz odsustva statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ispitivanih EHO parametara DDLK, između grupa, na početku istraživanja.

Legenda: LAVs - end-sistolni volumen leve pretkomore (ml); LAVs/BSA - indeksirani end-sistolni volumen leve pretkomore (ml/m²); EFLK - ejskciona frakcija leve komore (%); E - brzina ranog talasa transmitralnog utoka (m/sec); A - brzina kasnog talasa transmitralnog utoka (m/sec); E/A - odnos brzina ranog i kasnog talasa transmitralnog utoka; DT - deceleraciono vreme (msec); e's - septalna brzina ranog pokreta mitralnog prstena (m/sec); e'l - lateralna brzina ranog pokreta mitralnog prstena (m/sec); E/e's - odnos brzina E talasa transmitralnog utoka i septalne brzine pokreta

mitralnog anulusa; $E/e'l$ - odnos brzina E talasa transmitralnog utoka i lateralne brzine pokreta mitralnog anulusa $E/e'av$ - srednja vrednost brzina pokreta mitralnog anulusa; TRV max - maksimalna brzina trikuspidnog regurgitacionog mlaza (m/sec).

U tabeli 18 prikazane su srednje vrednosti upoređivanih EHO parametara na početku i na kraju istraživanja za svaku ispitivanu grupu. Uočava se da nije bilo statistički značajnih razlika upoređivanih parametara kod obe ispitivane grupe na početku i na kraju istraživanja, osim za vrednosti EFLK, $e'l$ i $E/e'l$ kod osnovne grupe. U osnovnoj grupi je došlo do ststistički značajnog poboljšanja navedenih parametara nakon završenog programa ASKR.

EHO parametar	Kontrolna grupa			Osnovna grupa		
	Ulaz	Izlaz	p	Pre ASKR	Nakon ASKR	p
	Srednja vrednost \pm SD	Srednja vrednost \pm SD		Srednja vrednost \pm SD	Srednja vrednost \pm SD	
LAVs	65,24 \pm 11,87	62,93 \pm 11,32	0,178	65,62 \pm 14,37	65,45 \pm 15,63	0,914
LAVs/BSA	32,26 \pm 5,63	30,82 \pm 4,74	0,057	31,68 \pm 5,95	31,64 \pm 6,67	0,961
EF	55,25 \pm 5,26	56,24 \pm 6,14	0,230	54,23 \pm 5,34	55,59 \pm 4,98	< 0,0005
E	0,73 \pm 0,18	0,76 \pm 0,20	0,307	0,73 \pm 0,20	0,71 \pm 0,18	0,474
A	0,77 \pm 0,13	0,80 \pm 0,13	0,312	0,76 \pm 0,19	0,81 \pm 0,18	0,025
E/A	0,93 \pm 0,30	0,98 \pm 0,36	0,718	1,01 \pm 0,33	0,91 \pm 0,27	0,033
DT	226,10 \pm 41,28	234,62 \pm 44,64	0,194	217,14 \pm 44,26	232,48 \pm 41,00	0,019
$e's$	0,067 \pm 0,015	0,067 \pm 0,016	0,825	0,075 \pm 0,017	0,081 \pm 0,024	0,022
$e'l$	0,093 \pm 0,025	0,090 \pm 0,025	0,515	0,097 \pm 0,027	0,108 \pm 0,031	< 0,0005
$E/e's$	11,31 \pm 2,98	11,80 \pm 3,90	0,394	10,21 \pm 3,25	9,42 \pm 3,22	0,094
$E/e'l$	8,37 \pm 3,02	8,97 \pm 3,14	0,226	8,02 \pm 2,98	6,97 \pm 2,17	0,002
$E/e'av$	9,70 \pm 2,78	10,12 \pm 3,43	0,461	8,89 \pm 3,25	8,20 \pm 2,54	0,107
TRVmax	2,16 \pm 0,80	2,34 \pm 0,73	0,076	1,39 \pm 1,30	1,86 \pm 1,17	0,011

Tabela 18. Prikaz srednjih vrednosti ispitivanih EHO parametara DDLK po grupama i između upoređivanih grupa, na početku i na kraju istraživanja.

Legenda: ASKR - ambulatna sveobuhvatna kardijalna rehabilitacija; LAVs - end-sistolni volumen leve pretkomore (ml); LAVs/BSA - indeksirani end-sistolni volumen leve pretkomore (ml/m²); EFLK - ejekciona frakcija leve komore (%); E - brzina ranog talasa transmitralnog utoka (m/sec); A - brzina kasnog talasa transmitralnog utoka (m/sec); E/A - odnos brzina ranog i kasnog talasa transmitralnog utoka; DT - deceleraciono vreme(msec); $e's$ - septalna brzina ranog pokreta mitralnog prstena

(m/sec); $e'l$ - lateralna brzina ranog pokreta mitralnog prstena (m/sec); $E/e's$ - odnos brzina E talasa transmitralnog utoka i septalne brzine pokreta mitralnog anulusa; $E/e'l$ - odnos brzina E talasa transmitralnog utoka i lateralne brzine pokreta mitralnog anulusa $E/e'av$ - srednja vrednost brzina pokreta mitralnog anulusa; TRV max - maksimalna brzina trikuspidnog regurgitacionog mlaza (m/sec).

Tabela 19 prikazuje razlike srednjih vrednosti promena ispitivanih EHO parametara DDLK pre i nakon završetka istraživanja u odnosu na početne vrednosti, između ispitivanih grupa.

EHO parametar	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	P
	Srednja vrednost promene \pm SD	Srednja vrednost promene \pm SD	
LAVs	2,31 \pm 9,01	1,89 \pm 12,35	0,413
LAVs/BSA	1,44 \pm 3,90	0,04 \pm 6,02	0,261
EF	- 1,00 \pm 4,39	- 0,02 \pm 0,21	0,481
E	- 0,03 \pm 0,16	- 0,33 \pm 0,22	1,151
A	- 0,03 \pm 0,15	- 0,05 \pm 0,16	0,607
E/A	- 0,02 \pm 0,23	0,10 \pm 0,35	1,635
DT	- 8,52 \pm 34,44	- 15,34 \pm 47,31	0,687
$e's$	- 0,0007 \pm 0,17	- 0,007 \pm 0,21	0,188
$e'l$	0,003 \pm 0,025	- 0,011 \pm 0,021	0,009
$E/e's$	-0,50 \pm 3,08	0,79 \pm 3,49	0,097
$E/e'l$	- 0,60 \pm 2,60	1,05 \pm 2,46	0,005
$E/e'av$	- 0,41 \pm 2,98	0,68 \pm 3,13	0,123
TRVmax	- 0,19 \pm 0,54	- 0,47 \pm 1,34	0,280

Tabela 19. Prikaz statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti promena ispitivanih EHO parametara DDLK između grupa, pre i nakon završetka istraživanja.

Legenda: LAVs - end-sistolni volumen leve pretkomore (ml); LAVs/BSA - indeksirani end-sistolni volumen leve pretkomore (ml/m²); EFLK - ejectiona frakcija leve komore (%); E - brzina ranog talasa transmitralnog utoka (m/sec); A - brzina kasnog talasa transmitralnog utoka (m/sec); E/A - odnos brzina ranog i kasnog talasa transmitralnog utoka; DT - deceleraciono vreme (msec); $e's$ - septalna brzina ranog pokreta mitralnog prstena (m/sec); $e'l$ - lateralna brzina ranog pokreta mitralnog prstena (m/sec); $E/e's$ - odnos brzina E talasa transmitralnog utoka i septalne brzine pokreta mitralnog anulusa; $E/e'l$ - odnos brzina E talasa transmitralnog utoka i lateralne brzine pokreta mitralnog anulusa $E/e'av$ - srednja vrednost brzina pokreta mitralnog anulusa; TRV max - maksimalna brzina trikuspidnog regurgitacionog mlaza (m/sec).

Na kraju istraživanja uočena je statistički značajna razlika promena srednjih vrednosti EHO parametara $e'l$ i $E/e'l$ između ispitivanih grupa u odnosu na početak (**Tabele 18 i 19**)

- ✓ Na početku istraživanja, u osnovnoj grupi, srednja vrednost EHO parametra $e'l$ iznosila je $(0,097 \pm 0,027 \text{ m/sec})$, a vrednost istog parametra kod kontrolne grupe iznosila je $(0,093 \pm 0,025 \text{ m/sec})$. Nije postojala statistički značajna razlika srednjih vrednosti ovog EHO parametra DFLK između upoređivanih grupa na početku istraživanja. Na kraju istraživanja vrednost $e'l$ kod osnovne grupe iznosila je $(0,108 \pm 0,031 \text{ m/sec})$ što znači da se vrednost ovog parametra u ispitivanoj grupi povećala za $(-0,011 \pm 0,021)$ u odnosu na početak istraživanja, što je bilo statistički značajno povećanje ($p < 0,0005$). Prosečna vrednost $e'l$ kod kontrolne grupe na kraju istraživanja iznosila je $(0,090 \pm 0,025 \text{ m/sec})$ što znači da se srednja vrednost ovog parametra smanjila za $(0,003 \pm 0,025)$, što nije bilo statistički značajno ($p = 0,515$). Razlika srednjih vrednosti promena $e'l$ između osnovne i kontrolne grupe je bila statistički značajna ($p = 0,009$). U kontrolnoj grupi $e'l$ se smanjio za $(0,003 \pm 0,025)$, a u ispitivanoj se povećao za $(0,011 \pm 0,021)$. U kontrolnoj grupi $e'l$ se nije značajno promenio ($p = 0,515$), a u ispitivanoj grupi se značajno povećao ($p < 0,0005$) (**Tabele 18 i 19**).
- ✓ Na početku istraživanja, u osnovnoj grupi srednja vrednost EHO parametra $E/e'l$ iznosila je $(8,02 \pm 2,98)$, dok je kod kontrolne grupe bila $(8,36 \pm 3,02)$, što nije predstavljalo statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa. Kod osnovne grupe, srednja vrednost navedenog EHO parametra, na kraju istraživanja iznosila je $(6,97 \pm 2,17)$ što je odgovaralo smanjenju od $(1,05 \pm 2,46)$ i ono je predstavljalo statistički značajno smanjenje ($p = 0,002$). Kod kontrolne grupe srednja vrednost $E/e'l$, na kraju istraživanja iznosila je $(8,97 \pm 3,14)$, odnosno došlo je do povećanja srednje vrednosti za $(0,60 \pm 2,60)$, što nije predstavljalo statistički značajno povećanje ($p = 0,226$) u odnosu na ulazne vrednosti. Razlika srednjih vrednosti promena $E/e'l$ između osnovne i kontrolne grupe je bila statistički značajna ($p = 0,005$). U kontrolnoj grupi $E/e'l$ se povećao, u proseku, za $(0,60 \pm 2,60)$, a u osnovnoj grupi se smanjio za $(1,05 \pm 2,46)$. $E/e'l$ se nije značajno promenio u kontrolnoj grupi ($p = 0,226$), a u osnovnoj grupi se značajno smanjio ($p = 0,002$) (**Tabele 18 i 19**).

5.2 PROCENA FUNKCIONALNOG STATUSA PACIJENATA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA U ODNOSU NA PARAMETRE DOBIJENE SPIROERGOMETRIJOM

Na početku istraživanja u uzorku ukupnog broja ispitanika (obe ispitivane grupe) sa prvim stepenom DDLK, njih 38 (66,1%) imalo je $\text{peakVO}_2 > 85\%$ od predviđenog, dok je u uzorku ispitanika obe grupe sa prisutnim drugim stepenom DDLK njih 13 (46,4%) imalo vrednosti $\text{peakVO}_2 > 85\%$ predviđenog. Ova razlika u vrednostima $\text{peak VO}_2 > 85\%$ između ispitanika obe grupe sa I i II stepenom DDLK nije bila statistički značajna, ali je bila indikativna ($p = 0,084$). (Tabela 20)

Peak $\text{VO}_2 > 85\%$			
Stepen DDLK	NE	DA	p
I stepen (N=57)	19 (33,9%)	38 (66,1%)	
II stepen (N=28)	15 (53,6%)	13 (46,4%)	0,084

Tabela 20. Prikaz učestalosti ostvarenog $\text{peak VO}_2 > 85\%$, u ukupnom broju ispitanika obe grupe, u odnosu na vrednosti DDLK na početku istraživanja

U odnosu na ostale CPET parametre procene FS pacijenata nakon AKS (RER; O_2 puls; VE/VCO_2 ; METs), u uzorku ukupnog broja ispitanika (obe ispitivane grupe), na početku istraživanja, nije bilo statistički značajne povezanosti sa stepenom DDLK, a isto se odnosi na vrednosti Hgb i parametre plućne funkcije.

Promene statusa plućne funkcije u smislu opstruktivnog ventilatornog poremećaja i pripadnosti nekoj ispitivanoj grupi, su bile nezavisne ($p = 0,776$), a isto važi i za promene statusa plućne funkcije u smislu restriktivnog ventilatornog poremećaja i pripadnost grupi ($p = 0,412$) (tj. da li će se promeniti satus opstrukcije, odnosno restrikcije, na početku i na kraju istraživanja nije zavisilo od grupe). (Tabela 21)

	Plućna opstrukcija			Plućna restrikcija		
	Kontrolna grupa (N=29)	Osnovna grupa (N=56)	P	Kontrolna grupa (N=29)	Osnovna grupa (N=56)	p
-1	0 (0%)	1 (1,8%)		1 (3,6%)	1 (1,8%)	
0	28 (96,4)	53 (94,6%)	0,776	28 (96,4%)	52 (92,0%)	0,412
+1	1 (3,6%)	2 (3,6%)		0 (0%)	3 (5,4%)	

Tabela 21. Promena statusa plućne funkcije u smislu opstruktivnog ili restriktivnog ventilatornog poremećaja i pripadnost grupi su nezavisni. Legenda: **-1** (pogoršanje za jedan stepen); **+1** (poboljšanje za jedan stepen); **0** (bez promene statusa plućne funkcije).

U odnosu na CPET parametre koji su korišćeni u proceni funkcionalnog statusa ispitanika obe grupe, upoređivane su promene srednjih vrednosti sledećih parametara: peak VO₂; ppVO₂ (%); RER; VE/VCO₂; O₂ puls; METs; Hgb; VC; FEV1; FEV1/VC i BR između kontrolne i osnovne grupe na početku i na kraju istraživanja. (**Tabela 22**). Nije uočena statistički značajna razlika između srednjih vrednosti spiroergometrijskih parametara kod upoređivanih grupa na početku istraživanja.

CPET parametar	Kontrolna grupa	Osnovna grupa	p
	Srednja vrednost ±SD	Srednja vrednost ±SD	
Hgb	148,17 ± 13,33	147,02 ± 12,80	0,698
VC	89,03 ± 13,03	87,05 ± 16,78	0,581
FEV1	93,55 ± 11,59	96,30 ± 17,66	0,451
FEV1/VC	108,55 ± 21,02	110,18 ± 15,05	0,682
PeakVO ₂	23,01 ± 3,99	23,15 ± 4,99	0,893
ppVO ₂ %	83,77 ± 15,24	89,77 ± 18,10	0,137
RER	1,12 ± 0,04	1,10 ± 0,07	0,038
O ₂ puls	84,59 ± 11,66	91,36 ± 19,61	0,092
VE/VCO ₂	26,82 ± 3,80	29,35 ± 5,71	0,035
BR	37,24 ± 12,89	40,55 ± 22,10	0,460
METs	6,62 ± 1,23	6,54 ± 1,37	0,793

Tabela 22. Prikaz odsustva statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ispitivanih CPET parametara procene funkcionalnog statusa, između upoređivanih grupa, na početku istraživanja.

Legenda: ASKR - ambulatna sveobuhvatna kardijalna rehabilitacija; Hgb - vrednosti hemoglobina u krvi (g/l); VC - vitalni kapacitet (l); FEV1 – forsirani ekspratorni volumen u prvoj sekundi (l); peak VO₂ - vršna potrošnja kiseonika (mlO₂/kgTT/min); ppVO₂ - procenat predviđene vrednosti vršne potrošnje kiseonika (%); RER - koeficijent respiratorne razmene gasova; O₂ puls - kiseonični puls (%); VE/VCO₂ - ventilatorna efikasnost, nagib krive odnosa ventilacije i proizvodnje ugljen dioksida (VE/VCO₂ slope); BR - disajna rezerva (%); MET - metabolički ekvivalent (ml/kgTT/min).

U **tabeli 23** prikazane su promene srednjih vrednosti pojedinih CPET parametara nakon završetka istraživanja u odnosu na početne vrednosti u obe ispitivane grupe.

Parametar	Kontrolna grupa		p	Osnovna grupa		
	Ulaz Srednja vrednost ±SD	Izlaz Srednja vrednost ±SD		Pre ASKR Srednja vrednost ±SD	Nakon ASKR Srednja vrednost ±SD	p
Hgb	148,17±13,33	150,41±13,63	0,212	147,02±12,80	148,32±11,89	0,374
VC	89,03±13,03	87,86±12,47	0,468	87,05±16,78	88,11±14,15	0,540
FEV1	93,55±11,59	96,00±11,11	0,058	96,30±17,66	94,70±16,23	0,372
FEV1/VC	108,55±21,02	110,66±20,81	0,656	110,18±15,05	106,87±10,39	0,141
peakVO₂	23,01 ± 3,99	21,21 ± 4,05	0,018	23,15 ± 4,99	24,82 ± 5,77	0,005
ppVO₂(%)	83,86±15,24	78,59±17,77	0,058	89,77 ± 18,10	96,93 ± 17,76	0,005
RER	1,13±0,04	1,15±0,04	0,022	1,10±0,07	1,12±0,07	0,066
O₂ puls	84,59±11,66	84,14±14,63	0,782	91,36±19,615	94,84±19,04	0,252
VE/VCO₂	26,82±3,80	27,71±4,69	0,349	29,35±5,71	28,50±5,60	0,212
BR	37,24±12,89	42,72±12,61	0,002	40,56±22,101	34,39±15,60	0,018
METs	6,62 ± 1,23	6,06 ± 1,16	0,013	6,54 ± 1,37	7,12 ± 1,61	0,0005

Tabela 23. Prikaz promena i statistička analiza srednjih vrednosti pojedinih CPET parametara pre i nakon završetka istraživanja u obe ispitivane grupe.

Legenda: ASKR - ambulantna sveobuhvatna kardijalna rehabilitacija; Hgb - vrednosti hemoglobina u krvi (g/l); VC - vitalni kapacitet (l); FEV1 – forsirani ekspratorni volumen u prvoj sekundi (l); peak VO₂ - vršna potrošnja kiseonika (mlO₂/kgTT/min); ppVO₂ - procenat predviđene vrednosti vršne potrošnje kiseonika (%); RER - koeficijent respiratorne razmene gasova; O₂ puls - kiseonični puls (%); VE/VCO₂ - ventilatorna efikasnost, nagib krive odnosa ventilacije i proizvodnje ugljen dioksida (VE/VCO₂ slope); BR - disajna rezerva (%); MET - metabolički ekvivalent (ml/kgTT/min)

U odnosu na CPET parametre procene FS pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma, pokazalo se da su se srednje vrednosti tri parametra: peakVO₂, ppVO₂ i METs, različito menjale po grupama na kraju istraživanja u odnosu na početak, što je prikazano u **tabeli 24**.

- ✓ Na početku istraživanja u kontrolnoj grupi srednja vrednost peakVO₂ iznosila je ($23,01 \pm 3,99$ mlO₂/kgTT/min), a u osnovnoj grupi je iznosila ($23,15 \pm 4,99$ mlO₂/kgTT/min). Između navedenih početnih srednjih vrednosti peak VO₂, nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa pacijenata. (**Tabela 24**). Na kraju istraživanja srednja vrednost peak VO₂ kod kontrolne grupe iznosila je ($21,21 \pm 4,05$ mlO₂/kgTT/min), što ukazuje da je došlo do smanjenja srednje vrednosti ovog parametra za ($1,79 \pm 3,84$ mlO₂/kgTT/min). Ova razlika je predstavljala statistički značajno smanjenje ($p = 0,018$) u odnosu na početne srednje vrednosti. Na kraju istraživanja u osnovnoj grupi srednja vrednost peakVO₂ iznosila ($24,82 \pm 5,77$ ml O₂/kgTT/min), što znači da je početna srednja vrednost peak VO₂ povećana za ($1,67 \pm 4,29$ ml O₂/kgTT/min). Ovo je predstavljalo statistički značajno povećanje ($p = 0,005$) za osnovnu grupu pacijenata. Dakle, razlika srednjih vrednosti promena peakVO₂ između osnovne i kontrolne grupe je bila statistički značajna ($p < 0,0005$). U kontrolnoj grupi peakVO₂ se smanjio za ($1,79 \pm 3,84$), a u osnovnoj se povećao za ($1,67 \pm 4,29$). U kontrolnoj grupi peakVO₂ se značajno smanjio ($p = 0,018$), a u osnovnoj grupi se značajno povećao ($p = 0,005$).
- ✓ Na početku istraživanja u osnovnoj grupi ppVO₂(%) iznosio je ($89,77 \pm 18,10$), dok je u kontrolnoj grupi srednja vrednost ovog CPET parametra iznosila ($83,86 \pm 15,24$). Nije postojala statistički značajna razlika u srednjim vrednostima ovog parametra između obe grupe pacijenata. Na kraju ispitivanje vrednost ppVO₂(%) iznosila je ($96,93 \pm 17,76$), dok je vrednost navedenog parametra kod kontrolne grupe iznosila ($78,59 \pm 17,77$). U kontrolnoj grupi ppVO₂(%) se smanjio za ($5,28 \pm 14,39$), a u ispitivanoj se povećao za ($7,16 \pm 18,51$). U kontrolnoj grupi ppVO₂(%) se nije značajno promenio mada je na granici statistički značajnog smanjenja ($p = 0,058$), dok se u osnovnoj grupi statistički značajno povećao ($p = 0,005$).
Dakle, razlika srednjih vrednosti promena ppVO₂% između osnovne i kontrolne grupe je bila statistički značajna ($p = 0,002$). U kontrolnoj grupi ppVO₂(%) se nije značajno promenio ($p = 0,058$), a u osnovnoj grupi se značajno povećao ($p = 0,005$).
- ✓ Na početku istraživanja u kontrolnoj grupi srednja vrednost METs je iznosila ($6,62 \pm 1,23$), dok je u osnovnoj grupi ona iznosila ($6,54 \pm 1,37$) tako da nije postojala statistički značajna razlika ovog parametra među ispitivanim grupama na početku istraživanja. U kontrolnoj grupi se na završetku istraživanja srednja vrednost METs za grupu smanjila na

($6,06 \pm 1,16$), što znači da su prosečno pacijenti ove grupe “izgubili” tokom istraživanja ($0,55 \pm 1,12$) METs. Za to vreme su pacijenti osnovne grupe povećali srednju vrednost METs na kraju istraživanja na ($7,12 \pm 1,61$), odnosno “dobili” su prosečno ($0,58 \pm 1,12$) METs. Ako se uporede vrednosti METs na početku i na kraju istraživanja kod obe grupe, onda se uočava da se srednja vrednost METs kod kontrolne grupe značajno smanjila ($p = 0,013$) na kraju istraživanja, dok se srednja vrednost METs značajno povećala u osnovnoj grupi ($p = 0,0005$).

Razlika srednjih vrednosti promena METs između osnovne i kontrolne grupe je bila statistički značajna ($p < 0,0005$) na kraju istraživanja nakon urađenog izlaznog CPET.

Parametar	Kontrolna grupa	Osnovna grupa	p
	Srednja vrednost promene \pm SD	Srednja vrednost promene \pm SD	
peakVO₂	1.79 ± 3.84	-1.67 ± 4.29	0,005
ppVO₂(%)	5.28 ± 14.39	-7.16 ± 18.51	0,002
METs	0.55 ± 1.12	-0.58 ± 1.12	0,005

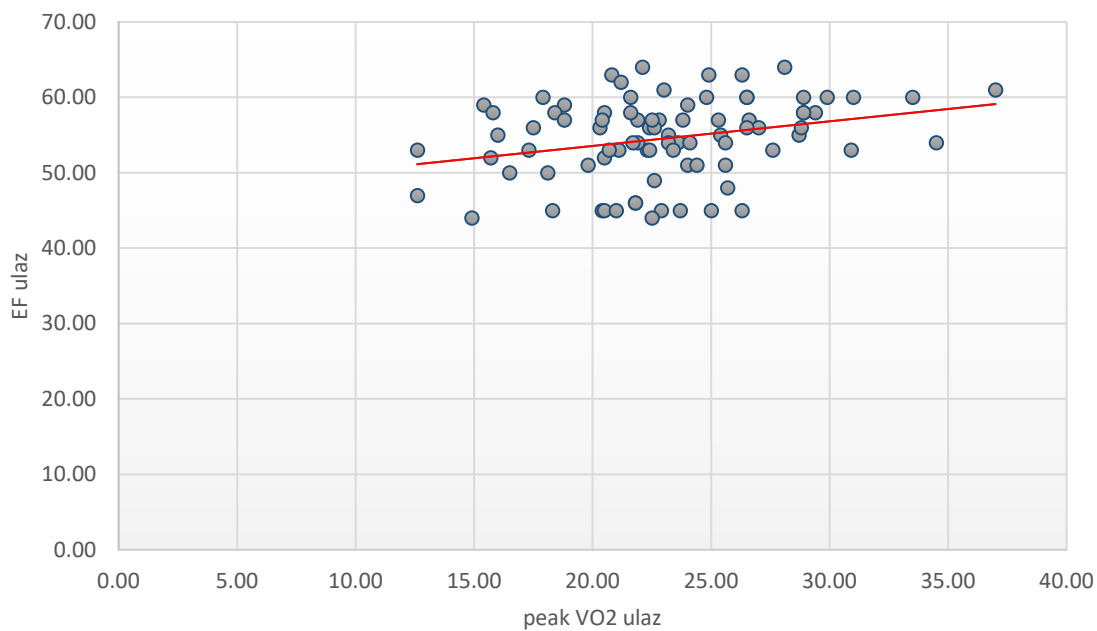
Tabela 24. Prikaz statističke značajnosti srednjih vrednosti promena CPET parametra koji su se značajno menjali, nakon završetka istraživanja, po grupama. Legenda: peak VO₂ - vršna potrošnja kiseonika (mlO₂/kgTT/min); ppVO₂(%) - procenat predviđene vrednosti vršne potrošnje kiseonika (%); METs -metabolički ekvivalent (ml/kgTT/min).

Nisu uočene statistički značajne razlike srednjih vrednosti promena ostalih ispitivanih CPET parametara procene FS, među ispitivanim grupama pacijenata, nakon završetka istraživanja u odnosu na početne vrednosti.

5.4 KORELACIJE I LOGISTIČKA REGRESIJA PARAMETARA DIJASTOLNE DISFUNKCIJE I FUNKCIONALNOG STATUSA KOD PACIJENATA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

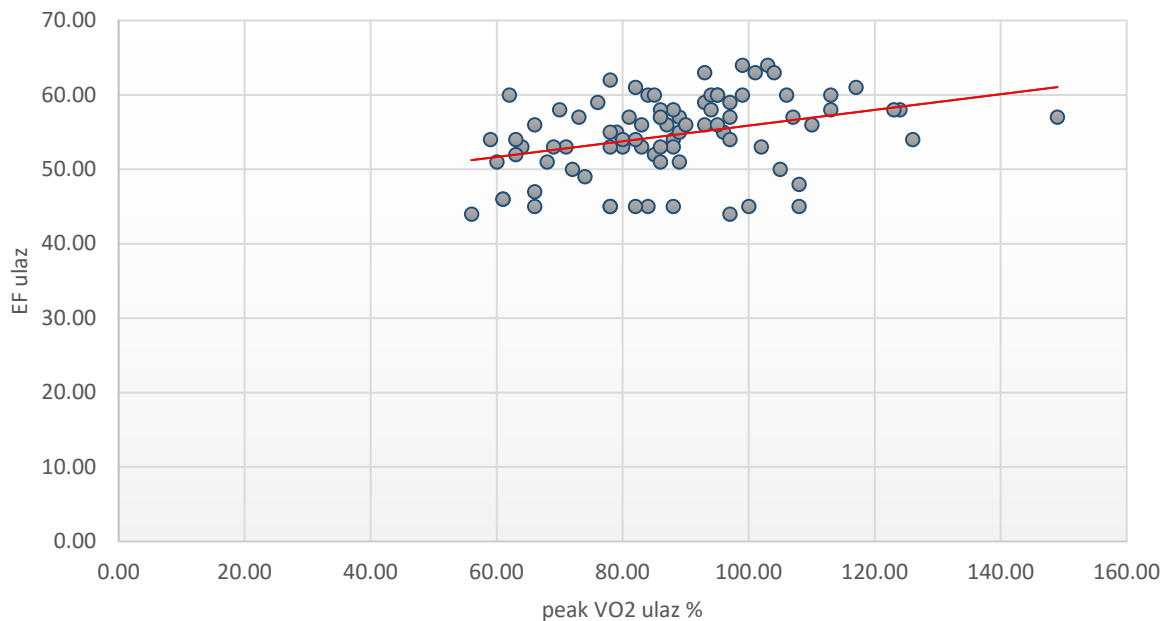
U odnosu na povezanost EHO parametara DDLK i parametara FS procenjivanog CPET testom, uočena je pozitivna korelacija između pojedinih EHO parametara i parametara CPET testa, što je prikazano na **grafikonima 3-6**:

- ✓ **EFLK i peakVO₂** - pozitivna korelacija ($r = 0,287$, $p = 0,008$); ovo znači da višim vrednostima EFLK, odgovaraju više vrednosti peak VO₂. (**Grafikon 3**)



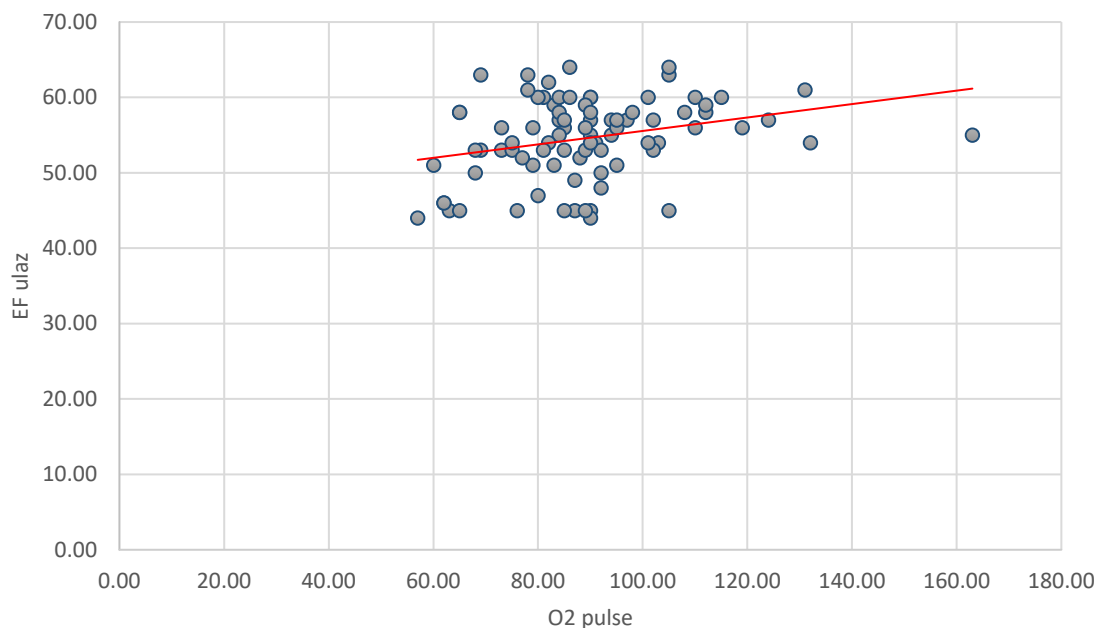
Grafikon 3. Grafički prikaz pozitivne korelacije između EFLK i peak VO₂. Legenda: EFLK - ejecciona frakcija leve komore (%); peak VO₂ - vršna potrošnja kiseonika (mlO₂/kgTT/min).

- ✓ **EFLK i ppVO₂(%)** - pozitivna korelacija ($r = 0,344$, $p = 0,001$); ovo znači da višim vrednostima EFLK odgovaraju više vrednosti ppVO₂(%). (**Grafikon 4**)



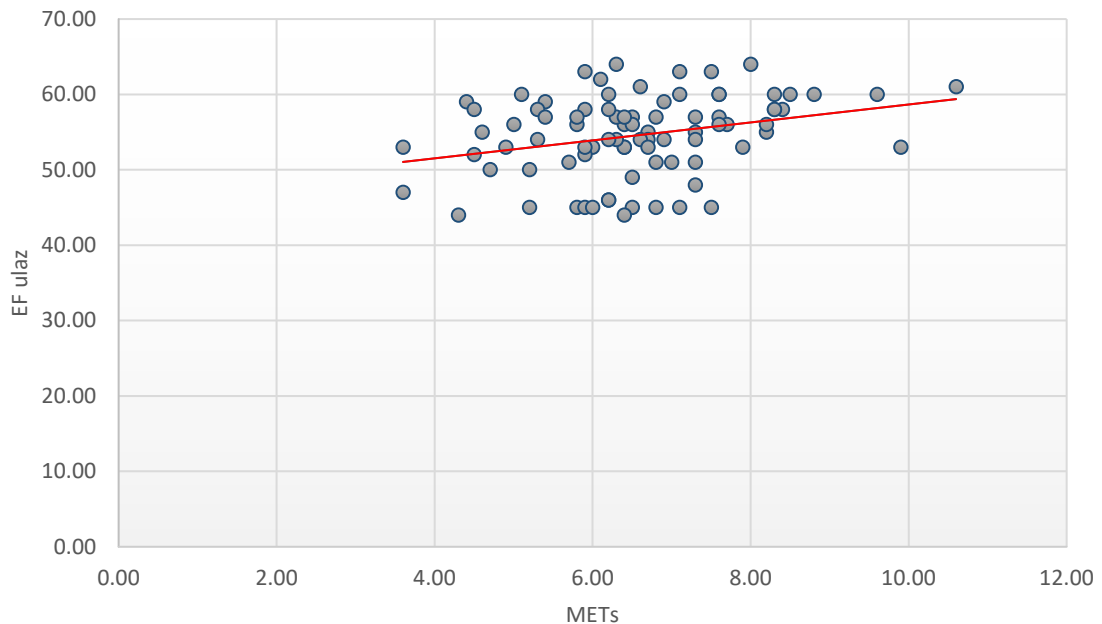
Grafikon 4. Grafički prikaz pozitivne korelacije između EFLK i ppVO₂(%). Legenda: EFLK - ejezionična frakcija leve komore (%); ppVO₂(%) - procenat predviđene vrednosti vršne potrošnje kiseonika.

- ✓ **EFLK i O₂ puls** - pozitivna korelacija ($r = 0,295$, $p = 0,006$); ovo znači da višim vrednostima EFLK, odgovaraju više vrednosti kiseoničnog pulsa kao mere udarnog volumena srca. (**Grafikon 5**)



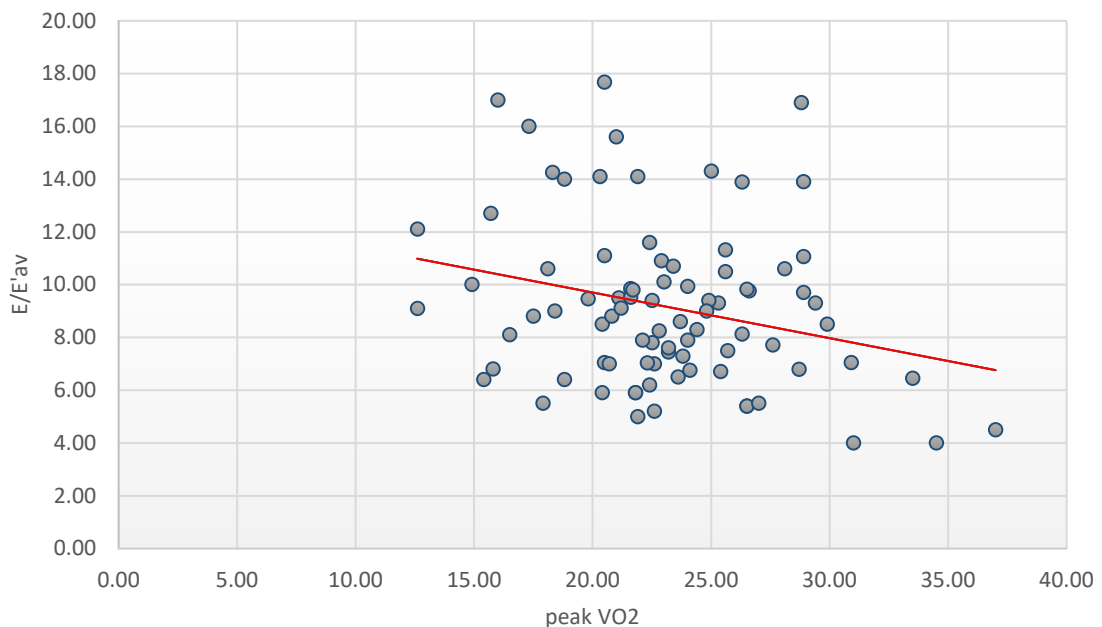
Grafikon 5. Grafički prikaz pozitivne korelacije između EFLK i O₂ pulsa. Legenda: EFLK - ejezionična frakcija leve komore (%); O₂ puls - kiseonični puls, kao mera udarnog volumena srca (%).

- ✓ **EFLK i METs** - pozitivna korelacija ($r = 0,295$, $p = 0,006$); ovo znači da višim vrednostima EFLK odgovaraju više vrednosti postignutog METs. (**Grafikon 6**)



Grafikon 6. Grafički prikaz pozitivne koelacije između EFLK i METs. Legenda: EFLK - ejezionična frakcija leve komore (%); METs - metabolički ekvivalent (ml/kgTT/min).

- ✓ **E/e' ulaz i peakVO₂** - negativna korelacija ($r = -0,260$, $p = 0,016$), što znači da višim vrednostima E/e' odgovaraju niže vrednosti peak VO₂. (**Grafikon 7**)



Grafikon 7. Grafički prikaz negativne korelacije između E/e'av i peak VO₂. Legenda: E/e'av - srednja vrednost brzina pokreta mitralnog anulusa; peak VO₂- vršna potrošnja kiseonika (mlO₂/kgTT/min).

- ✓ Uočeno je da kada se posmatra ukupan broj ispitanika uključenih u istraživanje, ne postoji statistički značajna povezanost između promene stepena DDLK na kraju istraživanja u odnosu na početak istraživanja, za sledeće ispitivane parametre: pol; prisustvo šećerne bolesti (DM); prisustvo hiperlipoproteinemije (HLP); prisustvo pušenja; gojaznost; opstruktivni ili restriktivni ventilatorni poremećaj, što je prikazano u tabeli 25.

Promena stepena DDLK						
Parametar na ulazu		-1	0	+1	N=85	p
Pol	Ženski	1 (8,3%)	10 (83,3%)	1 (8,3%)	12 (100%)	0,263
	Muški	3 (4,1%)	48 (65,8%)	22 (30,1%)	73 (100%)	
DM	Ima	4 (6,3%)	42 (65,6%)	18 (28,1%)	64 (100%)	0,432
	Nema	0 (0%)	16 (76,2%)	5 (23,8%)	21 (100%)	
HLP	Ima	1 (2,6%)	28 (73,7%)	9 (23,7%)	38 (100%)	0,544
	Nema	3 (6,4%)	30 (63,8%)	14 (29,8%)	47 (100%)	
Pušenje	Da	2 (3,1%)	45 (70,3%)	17 (26,6%)	64 (100%)	0,458
	Ne	2 (9,5%)	13 (61,9%)	6 (28,6%)	21 (100%)	
Gojaznost	Da	3 (4,7%)	44 (68,8%)	17 (26,6%)	64 (100%)	0,983
	Ne	1 (4,8%)	14 (66,7%)	6 (28,6%)	21 (100%)	
Opstrukcija ventilacije	Da	0 (0%)	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (100%)	0,629
	Ne	4 (5,7%)	47 (67,1%)	19 (27,1%)	70 (100%)	
Restrikcija ventilacije	Da	0 (0%)	17 (81,0%)	4 (19,0%)	21 (100%)	0,269
	Ne	4 (6,3%)	41 (64,1%)	19 (29,7%)	64 (100%)	

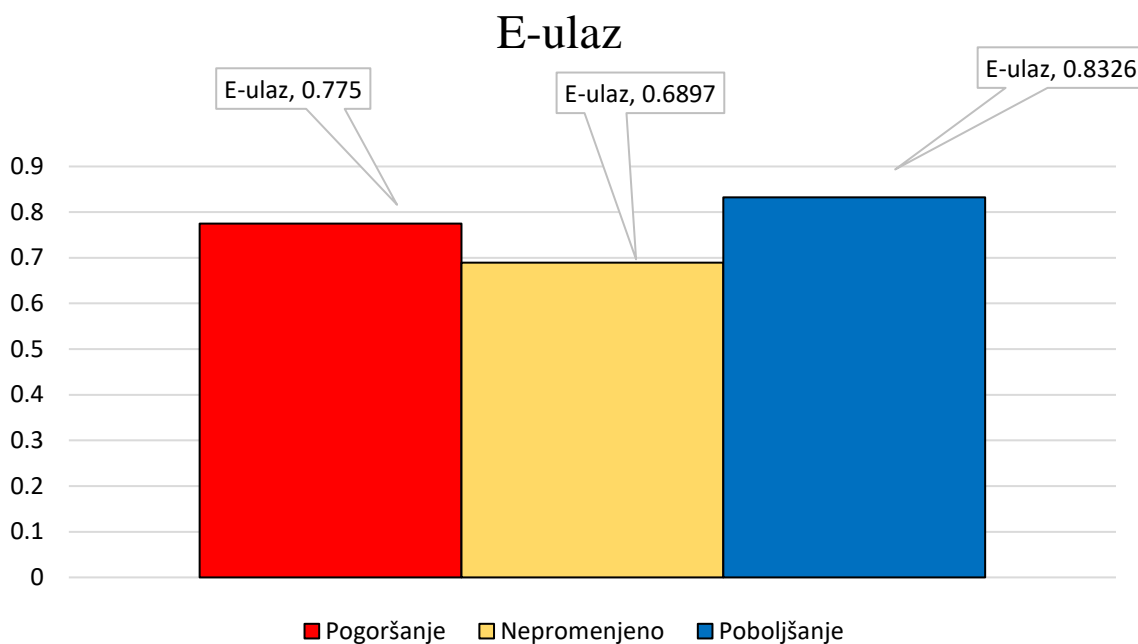
Tabela 25. Prikaz odsustva statističk značajne povezanosti između promene stepena DDLK na kraju u odnosu na početak istraživanja i ispitivanih parametara, u obe ispiivane grupe. Legenda: DM – diabetes mellitus; HLP – hiperlipoproteinemija; -1 (pogoršanje za jedan stepen DDLK); +1 (poboljšanje za jedan stepen DDLK); 0 (bez promene stepena DDLK).

Uočeno je da je postojala statistička značajnost između razlike srednjih vrednosti sledećih parametra i promena stepena DDLK (**Tabela 26 i Grafikon 8, 9 i 10**):

- ✓ Razlike srednjih vrednosti E talasa na početku istraživanja (E – ulaz), kod ukupnog broja ispitanika i promena stepena DDLK su bile statistički značajne ($p = 0,009$), odnosno, ispitanici kod kojih je došlo do poboljšanja stepena DDLK u obe grupe, (smanjen stepen DDLK) su bili oni, koji su u proseku, imali najviši E na početku istraživanja (E – ulaz) ($0,83 \pm 0,22$) (**Grafikon 8**).

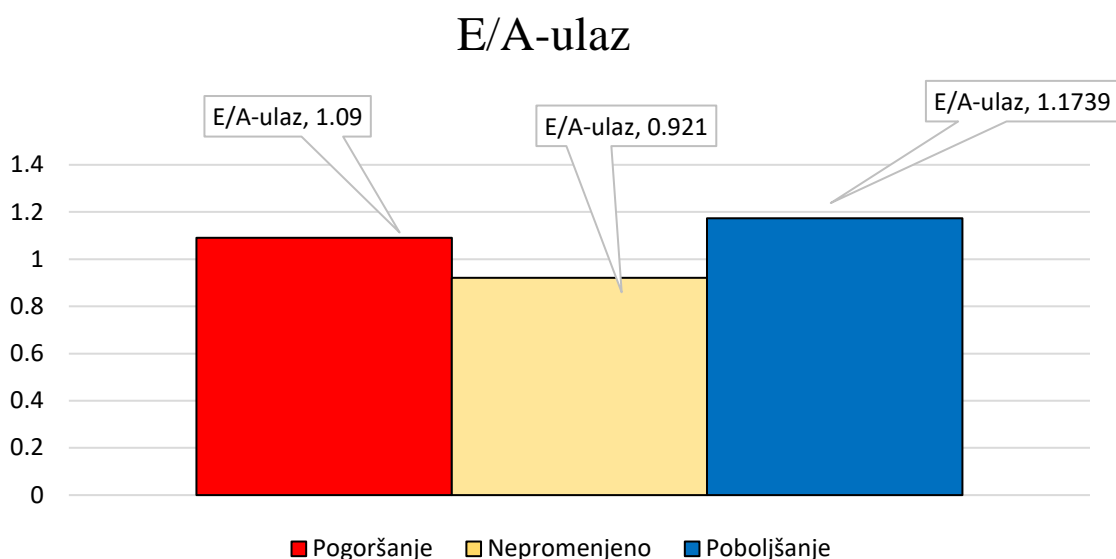
Varijabla	Promena stepena DD	N=85	Srednja vrednost\pmSD	p
E	-1 pogoršanje	4	$0,78 \pm 0,22$	0,009
	0 nepromenjeno	58	$0,69 \pm 0,17$	
	1 poboljšanje	23	$0,83 \pm 0,22$	
E/A	-1 pogoršanje	4	$1,09 \pm 0,55$	0,003
	0 nepromenjeno	58	$0,92 \pm 0,28$	
	1 poboljšanje	23	$1,17 \pm 0,29$	
Hgb	-1 pogoršanje	4	$139,25 \pm 14,89$	0,043
	0 nepromenjeno	58	$145,90 \pm 12,81$	
	1 poboljšanje	23	$152,65 \pm 11,59$	

Tabela 26. Prikaz parametara koji su uticali na poboljšanje dijastolne disfunkcije. Legenda: E - brzina ranog talasa transmitalnog utoka (m/sec); E/A - odnos brzina ranog i kasnog talasa transmitalnog utoka; Hgb – vrednost hemoglobin (g/l).



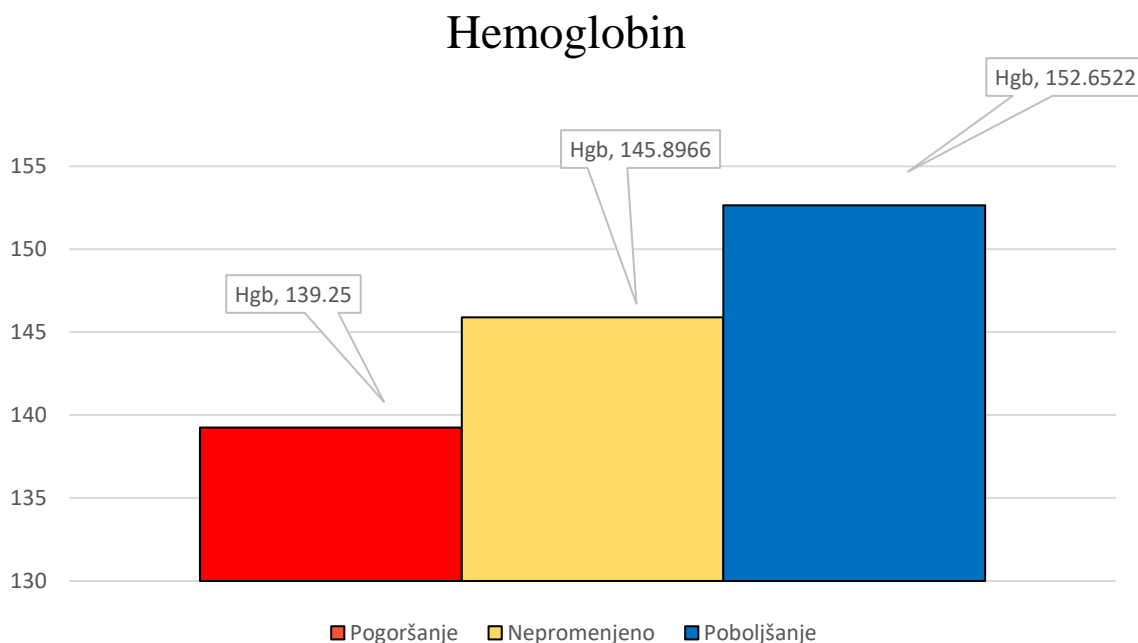
Grafikon 8. Grafički prikaz srednjih vrednosti E talasa na ulazu, prema promenama stepena DDLK, kod obe grupe ispitanika

- ✓ Razlike srednjih vrednosti E/A odnosa na početku istraživanja (E/A – ulaz), kod ukupnog broja ispitanika i promena stepena DDLK su bile statistički značajne ($p = 0,003$). Ispitanici kod kojih je došlo do poboljšanja (smanjen stepen DDLK) su u proseku imali najviše srednje vrednosti E/A na ulazu u istraživanje ($1,17 \pm 0,29$) (Grafikon 9).



Grafikon 9. Grafički prikaz srednjih vrednosti E/A odnosa na ulazu prema promenama stepena DDLK, kod obe grupe ispitanika

- ✓ Razlike srednjih vrednosti hemoglobina (Hgb – ulaz) na početku istraživanja, kod ukupnog broja ispitanika i promena stepena DDLK su bile statistički značajne ($p = 0,033$). Ispitanici kod kojih je došlo do poboljšanja (smanjen stepen DDLK) su, u proseku, imali najviši nivo Hgb ($152,65 \pm 11,59$) (**Grafikon 10**).



Grafikon 10. Grafički prikaz srednjih vrednosti hemoglobina na početku istraživanja (Hgb na ulazu), prema promenama stepena DDLK, kod obe grupe ispitanika

Ukoliko se poboljšanje stepena DDLK posmatra kao binarna promenljiva jednaka broju 1 - ukoliko se stepen DDLK smanjio, odnosno jednaka 0 - ukoliko se povećao ili ostao nepromenjen, analiza je pokazala da je od ukupnog broja ispitanika kod njih 23 (27,1%) došlo do poboljšanja. Pri tome je:

- ✓ **Univarijantna binarna logistička regresija** pokazala da je na poboljšanje DDLK uticala: pripadnost grupi za ASKR ($p = 0,006$), E ulaz ($p = 0,007$), E/A odnos na ulazu ($p = 0,003$) i nivo hemoglobina ($p = 0,026$).
- ✓ **Multivarijantna binarna logistička regresija** je pokazala da je na poboljšanje DDLK uticala: pripadnost grupi za ASKR ($p = 0,002$), E/A odnos na ulazu ($p = 0,001$) i nivo hemoglobina ($p = 0,002$). Količnik šanse (odds ratio) za pripadnost grupi za sveobuhvatnu kardijalnu rehabilitaciju je bio 49,259 (4,237 – 572,49). Ovo znači da je pripadnost grupi za ASKR povećavala šansu za poboljšanje DDLK oko 50 puta. Količnik šanse (odds ratio) za E/A-100 je 1,037 (1,015 – 1,060). Ovo znači da E/A

veći za 0,01, povećava šansu za poboljšanje DDLK oko 3,7%. Količnik šanse (odds ratio) za hemoglobin je 1,093 (1,033 – 1,157). Ovo znači da hemoglobin veći za 1 g/l povećava šansu za poboljšanje DDLK oko 9,3%, prikazano u **tabeli 27**.

Varijabla	Exp (95% CI for EXP)	p
Pripadnost grupi za SKR	49,259 (4,237 – 572,49)	0,002
E/A -100	1,037 (1,015 – 1,060)	0,001
Hgb	1,093 (1,033 – 1,157)	0,002

Tabela 27. Multivarijantna binarna logistička regresija: prikaz parametara koji su uticali na promenu dijastolne disfunkcije. Legenda: ASKR - sveobuhvatna kardijalna rehabilitacija; E/A-100 (E/A x100) - odnos brzina ranog i kasnog talasa transmitralnog utoka pomnožen sa 100; Hgb - nivo hemoglobina (g/l)

- ✓ Napred navedeno bi moglo da se tumači i na sledeći način: pacijenti koji su vežbali po programu ASKR i koji su imali “dobar” E/A ulaz (E/A viši odnos na ulazu u našem kontekstu znači “lošiju” DDLK) i više vrednosti hemoglobina, imali su veliku šansu da poprave DDLK.

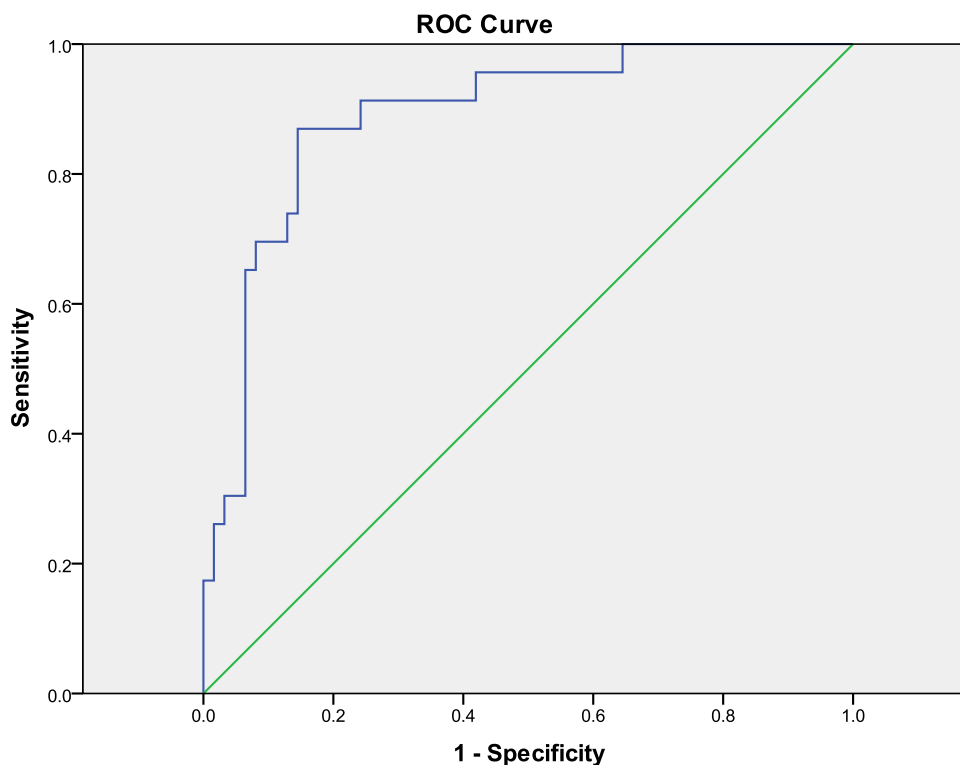
Pomoću multivarijantne binarne logističke regresije napravljen je i model za predviđanje poboljšanja DDLK. Model je nova varijabla određena na sledeći način:

$$\text{Model} = e^{\text{zbir}} / (1 + e^{\text{zbir}}) \cdot 100,$$

gde je ,

$$\text{zbir} = 3,892 \cdot \text{Grupa} + 0,089 \cdot \text{hemoglobin} + 0,037 \cdot \text{E/A} - 21,370,$$

pri čemu je Grupa = 1 za ispitanike koji su vežbali po programu ASKR (osnovna grupa), a Grupa = 0 za ispitanike koji nisu vežbali (kontrolna) po ovom programu. ROC kriva pokazuje da je navedeni Model odličan marker za procenu poboljšanja DDLK (area = 0,890, p < 0,0005). Videti **Grafikon 11**.



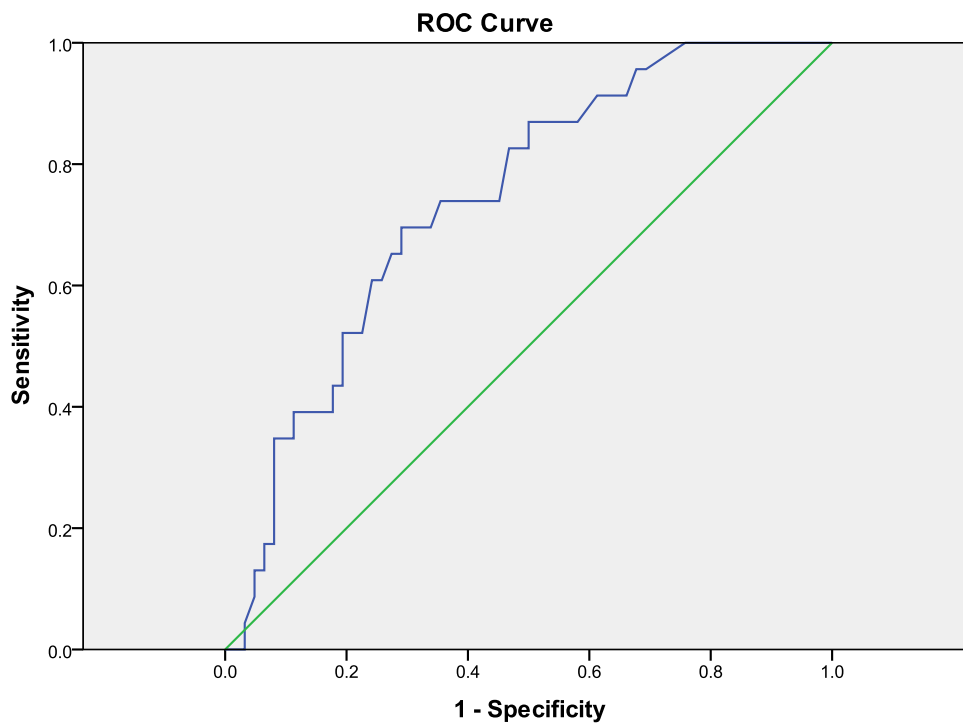
Grafikon 11. ROC (receiver operating characteristic) kriva za model koji predviđa poboljšanje DDLK

Prosečna vrednost (cut-off) za Model je 33, što znači da ako je vrednost Modela > 33 smatra se da je marker pozitivan. Senzitivnost Modela je 87,0% a specifičnost 85,5%. Ovaj Model može da ima praktičnu primenu. Na primer, ispitanik broj 7 je vežbao po programu ASKR, imao je hemoglobin 145 g/l, a vrednost E/A mu je bila 0,71. Vrednost njegovog markera je bila 12,55. Ova vrednost je daleko manja od granične vrednosti (cut off), pa je mogućnost da kod njega dođe do poboljšanja DDLK veoma mala. Dakle, nije bilo za očekivati da će kod ovog ispitanika doći do poboljšanja DDLK, što se po prognozama i ostvarilo. Pacijent broj 11 je takođe vežbao po programu sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije, imao je hemoglobin 143 g/L, a vrednost E/A mu je bila 1,49. Njegova vrednost markera je bila 85,14, što je daleko iznad 33 i kod njega je došlo do poboljšanja DDLK.

Maksimalna vrednost markera u grupi koja nije vežbala po programu ASKR je bila 31,17, odnosno nijedan ispitanik nije imao pozitivnu vrednost markera. Ovo znači da marker nije predvideo da u ovoj grupi dođe do poboljšanja. Pokazalo se da je samo kod jednog ispitanika iz ove grupe došlo do poboljšanja DDLK.

ROC kriva (**Grafikon 12**) pokazuje da i sama varijabla E/A može da bude dobar marker za poboljšanje DDLK (area = 0,741, $p = 0,001$). Presečna vrednost (cut-off) je 0,92 tj. ako je vrednost E/A bila veća od 0,92 smatra se da je marker pozitivan. Senzitivnost je 73,9% a

specifičnost 64,5%. Ovo, između ostalog pokazuje da je ulazna vrednost E/A bila važna za poboljšanje DDLK.



Garfikon 12. ROC kriva za E/A model koji predviđa poboljšanje DDLK.

6.0 DISKUSIJA

U savremenom svetu KABS je vodeći uzrok obolevanja i umiranja, a DDLK koja je često prati, mogući doprinosni faktor za loš klinički tok i ishod. Postavlja se pitanje u kom je obimu DDLK udružena sa KABS i da li savremeni programi SKR imaju uticaja na bolju prognozu ove grupe kardioloških bolesnika.

Mnogobrojna istraživanja su pokazala da programi SKR utiču na značajno smanjenje stope glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE), kako nakon hirurške revaskularizacije miokarda (CABG), tako i nakon perkutane koronarne intervencije (PCI). [142,143] Kod pacijenata sa KABS, po različitim ispitivanjima, SKR je pokazala dosledno smanjenje smrtnosti od svih uzroka umiranja kao i kardijalnih uzroka za 15-31%. [144] Ostale prednosti SKR po istim ispitivanjima odnose se na: poboljšanje metaboličkog profila (lipidni status i regulisanje glikemije); regulisanje povišenog krvnog pritiska; povećanje funkcionalnog kapaciteta i smanjivanje nivoa stresa; redukciju telesne mase; prestanak pušenja. [145, 146] I premda su brojne studije ukazale na pozitivne efekte programa SKR na funkcionalni status pacijenata nakon primenjenih revaskularizacionih procedura (PCI i CABG) još uvek postoji mnogo dilema i kontroverzi o efektima fizičkog treninga tokom programa SKR na srčanu funkciju i poboljšanje funkcionalnog kapaciteta kod revaskularizovanih pacijenata sa pridruženom dijastolnom disfunkcijom leve komore. [148,149,150,151]

Sam pojam DDLK odnosi se na nefiziološke mehaničke karakteristike miokarda koje obuhvataju: poremećenu LK dijastolnu distenzibilnost; poremećeno punjenje LK i usporenu ili odloženu relaksaciju LK, bez obzira na to da li je EFLK normalna ili redukovana i bez obzira na to da li je pacijent simptomatičan ili asimptomatičan. Dijastolna disfunkcija leve komore može biti posledica usporene i/ili nekompletne *relaksacije*, povećanog LK naknadnog opterećenja (*engl. "afterload"*) usled povećane *arterijske krutosti*, miokardne *hipertrofije*, miokardne *fibroze*, kompromitovanog elastičnog recoil-a, poremećenog untwisting-a (otpuštanja), dijastolnog dis-sinhronozma i remodelinga. [152-156]

Poznato je da je DDLK povezana sa: povećanim ukupnim mortalitetom (smrtnosti od svih uzroka); kardiovaskularnim mortalitetom; iznenadnom srčanom smrću; većim brojem hospitalizacija i pojavom srčane slabosti. I pored svih navedenih negativnih efekata prisustva DDLK još uvek nije jasan definitivni patofiziološki mehanizam koji povezuje DDLK sa kliničkim događajima i ishodima. Jedno od mogućih objašnjenja je da DDLK postepno

dovodi do “dijastolne srčane slabosti”, jednog od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u savremenom svetu. Takođe je poznato de je DDLK usko povezana i sa znatno većim brojem novonastalih atrijskih fibrilacija (AF) pri čemu je ovaj poremećaj ritma povezan sa lošijim kardiovaskularnim ishodom. Često se kod postojanja DDLK viđa fibroza miokarda kao posledica intrizične miokardne bolesti, pri čemu je ona supstrat za kružne (*engl. “re-entry”*) aritmije, predstavljajući patofiziološki milje koji je odgovoran za povezanost DDLK i lošeg kliničkog ishoda (kao što je npr. SCD).

Kao najčešći supstrat DDLK u mladim i srednjim godinama pominje se KABS (kod starijih je poznat veliki udeo AF i HTA). DDLK (poremećena relaksacija LK) se često javlja kod pacijenata sa KABS kao posledica ishemijom indukovanoog stresa/oštećenja kardiomiocita i/ili zbog prisustva miokardne zamenske (*engl.replacement*) fibroze, kao posledica izmene nekrotičnih kardiomiocita kolagenom i fibroznim tkivom. Takođe, KABS (miokardna ishemija i IM) može uticati na većinu potencijalnih doprinosnih faktora DDLK. I obrnuto, neinvazivna procena DDLK tokom stres testa može detektovati ishemiju miokarda, pri čemu samo prisustvo DDLK u mirovanju kod ovih pacijenata identifikuje one sa lošijom prognozom. [33, 34, 35, 36]

Nekoliko novijih naučnih istraživanja pokazalo je da EHO metodom TDI merenja redukovanih ranih dijastolnih brzina mitralnog anulusa (e') tokom dobutamin stres testa ili fizičkog stres testa, razdvaja pacijente sa ishemijom miokarda od pacijenata bez ishemije, sa senzitivnošću (78-93%) i specifičnošću (76-79%). Prisustvo DDLK u miru može biti koristan indikator u detekciji KABS. [33, 34, 35, 41] Hoffmann i sar.su objavili da su regionalne longitudinalne sistolne i dijastolne TDI vrednosti u miru niže kod pacijenata sa signifikantnom KABS u poređenju sa zdravim kontrolnim učesnicima u istraživanju. [38] Prisustvo DDLK kod pacijenata sa KABS (STEMI i drugi oblici AKS), kao i kod pacijenata sa hroničnom stabilnom KABS, ima prognostički značaj u kontekstu budućih neželjenih događaja. Poznato je da pojava DDLK kod pacijenata nakon prebolelog STEMI uslovljava izraženiji “remodeling” LK i daje perspektivno lošiju prognozu uz povećan rizik intra-hospitalnog ili ranog mortaliteta. Prisustvo restriktivnog LK modela punjenja nakon akutnog IM je prediktor 1-godišnje hospitalizacije od svih uzroka. Istraživanje Richardson-Lobbedez i sar. [47] pokazalo je da su kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, povišene vrednosti odnosa $E/e' > 15$, tokom prosečnog follow-up perioda od 2 godine, prediktori smrtnosti usled kardijalnih uzroka, nezavisno od drugih, takođe, važnih prediktora srčane smrtnosti poput EFLK i renalne funkcije. U ovom istraživanju utvrđeno je i da su nezavisni

prediktori srčane smrtnosti osim navedog odnosa $E/e' > 15$ bili i istorija koronarne arterijske bolesti, niži kreatinin klirens, više vrednosti glikemije na prijemu i niža LKEF.

Skorašnja meta-analiza observacionih podataka iz 12 prospektivnih studija koja je obuhvatila 3396 pacijenata sa IM, pokazala je da prisustvo restriktivnog tipa punjenja (prevalenca od 20%) u indeksnoj hospitalizaciji ima prognostički uticaj na ukupnu smrtnost, nezavisno od godina, pola, LK remodelinga, Killip funkcionalne klase, prisustva DM i aktuelne terapije. Čak i kod pacijenata navedene grupe sa očuvanom EFLK (prevalenca 9%), prisustvo restriktivnog tipa punjenja ostaje značajan prognostički prediktor. [45, 47, 48, 49, 50]

U našoj studiji istraživanjem su bili obuhvaćeni ispitanici oba pola i starosti od 18-65 godina, koji su na početku istraživanja imali neki od obilka DDLK, očuvanu ili relativno očuvanu EFLK $\geq 45\%$ i u prethodećoj indeksnoj hospitalizaciji interventnom metodom razrešen AKS.

U strukturi ispitanika po polu, zastupljenost ispitanika muškog pola bila je veća u obe grupe, što se uklapa i sa podacima u literaturi i u većini velikih istraživačkih studija koje su se bavile sličnom problematikom. U naše istraživanje nisu uključivane osobe starije od 65 godina života, s obzirom na poznat uticaj godina ("starenja") na kvalitet DFLK. Godine su ključna determinanta kada je u pitanju definisanje normalnih vrednosti brzina mitralnog utoka (odnosa E i A talasa) i vremenskih intervala (IVRT i DT). Sa godinama života brzina mitralnog E talasa opada, kao i odnos E/A, dok vrednosti DT i A talasa rastu. Promene parametara DFLK uslovljene godinama života, reprezentuju usporenu miokardnu relaksaciju i povećanu krutost, koje su delom posledice povećanog "afterload-a" usled povećane arterijske krutosti i poremećenog ventrikulo-arterijskog kuplinga, kao i redukovano end-dijastolnog volumena LK. Sve navedeno predisponira starije osobe razvoju DDLK i kasnije razvoju dijastolne srčane insuficijencije. [10,11,156]

U odnosu na opšte karakteristike studijske populacije i glavne FRKVB, kontrolna i osnovna grupa razlikovale su se statistički samo po godinama starosti ($p = 0,018$). Pri tome je osnovna grupa ("vežbači") bila čak i starija (ujedno i sklonija većem stepenu DDLK), mada smatramo da to nije bitnije uticalo na krajnje rezultate i razlike među ispitivanim grupama. Srednja vrednost godina u osnovnoj grupi je bila (57,6), a u kontrolnoj (53,2). Statistički je postojala razlika na početku istraživanja još samo između srednjih vrednosti LDL frakcije holesterola ($p = 0,026$). Na kraju ispitivanja se srednja vrednost LDL u obe grupe statistički značajno smanjila u odnosu na ulazne vrednosti ($p < 0,0005$), ali se u osnovnoj grupi smanjila značajno

više. Ovaj rezultat se može objasniti sa jedne strane mogućim pozitivnim efektom programiranih VFO na lipidni status, a s druge strane, svakako i punim efektom ASKR koja obuhvata i mere sekundarne prevencije sa adekvatnom primenom i kontrolom primene hipolipemika (statina pre svega), ali drugih terapijskih i preventivnih mera.

Fizički dozirani i nadgledani trening, u trajanju od 36 nedelja, sam po sebi može uticati na povećanje lipidne potrošnje i sniženja nivoa lipida u krvi mehanizmima koji obuhvataju povećanje aktivnosti lipoproteinske lipaze (LPL) odgovorne za hidrolizu kilomikrona i VLDL triglicerida u granule. Osim ovog opšte prihvaćenog mehanizma delovanja, nekoliko istraživačkih studija ukazalo je na druge moguće aspekte kojima fizički trening utiče na poboljšanje lipidnog profila:

- Povećana ekspresija ATP-vezujuće kasete transportera A-1 u makrofagima (ABCA-1) ima snažan efekat na reverzni holesterolski transport (RCT), plazmatsko formiranje HDL-C i protektivni antiaterosklerotski efekat. Ekspresija ABCA-1 gena bila je signifikantno drugačija pre i nakon fizičkog treninga;
- Povećana mRNA ABCA1 ekspresija nezavisno od intenziteta treninga. Korišćeni su humani CETP-transgen miševi randomizovani da “vežbaju” ili budu kontrolna grupa. Nakon 6 nedelja je utvrđeno da se nivo ABCA-1 proteina u jetri povećao 100% u grupi miševa koja je “vežbala”;
- Jetreni X receptor (LXR) je jedan od transkripcionih faktora u nukleranoj receptorskoj superfamiliji koji igra ključnu ulogu u jetrenom metabolizmu holesterola. Dokazano je da fizički trening može indukovati veću LXR i ABCA-1 ekspresiju i poboljšati RCT proces, što sve dovodi do povećanja HDL-C u krvi. [157, 158, 159, 160, 161, 162, 163]

U poređenju sa često skupim medikamentima, fizički trening je jeftiniji, jednostavniji i ima manje neželjenih efekata. Kokkinos i sar. [163] izveli su prospektivnu kohortnu studiju uticaja fizičkog treninga na metabolizam. Ispitanici su grupisani u jednu od četiri “fitness” kategorije, bazirano na vrednostima vršnog metaboličkog ekvivalenta (MET) dostignutog tokom treninga izdržljivosti i jednu od osam kategorija bazirano na funkcionalnom (“fitness”) statusu i statinskoj terapiji koju su uzimali. Nakon 10 godina od početka ispitivanja, kod osoba koje su uzimale statine ukupni i kardiovaskularni mortalitet se smanjio, a fitnes povećao. “Hazard ratio” (HR) za pacijente koji su bili u dobroj kondiciji (> 9 MET) je bio 0,3 u poređenju sa ispitanicima koji su na početku ispitivanja bili u lošijoj kondiciji (< 5 MET). Autori su

zaključili da je rizik od mortaliteta značajno redukovan kada se kombinuje statinska terapija sa aerobnim treningom, a u poređenju sa svakom metodom pojedinačno, te da je aerobni trening potreban kod pacijenata sa dislipidemijom. [158, 159, 160, 161, 162, 163]

Sa napred navedenim bi se mogao delom objasniti i pozitivan efekat fizičkog treninga na redukciju telesne mase i promene BMI na kraju našeg istraživanja kod ispitivane grupe. U kontrolnoj grupi BMI se nije značajno promenio ($p = 0,788$) na kraju u odnosu na početak istraživanja, a u osnovnoj grupi se srednja vrednost BMI značajno smanjila ($p < 0,0005$). Dobijeni rezultati se mogu objasniti fiziološkim događajima koji se javljaju u pozadini efekta fizičkog treninga na redukciju gojaznosti i samim tim BMI. Poznato je da je kod gojaznih osoba povišen nivo cirkulišućih inflamatornih markera. Fizički trening redukuje hroničnu inflamaciju kroz sledeće efekte:

- na mišićno tkivo uz generisanje mišićnih anti-inflamatornih “miokina”;
- na masno tkivo uz poboljšanje hipoksije i redukciju lokalne inflamacije u masnom tkivu;
- na endotelne ćelije uz redukciju leukocitne adhezije i produkciju sistemskih citokina;
- na imuni sistem uz sniženje broja proinflamatornih ćelija i smanjenu produkciju proinflamatornih citokina po ćeliji.

Vrlo je verovatno da fizički trening stimuliše angiogenezu masnog tkiva i povećava protok krvi, smanjujući na taj način hipoksiju i sa njom udruženu hroničnu inflamaciju u masnom tkivu gojaznih osoba. Fizička aktivnost na taj način može predstavljati komplementarni alternativni pristup za kliničko lečenje disregulacije endokanabinoidnog sistema kod gojaznih, bez neželjenih efekata koji se viđaju kod primene CB1 receptor antagonista. [164, 165, 166, 167]

U odnosu na prisustvo DDLK kod naših ispitanika, već je ranije napomenuto da DDLK može biti prekurzor u razvoju SI, kako one sa redukovanom (HF_rEF), tako i sa očuvanom istisnom frakcijom (HF_pEF). Longitudinalna evaluacija učesnika populacione kohortne studije sprovedene 2000. godine u Americi (OCHFS Trial) utvrdila je da je DDLK vrlo česta u ispitivanoj (opštoj) populaciji i da je ovaj poremećaj imao tendenciju da se pogoršava tokom vremena i bio je udružen sa porastom godina života. Pogoršanje DDLK moglo se dijagnostikovati čak i kod naizgled zdravih osoba. Prisustvo ili progresija DDLK označena je kao nezavisan faktor rizika za razvoj SI, naročito kod starih osoba. [168]

DDLK odnosi se na povećanu krutost i poremećenu relaksaciju LK što dovodi do povišenih pritisaka punjenja tokom komorske dijastole. Uprkos ovoj jednostavnoj definiciji, stvarno razumevanje uzroka DDLK i njene međupovezanosti sa miokardnom ishemijom je vrlo kompleksno. DDLK i KABS su međusobno isprepletene. Jedan od terapijskih ciljeva DDLK za koju još uvek nema dokazanog OMT je upravo i rešavanje KABS. Međutim, uočeno je da neki pacijenti sa DDLK nemaju simptome, dok se drugi sličnih fenotipskih karakteristika prezentuju kao jasna SI. Okidač koji pokreće DDLK ka manifestnoj HFpEF je još uvek nedovoljno prepoznat. Iako je DDLK indukovana miokardnom ishemijom, uloga KABS u prirodnom toku HFpEF nije u potpunosti razjašnjena. Nekoliko observacionih studija nije pokazalo prognostički uticaj KABS na razvoj HFpEF. S druge strane, Lam i sar. [168] poredili su kliničke i EHO karakteristike stanovnika okruga Olmsted u Minesoti (SAD) i to onih bez KV bolesti (n=617), u odnosu na one sa arterijskom hipertenzijom, ali bez SI (n=719) i u odnosu na one sa HFpEF (n=244). Ispitanici sa HFpEF imali su veću stopu KABS (53%) u poređenju sa onima sa HTA, ali bez SI (16%), odnosno kontrolnom grupom bez KV bolesti (0%). Ono što je važno da se DDLK evaluirana putem EHO, značajno razlikovala među navedenim ispitivanim grupama, nezavisno od prisustva KABS. Correa de Sa i sar. [169] utvrdili su da 29% pacijenata sa pretkliničkom DDLK (bez simptoma ili istorije SI) ima KABS. U dijabetičara, progresija DDLK bila je udružena sa miokardnom ishemijom koja je dijagnostikovana miokardnom perfuzionom scintigrafijom. Arterijska krutost, godine života, plućni vaskularni tonus i DM su mnogo čvršće povezani sa razvojem HFpEF, nego sa samom KABS.

Kod STEMI pogoršanje regionalne miokardne kontraktilnosti, formiranje ožiljka i promene u pritiscima punjenja LK rezultuju pojavom DDLK. Još su istraživanja i podaci iz 1992.g [56] među prvim pokazali da su deceleraciono vreme (DT) i restriktivni model punjenja nezavisni prediktori srčane slabosti. Meta analiza iz 2008 god. (≈ 3400 pac.) potvrdila je da restriktivni model punjenja predstavlja nezavistan prediktor smrti i najsnažniji dijastolni prediktivni faktor. [57] Od nedavno su, kao važni prediktivni faktori, u upotrebi i indeksi strain-a i deformacije.[58]

Često se postavlja pitanje u odnosu na značajnost prisustva DDLK, koji dijastolni parametar ima najveći prognostički značaj u smislu daljeg pogoršavanja i eventualnog razvoja HFpEF? Činjenica je da prisustvo najtežih poremećaja DFLK ("gradus III" DDLK, restriktivni tip punjenja LK i povišene vrednosti E/e') predstavlja prognostički najmoćnije prediktore. U odnosu na parametre DDLK, optimalna "cut off" vrednost varira od studije do studije, dok se

s druge strane u nekim studijama E/e' koristi kao kontinuirana varijabla bez identifikovane jasne "cut off" vrednosti. U do sada najvećoj i najnovijoj studiji Gardin i sar. [59] su pokazali da E/e' i E/A odnosi predstavljaju nezavisne prediktore ukupnog mortaliteta, srčane smrti i hospitalizacija, dajući dodatni značaj bazičnim demografskim karakteristikama i potrošnji kiseonika. Ovo je jedna od nekoliko studija koja je podvukla rastući značaj DDLK. [56, 57, 58, 59, 169, 170]

U našem istraživanju u odnosu na stepen DDLK nije se našla statistički značajna razlika u procentualnoj zastupljenosti stepena DDLK između grupa ($p = 0,305$) na početku istraživanja. U kontrolnoj grupi na ulazu 21 ispitanik (69,0%) je imao I (prvi) stepen, dok je 8 ispitanika (27,6%) imalo II (drugi) stepen DDLK. U osnovnoj grupi na ulazu 36 ispitanika (64,3%) je imalo I (prvi) stepen, dok je 20 ispitanika (35,7%) imalo II (drugi) stepen DDLK. Ni u jednoj grupi ispitanika nije bilo onih sa III (trećim) stepenom DDLK, jer oni po pravilu nisu zadovoljavali kriterijume za uključivanje u istraživanje (obično su to bolesnici u indeksnoj hospitalizaciji sa $EFLK \leq 45\%$ i često razvijenom kliničkom slikom HFrEF).

Promena stepena DDLK od uključivanja do završetka istraživanja bila je povezana sa pripadnosti grupi ($p = 0,001$). U kontrolnoj grupi je bilo 3 pogoršanja (10,3%) i samo 1 poboljšanje (3,4%) stepena DDLK, dok ostalih (25) ispitanika (86,3%) kontrolne grupe nisu imali promenu stepena DDLK. U osnovnoj grupi na kraju istraživanja uočeno je 1 pogoršanje (1,8%) i 22 poboljšanja (39,3%) stepena DDLK, dok ostalih (33) ispitanika (58,9%) osnovne grupe nisu imali promenu stepena DDLK. Prosečna razlika promene stepena DDLK na kraju u odnosu na početak istraživanja je u kontrolnoj grupi iznosila $(-0,069 \pm 0,371)$ što je predstavljalo statistički neznačajno ($p = 0,317$) pogoršanje. Prosečna razlika promena stepena DDLK na kraju u odnosu na početak istraživanja u ispitivanoj grupi iznosila je $(0,375 \pm 0,524)$ što je predstavljalo statistički značajno ($p < 0,0005$) poboljšanje. Razlika promena stepena DDLK na kraju u odnosu na početak istraživanja između grupa je bila statistički značajna ($p < 0,0005$). Rezultat potvrđuje prvu hipotezu da učešće u programu ASKR značajno utiče na poboljšanje stepena dijastolne disfunkcije leve komore.

Meta-analiza 6 randomizovanih kliničkih studija (RCT) Pandeya i sar.[137] je u fokus istraživanja postavila efikasnost fizičkog treninga kod pacijenata sa HFpEF, pri čemu su kao primarni ishodi od značaja praćeni: promena funkcionalnog statusa (merena kao promena peak VO_2) i poboljšanje kvaliteta života procenjivano preko upitnika "Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire" (MLHFQ). Kao sekundarni ishodi od značaja su praćeni uticaji fizičkog treninga na sistolnu i dijastolnu funkciju miokarda LK. Studija je pokazala da fizički

trening značajno poboljšava funkcionalni kapacitet i kvalitet života u poređenju sa kontrolnom grupom, ali bez signifikantnih promena u sistolnoj ili dijastolnoj funkciji LK.

Već je napomenuto da su se konvencionalne metode lečenja SI pokazale u velikoj meri neefikasne kada su u pitanju pacijenti sa HFpEF. Trenutno, efikasni terapijski pristupi za HFpEF su ograničeni i fokusiraju se prvenstveno na kontrolu i korekciju FRKVB, posebno HTA. Terapija kroz programe SKR i fizički trening predstavlja obećavajuću efikasnu dodatnu terapijsku opciju koja može da odloži progresiju bolesti, smanji upotrebu farmakoloških agenasa i smanji funkcionalna ograničenja i poboljša kvalitet života. Treba i istaći da je do nedavno objavljeno približno čak 100-nak randomizovanih kontrolisanih ispitivanja kada su u pitanju pacijenti sa HFrEF, dok je značajno manji broj (10-tak) takvih ispitivanja kada su u pitanju pacijenti sa HFpEF.

Nekoliko velikih naučnih studija: “PEP-CHF” (sa ACEI); “PARAMOUNT”, “CHARM-PRESERVED”, “I-PRESERVE” (sa AT1 blokatorima) ili “Aldo-DHF” i “TOPCAT” (sa spironolaktonom), nije pokazalo poboljšanje simptoma, morbiditeta ili mortaliteta kod pacijenata sa HFpEF. Štaviše, do sada nijedan poznati farmakološki agens nije pokazao uspeh u poboljšanju simptoma, funkcionalnog kapaciteta ili prognoze kod ovih pacijenata. Po novom “Vodiču za srčanu slabost” od strane evropskog kardiološkog udruženja (ESC), validna preporuka se odnosi samo na diuretik u odnosu na pojavu retencije tečnosti kod pacijenata sa HFpEF. Iz tih razloga, a na bazi dosadašnjeg manjeg broja ranije navedenih studija, fizički trening predstavlja obećavajuću strategiju u poboljšanju intolerancije fizičkog napora kod HFpEF pacijenata. Sve dosadašnje statističke analize još uvek malog broja RCT (po literaturi od 6-8) ukazale su na efikasnost fizičkog treninga u pogledu poboljšanja funkcionalnog kapaciteta i kvaliteta života, a čemu u prilog govori i naše istraživanje. Međutim, dokazi su i dalje neuverljivi u vezi sa promenama EHO parametara, biomarkera i drugih surogat markera end-pointa. [171, 172, 173, 174, 175]

Pearson i sar. [176] objavili su sistematski pregled svih istraživanja i meta-analizu efekata fizičkog treninga na DFLK kod pacijenata sa SI (HFrEF i HFpEF). Primarni nalaz od značaja u navedenoj meta-analizi je bio taj koji je pokazao da fizički trening signifikantno poboljšava parameter E/e' pacijenata sa SI, što ukazuje da je došlo do smanjenje pritisaka punjenja LK i samim tim poboljšanja DFLK. Odnos E/e' se smatra parametrom koji ima prednost u proceni DFLK u odnosu na E/A odnos i DT, jer je u manjoj meri volumno zavisani indeks LV relaksacije, redukuje uticaj godina i frekvence srca na DDLK i može se primenjivati i kod pacijenata sa AF. Kod pacijenata sa HFpEF, redukcija odnosa ili poboljšanje E/e' je prema Pearsonu i sar. konzistentna sa rezultatima ranijih meta analiza Dieberga i sar. [177], pri čemu

su Pearson i sar. uključili još jednu nedavnu studiju Fu i sar. [178] koju prethodna analiza (Dieberg i sar.) nije obuhvatila. I dok ukupni rezultati meta-analize Pearsona i sar. ukazuju na signifikantno poboljšanje E/e' odnosa, samo dve (a to su prethodno pomenuta studija Fu i sar. i studija Edelmana i sar. [139]) od analiziranih 5 studija ukazuju na signifikantno poboljšanje navedenog parametra pre-nakon intervencije u grupi koja je vežbala. Pozitivan nalaz E/e' parametra u prvoj velikoj randomizovanoj multicentričnoj studiji Edelmanna i sar. potvrdila je i nedavna studija Fu-a i sar. Oni su objavili rezultate istraživanja u kome se navodi da je 15% pacijenata sa HFpEF nakon višenedeljnog treninga fizičkim opterećenjem normalizovalo odnos E/e' (vrednosti < 8), kao i da je procenat pacijenata sa bazično povišenim E/e' (>15), bio smanjen. [179, 180]

Ukupni podaci analize Pearsona i sar. su takođe i u suprotnosti sa ranijim studijama kod pacijenata sa DDLK baziranih na konceptu "pre-nakon fizičkog treninga". [179] Te ranije studije nisu pokazale signifikantne promene E/e', nakon 16 nedelja aerobnog treninga. Egzaktno objašnjenje ovih suprotnih (suprostavljenih) nalaza među različitim studijama nije potpuno jasno, mada se može ponuditi čitav niz potencijalnih objašnjenja. Mogući uzroci različitih rezultata među studijama koje se bave problematikom odnosa između DDLK i fizičkog treninga sigurno počivaju na razlikama u etiologiji, komorbiditetima, polu i svakako farmakološkoj terapiji. Činjenica je i da su Edelman i Fu u svojim studijama obuhvatili dvostruko više ispitanika nego što je to bio uzorak u ostale tri studije. [181, 182, 183] Osim toga, sve prethodno sprovedene studije koje su se bavile problematikom DDLK nisu imale identični modalitet fizičkog treninga (razlikovali su se protokoli, dužina vežbi, ukupno trajanje programa SKR i sl.). Interesantno je npr. da su Fu i sar. primenjivali trening tipa HIIT (*engl.* "high intensity interval training"- HIIT) što se poklapa donekle i sa ranijim komparativnim istraživanjem Angadi i sar. Ovi autori su utvrdili da je stepen DDLK bio značajnije redukovan nakon HIIT treninga u poređenju sa treningom tipa MICT (*engl.* "moderate intensity continuous training"), a taj nalaz je bio stabilan (poboljšanje E/e' odnosa nakon HIIT kod pacijenata sa DMT2). [140, 141]

Činjenica je i potrebno je još jednom naglasiti da je navedeno poboljšanje E/e' odnosa iz meta analize RCT Pearsona i sar. kod pacijenata sa HFpEF, u kontrastu sa nalazima studija koje su se bavile pacijentima nakon akutnog STEMI, sa EF > 50%, a koje nisu potvrdile signifikantne promene E/e' odnosa. [149, 184] Kada se posmatraju te druge studije koje nisu našle povezanost između fizičkog treninga, KABS i DDLK, jedan od primera je istraživanje Fontes-Carvalho i sar. [184] koje je pratilo efekte fizičkog treninga na sistolnu i dijastolnu funkciju kod pacijenata nakon akutnog STEMI koji su bili uključeni u program SKR nakon

mesec dana od akutnog koronarnog događaja, u trajanju od 8 nedelja. DFLK evaluirana je putem TDI određivanja ranih dijastolnih brzina mitralnog anulusa ($e's$ i $e'l$) kao i odnosa E/e' . Autori su utvrdili da na kraju studije nije bilo signifikantnih promena parametara $e's$ ili $E/e's$ u grupi koja je vežbala. Uočeno je malo, iako nesignifikantno poboljšanje $e'l$ (srednja vrednost promene je iznosila $0,1 \pm 2,0$ cm/s; $P=0,40$), i $E/e'l$ odnosa (srednja vrednost promene je iznosila $-0,3 \pm 2,5$; $P=0,24$). Pacijenti u kontrolnoj grupi su imali nesignifikantno smanjenje $e'l$ (srednja vrednost promene je iznosila $-0,4 \pm 1,9$ cm/s; $P=0,09$) uz povećanje $E/e'l$ odnosa (srednja vrednost promene je iznosila $+0,3 \pm 3,3$; $P=0,34$), bez relevantnih promena drugih parametara DFLK. Korzeniowska-Kubacka i sar. [149] istraživali su efekat fizičkog treninga na DFLK uz pitanje da li njena vrednost može predvideti poboljšanje fizičkog kapaciteta kod pacijenata nakon STEMI sa očuvanom EFLK i blagom DDLK ($E/e' > 8$). Nakon 4,5 meseci trening programa peak VO_2 (mL/min/kgTT) je signifikantno porastao u grupi koja je vežbala u odnosu na grupu koja nije ($26,66 \pm 3,88$ vs. $28,79 \pm 5,00$ $p < 0,0001$), ali se TDI-om određivan E/e' (srednja vrednost $E/e's$ i $E/e'l$, kao $E/e'av$ ili u ovoj studiji, ali i drugim studijama često označavano kao E/E') nije značajnije menjao nakon treningprograma.

Nakon podele unutar trening grupe na 4 podgrupe: $E/e's > 10$ i $E/e's < 10$; $E/e'l > 8$ i $E/e'l < 8$, fizički kapacitet se na kraju programa vežbi promenio značajno samo kod onih pacijenata koji su imali $E/e's < 10$ i $E/e'l < 8$ (blaži stepen DDLK). Zaključeno je da trening program kod pacijenata nakon STEMI, sa očuvanom EFLK i blagim stepenom DDLK, dovodi do poboljšanja funkcionalnog kapaciteta samo u grupi koja je vežbala, dok se DDLK nije signifikantno menjala. Poboljšanje funkcionalnog kapaciteta bilo je signifikantno veće kod pacijenata sa "boljom" DFLK na početku istraživanja.

Ranije navedena meta-analiza Pearsona i sar. se takođe bavila i deskriptivnom analizom drugih parametara DDLK: E/A odnosom i DT , koje nisu smatrali adekvatnim za uvrštavanje u objedinjenu (pool) statističku analizu zbog ne-uniformnih promena ovih parametara između različitih kategorija DDLK. Pojedine meta-analize su ukazale na promene E/A odnosa i DT kod pacijenata sa HFpEF koji su vežbali, ali sa različitim, često i kontradiktornim rezultatima. [176,177]

Na osnovu navedenog može se zaključiti da i neki drugi faktori imaju uticaja na efekte fizičkog treninga na procenjeni kvalitet DFLK kod pacijenata nakon AKS:

- kriterijumi korišćeni za uključivanje, procenu i gradiranje stepena DDLK su se značajno menjali i razvijali tokom godina i između studijskih perioda i protokola, odnosno nisu bili isti i konstantni za različita klinička istraživanja;

- gradacijska vrednost bazične (na početku ispitivanja) DDLK;
- različiti etiološki faktori DDLK i različiti komorbiditeti koji na nju imaju uticaja;
- karakteristike sprovedenog fizičkog treninga (tip, intenzitet, dužina trajanja).

Osim toga, neki pacijenti u ranim stadijumima DDLK mogu tokom bazičnog EHO pregleda biti nedijagnostikovani, “promašeni” i kod njih se DD može manifestovati samo tokom opterećenja, tj. fizičkog treninga.[185] U većini studija, ali i u svakodnevnoj kliničkoj praksi, kao primarni parameter u proceni DDLK primenjuje se E/e’ parameter (pa i u ovoj meta analizi Pearsona i sar. [176]) iako su neka nedavna istraživanja postavila sumnju na pouzdanost E/e’ u proceni pritisaka punjenja, naročito u određenim grupama pacijenata. Santos i sar. [186] su utvrdili da kod pacijenata sa očuvanom EFLK, koji su zbog dispnee nejasne etiologije indikovani za kateterizaciju desnog srca, E/e’ odnos ne predstavlja pouzdan parametar procene PCWP, niti identifikuje pacijente sa povišenim PCWP u skladu sa dijagnozom HFpEF. Pozicione (posturalne) promene PCWP nisu bile povezane sa promenama E/e’ odnosa, naročito kod onih sa boljom miokardnom relaksacijom. Ovi podaci su u suprotnosti sa (manje više ustaljenom) primenom E/e’ odnosa kao pouzdanog “procenitelja” PCWP kod pacijenata sa dispneom nejasne etiologije i očuvanom EFLK. Slično, Sharifov i sar. [187] su utvrdili da nema dovoljno dokaza na osnovu kojih bi se moglo smatrati da odnos E/e’ može pouzdano procenjivati pritisak punjenja kod pacijenata sa HFpEF. Dijagnostička tačnost E/e’ za potvrdu ili isključivanje povišenih pritisaka LK i na taj način prisustva DDLK/HFpEF je ograničena i zahteva dalju validaciju u dobro projektovanom prospektivnom kliničkom ispitivanju.

Na osnovu svega napred iznetog, iako se može zaključiti na osnovu određenog broja naučnih istraživanja i rezultata dobijenih meta-analizama, da fizički trening utiče na poboljšanje E/e’ indeksa pacijenata sa SI i da je snažno sugestivan kada je u pitanju poboljšanje DFLK, bilo bi netačno reći da je on predstavlja konačan dokaz poboljšane DFLK, jer nijedan neinvazivni indeks nije savršen marker DFLK, naročito kada je u pitanju KABS.

U meta analiza Pandey i sar. [137] u pogledu uticaja fizičkog treninga na sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore, pet studija je utvrdilo da postoji uticaj fizičkog treninga na DDLK, pri čemu su u 3 studije praćeni kao parametri DDLK dva parametra - E/A i DT, u jednoj samo E/A, a u jednoj samo E/e’ parametar. Zajednički podaci za sve navedene studije nisu pokazali signifikantne promene E/A parametra (WMD - Weighted mean differences (ponderisane srednje vrednosti): 0,08; 95% CI: - 0,01 do 0,16; p = 0,08) ili DT (ms), (WMD: 2,92; 95% CI: - 18,56 do 24,41; p = 0,79) kod grupe koja je imala fizički trening u sklopu SKR u

odnosu na kontrolnu grupu. Takođe nisu uočene ni značajne promene sistolne funkcije (EFLK) kod grupe koja je imala fizički trening u sklopu SKR u odnosu na kontrolnu grupu na osnovu analize ukupnih podataka iz svih pet studija (WMD: 1,26%; 95% CI: - 0,13% do 2,66%; $p = 0,08$).

Shota Yamana i sar.[188] su se bavili uticajem SKR i fizičkog treninga na DDLK pacijenata sa koronarnom bolešću sa EFLK > 50%, podelivši ih na grupu koja je učestvovala u programu SKR i onu koja nije. Svaka grupa je dodatno podeljena na podgrupu sa višim ($E/e' > 15$) i podgrupu sa nižim ($8 < E/e' < 15$). Analizirani su uticaj fizičkog treninga na DDLK kroz određivanje E/e' na startu istraživanja i 6 meseci kasnije i zaključak je da se E/e' odnos značajno popravio u grupi koja je učestvovala u SKR ($14,5 \pm 7,8$ prema $11,4 \pm 4,9$; $p < 0,05$) u odnosu na grupu koja nije učestvovala u programu SKR ($13,2 \pm 6,8$ prema $12,8 \pm 6,4$; $p =$ bez stat. značajnosti). Osim toga kod podgrupe pacijenata sa višim E/e' odnosom, on se signifikantno popravio na kraju istraživanja posebno u grupi koja je uključena u SKR ($22,9 \pm 8,2$ prema $13,4 \pm 7,3$, $p < 0,05$); dok se u grupi koja nije vežbala nije značajnije popravio ($22,7 \pm 8,1$ prema $19,7 \pm 10,5$; $p =$ bez stat. značajnosti). U SKR grupi bilo je signifikantnog povećanja peak VO_2 , međutim promene E/e' nisu bile u korelaciji sa promena peak VO_2 .

U našem istraživanju značajne razlike promena EHO parametara na kraju istraživanja između kontrolne i ispitivane grupe utvrđene su kod dva parametra ($e'1$ i $E/e'1$).

Na početku istraživanja u osnovnoj grupi $E/e'1$ je iznosio ($8,02 \pm 2,98$), a na kraju ($6,97 \pm 2,17$). U osnovnoj grupi se navedeni parameter smanjio ($1,05 \pm 2,46$), što je predstavljalo statistički značajno smanjenje ($p = 0,002$). $E/e'1$ se nije značajno promenio u kontrolnoj grupi u odnosu na početak istraživanja ($p = 0,226$). Na početku istraživanja u osnovnoj grupi $e'1$ je iznosio ($0,097 \pm 0,027$), a na kraju istraživanja ($0,108 \pm 0,031$) što je predstavljalo značajno povećanje ($p < 0,0005$). U kontrolnoj grupi početni $e'1$ ($0,093 \pm 0,025$) se smanjio ($0,003 \pm 0,025$), što nije predstavljalo značajnu promenu na kraju ispitivanja ($p = 0,515$). Razlika srednjih vrednosti promena (početak i kraj ispitivanja) parametra $e'1$ između ispitivane i kontrolne grupe je takođe bila statistički značajna ($p = 0,009$).

Istraživanje je između ostalog pokazalo koji su faktori uticali na to da se poboljša DDLK, s obzirom na činjenicu da je njeno poboljšanje uočeno kod 23 (27,1%) ispitanika obe grupe, odnosno poboljšanje za jedan stepen kod 1 (3,4%) ispitanika kontrolne grupe i čak 22 (39,3%) ispitanika osnovne grupe. Utvrđeno je da faktori kao što su: pol; prisustvo šećerne bolesti (DM); prisustvo hiperlipoproteinemije (HLP); prisustvo pušenja; gojaznosti; opstruktivnog ili restriktivnog ventilatornog poremećaja, nisu pokazali povezanost (uticaj) na promene stepena DDLK tokom ispitivanja. Ispitanici kod kojih je došlo do poboljšanja DDLK (smanjenje

stepena DDLK) su u proseku imali: najviši ulazni EHO talas "E" ($0,83 \pm 0,22$); najviši ulazni E/A odnos ($1,17 \pm 0,29$), što u našem kontekstu i prema gradiranju stepena znači DDLK težeg (II stepena - po tipu pseudonormalizacije) i najviši nivo Hgb ($152,65 \pm 11,59$).

Univarijantna binarna logistička regresija je pokazala da na poboljšanje DDLK utiču: pripadnost grupi koja je obavila kompletan program ASKR ($p = 0,006$), ulazna vrednost "E" talasa ($p = 0,007$); ulazni odnos E/A ($p = 0,003$) i nivo hemoglobina u krvi ($p = 0,026$). Multivarijantna binarna logistička regresija je pokazala da na poboljšanje DDLK utiču: pripadnost grupi koja je obavila kompletan program ASKR ($p = 0,002$); ulazni E/A odnos ($p = 0,002$) i nivo hemoglobina u krvi ($p = 0,001$). Dakle, pacijenti koji su vežbali po programu ASKR, ukoliko su imali "dobar" E/A ulaz (pri čemu viši odnos E/A na ulazu u našem kontekstu znači "lošiju" DDLK) i dobru koncentraciju hemoglobina u krvi, imali su i najveću šansu da poprave DDLK na kraju ispitivanja.

U meta-analizi Pandey i sar. [137] koja je razmatrala uticaj fizičkog treninga na FS pacijenata sa HFpEF, pokazalo se da fizički trening utiče na značajno poboljšanje vršne potrošnje kiseonika (peak VO_2) među pacijentima sa HFpEF od početka ispitivanja pa tokom perioda praćenja (WMD: 2,72; 95% CI: 1,79 do 3,65; $p = 0,0001$). Analiza je takođe pokazala da nije bilo signifikantnog uticaja godina, pola i početnih bazičnih vrednosti peak VO_2 na ukupnu EFLK.

Jedna od postavljenih hipoteza našeg istraživanja odnosila se i na posmatranje uticaja stepena DDLK na FS pacijenata, kako u osnovnoj tako i u kontrolnoj grupi. Akcenat je stavljen na posmatranje izlaznih rezultata pacijenata koji su imali lošiju DFLK, viši E/A odnos, viši E/e'av i nižu EFLK na ulazu u ispitivanje. Očekivalo se da oni na kraju ispitivanja imaju lošiju FS, niži peak VO_2 , niži VO_2 predict, niži METs i lošiji odnos VE/ VCO_2 . Na osnovu dobijenih rezultata našim istraživanjem, uočeno je da je peak VO_2 u pozitivnoj korelaciji sa EFLK ($r = 0,287$, $p = 0,008$) i u negativnoj korelaciji sa E/e'av ($r = -0,260$, $p = 0,016$). Ovo praktično znači, da većim vrednostima EFLK, odgovaraju više vrednosti peak VO_2 , a višim vrednostima E/e'av (viši pritisci punjenja LK) odgovaraju niže vrednosti peak VO_2 ; moglo bi to tumačiti i na sledeći način: nižim vrednostima EFLK i višim vrednostima E/e'av odgovaraju niže vrednosti peak VO_2 .

Signifikantan pokazatelj FS ispitanika je i vrednost VO_2 u momentu VP, iskazana kao procenat od vršne (peak) vrednosti VO_2 na kraju CPET. U odnosu na navedeni CPET parametar (pp VO_2 (%)), uočeno je da je on u pozitivnoj korelaciji sa EFLK ($r = 0,344$, $p = 0,001$) i u negativnoj korelaciji sa E/A ($r = -0,233$, $p = 0,032$). Ovo se može tumačiti tako da

većim vrednostima EFLK odgovaraju više vrednosti ppVO₂(%), a da višim vrednostima E/A odgovaraju niže vrednosti ppVO₂(%); moglo bi se tumačiti i na sledeći način: nižim vrednostima EFLK i višim vrednostima E/A odgovara niža vrednost ppVO₂(%).

Za još jedan parametar funkcionalne procene (METs) uočeno je da je u pozitivnoj korelaciji sa EFLK ($r = 0,344$, $p = 0,001$), odnosno da većim vrednostima EFLK, odgovaraju više vrednosti dostignutih METs. Za VE/VCO₂ je utvrđeno da nije u korelaciji sa sledećim parametrima praćenim tokom našeg istraživanja: EFLK, E/A, E/e' av.

Edelman i sar. [139] su prijavili da poboljšanje parametra E/e' korelira sa promenama peak VO₂ i kvalitetom života, (što mi u našem ispitivanju nismo dobili). Heterogenost fenotipova među pacijentima sa HFpEF sigurno utiče na to da se rezultati ne mogu generalizovati na čitavu populaciju ovih pacijenata.

Pored ultrazvučnih parametara, kao pokazatelji promena FS ispitivane su razlike u promenama CPET parametara (početak i kraj istraživanja) između kontrolne i osnovne grupe. Pokazalo se da su se tri parametra (peakVO₂; ppVO₂(%), METs) različito ponašala (menjala) u ovim grupama, odnosno da je razlika srednjih vrednosti promena navedenih parametara između osnovne i kontrolne grupe bila statistički značajna.

Tako je na početku istraživanja u osnovnoj grupi peak VO₂ (mlO₂/kgTT/min) iznosio ($23,15 \pm 4,99$), na kraju ($24,82 \pm 5,77$), što znači da se tokom programa ASKR povećao ($1,67 \pm 4,29$), što je predstavljalo statistički značajano povećanje ($p = 0,005$). S druge strane, na početku istraživanja u kontrolnoj grupi peakVO₂ je iznosio ($23,01 \pm 3,99$), a na kraju istraživanja ($21,21 \pm 4,05$), što je značilo da se ovaj parametar smanjio ($1,79 \pm 3,84$) u statistički značajnom obimu ($p = 0,018$). Istraživanje je takođe pokazalo da je razlika srednjih vrednosti promena peak VO₂ (početak i kraj ispitivanja) između osnovne i kontrolne grupe bila statistički značajna ($p < 0,0005$) u korist poboljšanja ovog parametra FS kod osnovne grupe pacijenata. Drugi ispitivani parameter FS (peakVO₂%) je na početku istraživanja u osnovnoj grupi iznosio ($89,77 \pm 18,10$), na kraju ispitivanja je iznosio ($96,93 \pm 17,76$), što je značilo da se ovaj parametar povećao ($7,16 \pm 18,51$) i što je predstavljalo statistički značajno povećanje ($p = 0,005$). U kontrolnoj grupi srednja vrednost peakVO₂% se smanjila ($5,28 \pm 14,39$), što ipak nije predstavljalo statistički značajno smanjenje ($p = 0,058$), mada je razlika srednjih vrednosti promena peakVO₂% (ppVO₂(%)) između osnovne i kontrolne grupe bila statistički značajna ($p = 0,002$). Poboljšanje navedenog parametra FS je bilo značajnije izraženo kod osnovne grupe, dok je kod kontrolne grupe došlo do čak manjeg pada u odnosu na ulazne vrednosti. Ako se pogledaju rezultati još jednog veoma bitnog parametra FS

pacijenata (METs) onda se zapaža da su srednje vrednosti na početku istraživanja u osnovnoj grupi iznosile ($6,54 \pm 1,37$), na kraju ($7,12 \pm 1,61$), što je predstavljalo povećanje od ($0,58 \pm 1,12$) sa velikom statističkom značajnošću ($p < 0,0005$). Vrednosti METs su na početku istraživanja kod kontrolne grupe iznosile ($6,62 \pm 1,23$) i nisu se statistički razlikovale od srednjih vrednosti osnovne grupe. Na izlaznom CPET su srednje vrednosti METs za kontrolnu grupu iznosile ($6,06 \pm 1,16$) što je predstavljalo smanjenje ($0,55 \pm 1,12$) sa statističkom značajnošću ($p = 0,013$). Kada su se uporedile srednje vrednosti promena (na kraju ispitivanja) METs između osnovne i kontrolne grupe, dobijena je statistički značajna razlika ($p < 0,0005$) u korist veće funkcionalne sposobnosti pacijenata iz ispitivane grupe.

Ukoliko se pogleda literatura koja se bavila prediktivnim značajem CPET i parametara dobijenih metodom CPET, prema entitetu DDLK, prediktivna uloga CPET i njenih parametara u odnosu na prognozu i tretman DDLK i pogotovo HFpEF, još uvek nije standardizovana, a podaci su daleko od toga da budu definitivni. Prema pojedinim rezultatima vrednosti nekih CPET parametara: peak VO_2 , VE/VCO₂ slope i EOV (periodično oscilatorno disanje) zadržavaju svoj prediktivni značaj u odnosu na razvoj HFpEF, dok su prema drugim rezultatima vrednosti peak VO_2 i ppVO₂% povezani sa ishodom, pri čemu parametri VE/VCO₂ slope i EOV nisu. [94, 95, 96, 97, 98, 99]

Na kraju, treba naglasiti da su u našem istraživanju svi ispitanici koji su bili uključeni u program ASKR isti realizovali u u punom obimu, što znači da su imali 36 vežbi fizičkim opterećenjem (12 nedelja), tri puta nedeljno, u trajanju od po najmanje 30 minuta. Tokom perioda ASKR bilo je veoma važno pratiti i odgovor srčane frekvence (SF) na zadato opterećenje. Kod onih pacijenata koji su bili asimptomatični, dobro podnosili radni napor i kod kojih je vremenom došlo do pada SF na zadato opterećenje (iskazatelj poboljšanja FS pacijenta nakon AKS), podizano je radno opterećenje (korekcija težine radnog opterećenja na trenažnom ergo biciklu) sa ciljem da se uvek dostigne optimalna SF određena tokom ulaznog CPET. Tokom programa ASKR su veoma pažljivo praćeni FRKVB i sprovedene su mere za njihovo regulisanje ukoliko se pokazalo da su merne jedinice ili ponašanja izvan referentnih vrednosti: povišene vrednosti TA; poremećaji lipidnog statusa; povećane vrednosti TM I BMI; razgovori u vezi prestanka pušenja. Značajna je i činjenica da u toku programa ASKR u ispitivanoj grupi nije zabeležena pojava ni jednog MACE.

7.0 ZAKLJUČCI

1. Program ambulantne sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije, kod pacijenata lečenih perkutanom koronarnom intervencijom, u okviru akutnog koronarnog događaja i sa prisutnom dijastolnom disfunkcijom leve komore, utiče značajno na poboljšanje faktora rizika kardiovaskularnih bolesti; naročito u odnosu na sniženje vrednosti LDL holesterola, redukciju telesne mase i objektivno smanjenje indeksa telesne mase (BMI).
2. Ne postoji statistički značajna povezanost između promene stepena dijastolne disfunkcije leve komore u odnosu na vrednosti na početku istraživanja i sledećih karakteristika ispitivanih pacijenata: pola; prisustva šećerne bolesti (DM); prisustva hiperlipoproteinemije (HLP); prisustva pušenja; gojaznosti; opstruktivnog ili restriktivnog ventilatornog poremećaja.
3. Učešće u programu ambulantne sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije značajno utiče na poboljšanje stepena dijastolne disfunkcije leve komore, što se manifestuje kroz promene vrednosti pojedinih ehokardiografskih parametara koji definišu njenu dijastolnu funkciju (e'_{1} i E/e'_{1}).
4. Ambulantna sveobuhvatna kardijalna rehabilitacija značajno utiče na poboljšanje funkcionalnog statusa kod pacijenata nakon lečenog akutnog koronarnog sindroma i sa nekom formom dijastolne disfunkcije leve komore, što je objektivno iskazano kroz povećanje vrednosti vršne potrošnje kiseonika (peak VO_2); procenta predviđene potrošnje kiseonika (pp VO_2 (%)) i metaboličkog ekvivalenta (METs).
5. Postoji pozitivna korelacija između ehokardiografskih parametara procene sistolne i dijastolne funkcije miokarda leve komore i parametara procene funkcionalnog statusa dobijenih ergospirometrijskim testom.
6. Vršna potrošnja kiseonika (peak VO_2) kao jedan od najšire primenjivanih i najobjektivnijih parametara procene funkcionalnog statusa je u pozitivnoj korelaciji sa

ejekcionom frakcijom leve komore (EFLK) i u negativnoj korelaciji sa ehokardiografskim parametrom koji reprezentuje povišene pritiske punjenja leve komore (E/E'av).

7. Nižim vrednostima ejekcione frakcije leve komore i višim pritiscima punjenja (E/E'av), odgovaraju niže vrednosti vršne potrošnje kiseonika (peak VO₂).
8. Procenat ostvarene vršne potrošnje kiseonika (ppVO₂ (%)) je u pozitivnoj korelaciji sa ejekcionom frakcijom leve komore i u negativnoj korelaciji sa E/A odnosom, kao jednim od parametara procene dijastolne disfunkcije leve komore.
9. Nižim vrednostima ejekcione frakcije leve komore i višim vrednostima E/A odnosa odgovaraju niže vrednosti ppVO₂(%).
10. Dostignuta vrednost metaboličkog ekvivalenta (MET) tokom spiroergometrijskog testa je u pozitivnoj korelaciji sa ejekcionom frakcijom leve komore. Višim vrednostima ejekcione frakcije leve komore, odgovaraju veće vrednosti postignutog metaboličkog ekvivalenta (MET) tokom spiroergometrijskog testa.
11. Ne postoji pozitivna korelacija između ventilatorne efikasnosti VE/VCO₂ ostvarene tokom spiroergometrijskog testa i ehokardiografskih parametra - EFLK, E/A i E/e'av koji reprezentuju sistolnu i dijastolnu disfunkcije leve komore.
12. Pacijenti koji su učestvovali u programu ambulantne sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije su imali najveće šanse da poboljšaju dijastolnu disfunkciju leve komore ukoliko su na početku ispitivanja imali viši E/A odnos i veće vrednosti Hgb u odnosu na ostale ispitanike.
13. Istraživanjem dobijeni Model, koji obuhvata učešće u programu ambulantne sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije, E/A odnos i vrednost hemoglobina (Hgb) na početku istraživanja je nova varijabla i odličan marker za procenu poboljšanja dijastolne disfunkcije leve komore na kraju programa ambulantne sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije.

14. Ehokardiografska E/A varijabla sama po sebi može da bude dobar prediktivni marker za procenu mogućnosti poboljšanja dijastolne disfunkcije leve komore.

15. Trening fizičkim opterećenjem u sklopu ambulantne sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije može se koristiti kao efektivna nefarmakološka mera za poboljšanje funkcionalnog statusa kod pacijenata nakon lečenog akutnog koronarnog sindroma i sa znacima dijastolne disfunkcije leve komore. Efekat fizičkog treninga se ispoljava najverovatnije primarno, preko ne-kardijalnih mehanizama, kao što su: poboljšanje funkcije periferne arterijske cirkulacije i funkcije skeletne muskulature.

8.0 LITERATURA

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32(23):2999-3054.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, Mc Fadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J.* 2002;23:1809-1840.
3. Hadsai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gritt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of acute coronary syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002;23:1190-1201.
4. WHO Expert Committee on Rehabilitation after Cardiovascular Diseases, with Special Emphasis on Developing Countries. WHO Library Cataloguing in Publication Data. ISBN 9241208317.
5. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001:1-18.
6. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u 2015. godini, Srbija. Institut za javno zdravlje Republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, <http://www.batut.org.rs>.
7. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Wilkins E. Trends in the Epidemiology of Cardiovascular Disease in the UK. *Heart.* 2016;102:1945-1952.
8. World Health Organization: Rehabilitation and comprehensive secondary prevention after acute myocardial infarction. *EURO Rep Stud.* 1983;84:1-99.
9. Goff DC, Lloyd-Jones ML, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1; 63(25 0 0): 2935–2959.

10. Catherine M.Otto. Textbook of Clinical Echocardiography. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013.
11. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 22(2):107–133.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7: 79–108.
13. Maznycka A, et al. The ischaemic constellation: an alternative to the ischaemic cascade—implications for the validation of new ischaemic tests. *Open Heart.* 2015;2(1):e000178.
14. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987; 59(7):23C-30C.
15. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2357–2363.
16. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15: 167–184.
17. Lee RT, Lord CP, Plappert T, Sutton MS. Prospective Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery diastolic pressure in the medical intensive care unit. *Am J Cardiol.* 1989; 64: 1366–1370.
18. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC, Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 823–824.

19. Gaasch WH, Zile MR. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure. *Annu Rev Med.* 2004;55:373-94.
20. Kitzman DW, Little WC. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis. *Circulation.* 2012;125:743–745.
21. Wael AA, Thomas JD, Rodriguez LL, Jaber WA. Prognostic Value of Diastolic Dysfunction: State of the Art Review. 2014; 22(2):79-87.
22. Oktay AA, Sanjiv J Shah SJ. Diagnosis and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: 10 Key Lessons. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11(1): 42–52.
23. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010;3:617–26.
24. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012;126:65–75.
25. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I - diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation.* 2002;105(11): 1387-1393.
26. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002;90:1284–1289.
27. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol.* 1998;82:756–761.
28. Manning W.J, Silverman DI, Katz SE, Douglas PS. Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:221–225.
29. Stefanadis C, Dernellis J, Lambrou S, Toutouzas P. Left atrial energy in normal subjects in patients with symptomatic mitral stenosis and in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 1998;82:1220–1223.

30. Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N, Hashimoto A, Uno K, Nakata T, et al. Strain rate imaging for non-invasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:729–736.
31. Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, Fusco A, Martiniello AR, Russo MG et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112:387–395.
32. Bouchard JL, Aurigemma GP, Hill JC, Ennis CA, Tighe, D.A. Usefulness of the pulmonary arterial systolic pressure to predict pulmonary arterial wedge pressure in patients with normal left ventricular systolic function. *Am J Cardiol.* 2008;101:1673–1676.
33. Ohara T, Little WC. Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology.* 2010;25(6):613–621.
34. Tsougos E, Panou F, Paraskevaidis I, et al. Exercise-induced changes in E/E' ratio in patients with suspected coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2008;19:405–411.
35. Nakajima Y, Kane GC, McCully RB, et al. Left ventricular diastolic filling pressures during dobutamine stress echocardiography: relationship to symptoms and ischemia. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:947–953.
36. Ishii K, Imai M, Suyama T, et al. Exercise-induced postischemic left ventricular delayed relaxation or diastolic stunning: is it a reliable marker in detecting coronary artery disease? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:698–705.
37. Paraskevaidis IA, Tsougos E, Panou F, et al. Diastolic stress echocardiography detects coronary artery disease in patients with asymptomatic type II diabetes. *Coron Artery Dis.* 2010; 21:104–112.
38. Hoffmann S, Mogelvang R, Olsen NT, et al. Tissue Doppler echocardiography reveals distinct patterns of impaired myocardial velocities in different degrees of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:602–607.
39. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11:1013-9.
40. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation.* 2000;102:1158-64.

41. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijmens B, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation*. 2005;112:2157-62.
42. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789-93.
43. Choudhury L, Gheorghiade M, Bonow RO. Coronary artery disease in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol*. 2002;89:719–22.
44. Shah SJ. Evolving approaches to the management of heart failure with preserved ejection fraction in patients with coronary artery disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2010;12:58–75.
45. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators, Moller JE, Whalley GA, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008; 117:2591– 2598.
46. Khumri TM, Reid KJ, Kosiborod M, et al. Usefulness of left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of one-year rehospitalization in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103:17–21.
47. Richardson-Lobbedez M, Marechaux S, Bauters C, et al. Prognostic importance of tissue Doppler-derived diastolic function in patients presenting with acute coronary syndrome: a bedside echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:594–598.
48. Shanks M, Ng AC, van de Veire NR, et al. Incremental prognostic value of novel left ventricular diastolic indexes for prediction of clinical outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105:592–597.
49. Jons C, Joergensen RM, Hassager C, et al. Diastolic dysfunction predicts new-onset atrial fibrillation and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and depressed left ventricular systolic function: a CARISMA substudy. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:602–607.

50. Khumri TM, Walker BL, Magalski A, et al. Combined assessment of myocardial perfusion and diastolic function enhances risk stratification in patients with anterior wall myocardial infarction. *Echocardiography*. 2009;26:61–65.
51. Ren X, Na B, Ristow B, et al. Usefulness of diastolic dominant pulmonary vein flow to predict hospitalization for heart failure and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2009;103:482–485.
52. Ristow B, Ali S, Whooley MA, et al. Usefulness of left atrial volume index to predict heart failure hospitalization and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease and comparison to left ventricular ejection fraction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2008;102:70–76.
53. Stevens SM, Farzaneh-Far R, Na B, et al. Development of an echocardiographic risk-stratification index to predict heart failure in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:11–20.
54. Andersen NH, Karlsen FM, Gerdes JC, et al. Diastolic dysfunction after an acute myocardial infarction in patients with antecedent hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:171–177.
55. Arruda-Olson AM, Enriquez-Sarano M, Bursi F, et al. Left ventricular function and C-reactive protein levels in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105:917–921.
56. Oh JK, Ding ZP, Gersh BJ, et al. Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 1992;5:497–503.
57. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography AMIC, Moller JE, Whalley GA, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient metaanalysis: meta-analysis research group in echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:2591–2598.
58. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, et al. Myocardial relaxation, restoring forces, and early-diastolic load are independent determinants of left ventricular untwisting rate. *Circulation*. 2012;126:1441–1451.
59. Gardin JM, Leifer ES, Kitzman DW, et al. Usefulness of Doppler echocardiographic left ventricular diastolic function and peak exercise oxygen consumption to predict cardiovascular

outcomes in patients with systolic heart failure (from HF-ACTION). *Am J Cardiol.* 2012;110:862–869.

60. Dodić S. Procena funkcionalne sposobnosti i principi kardijalne rehabilitacije. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2018.

61. Janet MW, Ekelund U, Besson H, Mezzani A, Geladas N, Vanhees L. Assessment of physical activity – a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12:102-114.

62. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, Martens M, Huygens W, Troosters T, Beunen G. How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12(2):102-14.

63. Hill J, Timmis A. ABC of electrocardiography: Exercise tolerance testing. *BMJ.* 2002;324:1084-1087.

64. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1531-40.

65. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(6):793-800.

66. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.

67. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing

What Is its Value? 2017;70(13):1618-36.

68. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982;65:1213–1223.

69. 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;83:778–786.
70. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):3-15.
71. Scardovi AB, Coletta C, De Maria R, Perna S, Aspromonte N, Feola M, Rosso G, Greggi M, Ceci V. The cardiopulmonary exercise test is safe and reliable in elderly patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med*. 2007;8:608–612.
72. Davies LC, Francis DP, Piepoli M, Scott AC, Ponikowski P, Coats AJ. Chronic heart failure in the elderly: value of cardiopulmonary exercise testing in risk stratification. *Heart*. 2000;83:147–151.
73. Cicoira M, Davos CH, Florea V, Shamim W, Doehner W, Coats AJ, Anker SD. Chronic heart failure in the very elderly: clinical status, survival, and prognostic factors in 188 patients more than 70 years old. *Am Heart J*. 2001;142:174–180.
74. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, MD, Milani RV, MD, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1345–1354.
75. Lavie CJ, Cahalin LP, Chase P, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with heart failure. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:251–258.
76. Osman AF, Mehra MR, Lavie CJ, Nunez E, Milani RV. The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2126–2131.
77. Agostoni P, Emdin M, Corrà U, Veglia F, Magri D, Tedesco CC, et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2008;29:2367–2372.

78. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:744–758.
79. Guazzi M, Myers J, Vicenzi M, Bensimhon D, Chase P, Pinkstaff S, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing characteristics in heart failure patients with and without concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J.* 2010;160:900–905.
80. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126:2261–2274.
81. 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.
82. Arena R, Myers J, Kaminsky LA. Revisiting age-predicted maximal heart rate: Can it be used as a valid measure of effort? *Am Heart J.* 2016; 173: 49–56.
83. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(8):873-934.
84. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation.* 1989;80:769–781.
85. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1241–1251.
86. Agostoni P, Wasserman K, Perego GB, et al. Oxygen transport to muscle during exercise in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1997;79:1120–1124.

87. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1945–1954.
88. Stringer WW, Hansen JE, Wasserman K. Cardiac output estimated non - invasively from oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol.* 1985;82:908–912.
89. Wagner PD. Muscle O₂ transport and O₂ dependent control of metabolism. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27:47–53.
90. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8:286–294.
91. Dunlay SM, Allison TG, Pereira NL. Changes in cardiopulmonary exercise testing parameters following continuous flow left ventricular assist device implantation and heart transplantation. *J Card Fail.* 2014;20:548–554.
92. Kitzman DW, Groban L. Exercise intolerance. *Heart Fail Clin.* 2008;4:99–115.
93. Maor E, Grossman Y, Balmor RG, Segel M, Fefer P, Ben-Zekry S, et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:151–158.
94. Farr MJ, Lang CC, LaManca JJ, Zile MR, Francis G, Tavazzi L, et al. MCC-135 GO1 Investigators. Cardiopulmonary exercise variables in diastolic versus systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;102:203–206.
95. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1883–1890.
96. Guazzi M, Arena R, Pellegrino M, et al. Prevalence and characterization of exercise oscillatory ventilation in apparently healthy individuals at variable risk for cardiovascular disease: a subanalysis of the EURO-EX trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:328–334.
97. Shafiq A, Brawner CA, Aldred HA, Lewis B, Williams CT, Tita C, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. The Henry Ford Hospital CardioPulmonary EXercise Testing (FIT-CPX) project. *Am Heart J.* 2016;174:167–172.

98. Alain Cohen Solal, Francois Carre. *Practical Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS; 2012.
99. Malhotra R, Bakke K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC*. 2016;4(8):607-616.
100. Balady G.J, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:191–225.
101. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. HF-ACTION Trial Investigators. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale. *Am Heart J*. 2007;153(2):201-11.
102. Balady GJ, Ades PA, Bittner VA, et al. Referral, enrollment, and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124:2951–2960.
103. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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). *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
104. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;20:442–467.
105. Reed JL, Blais AZ, Keast ML, Pipe AL, Reid RD. Performance of fixed heart rate increment targets of 20 vs 30 beats per minute for exercise rehabilitation prescription in outpatients with heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33:777–784.
106. Bhatia V, Bhatia R, Mathew B. Angiotensin receptor blockers in congestive heart failure: evidence, concerns, and controversies. *Cardiol Rev*. 2005;13:297–303.
107. Guazzi M, Arena R. The impact of pharmacotherapy on the cardiopulmonary exercise test response in patients with heart failure: a mini review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7:557–569.

108. Agostoni P, Apostolo A, Cattadori G, et al. Effects of beta-blockers on ventilation efficiency in heart failure. *Am Heart J.* 2010;159:1067–1073.
109. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Ventilatory efficiency and dyspnea on exertion improvements are related to reduced pulmonary pressure in heart failure patients receiving sildenafil. *Int J Cardiol.* 2010;144:410–412.
110. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R. Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil reverses exercise oscillatory breathing in chronic heart failure: a long-term cardiopulmonary exercise testing placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:82–90.
111. Hussain I, Mohammed SF, Forfia PR, et al. Impaired right ventricular-pulmonary arterial coupling and effect of sildenafil in heart failure with preserved ejection fraction: an ancillary analysis from the Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status And Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX) trial. *Circ Heart Fail.* 2016; 9:e002729.
112. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al., International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils (2016) The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1–23.
113. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation.* 2007;115:2410–2417.
114. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren W M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2012; 33(13):1635-1701.
115. Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Piña IL, Spertus J. AACVPR/ACC/AHA 2007 Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services. *Circulation.* 2007;116:1611-1642.
116. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA.* 1988;260:945-950.

117. Witt BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Killian JM, Meverden RA, Allison TG, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:988-996.
118. Thomas RJ, Miller NH, Lamendola C, Berra K, Hedbäck B, Durstine JL, et al. National Survey on Gender Differences in Cardiac Rehabilitation Programs. Patient characteristics and enrollment patterns. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:988-996.
119. Cortes O, Arthur HM. Determinants of referral to cardiac rehabilitation programs in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Am Heart J.* 2006;151:249-256.
120. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2011;162: 571-584.
121. Clarke PM, Walter SJ, Hayen A, Mallon WJ, Heijmans J, Studdert DM. Survival of the fittest?:retrospective cohort study of the longevity of Olympic medallists in the modern era. *MBJ.* 2012;8308:1-8.
122. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease:2011 update. *Circulation.* 2011;124:2458-2473.
123. Levine SA, Lown B. Armchair's treatment of acute coronary thrombosis. *JAMA.* 1952; 148:1365-1369.
124. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Sys Rev.* 2001: CD001800.
125. Bobbio M. Does post myocardial infarction rehabilitation prolong survival? A meta-analytic survey. *G Ital Cardiol (Rome).* 1989;19:1059-1067.
126. Nanette K. Wenger: Current status of cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:1619-1631.
127. Centres for Medicare and Medical Services. Decision memo for cardiac rehabilitation programs (CAG-00089R). 2009.
128. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD 003331. ISSN 1469-493X.

129. Forman DE, Sanderson BK, Josephson RA, Raikhelkar J, Bittner V-American College of Cardiology's Prevention of Cardiovascular Disease Section. Heart Failure as a Newly Approved Diagnosis for Cardiac Rehabilitation: Challenges and Opportunities. *JACC*. 2015;65(24):2652-2659.
130. Dendale P, Berger J, Hansen D, Vaes J, Benit E, Weymans M. Cardiac rehabilitation reduces the rate of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005; 4(2): 113-116.
131. Junger C, Rauch B, Schneider S, Liebhart N, Rauch G, Senges J, et al. Effect of early short-term cardiac rehabilitation after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction on 1-year mortality. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:803-811.
132. Hammil BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2010;121:63-70.
133. Haykowsky MJ, Kitzman DW. Exercise physiology in heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10:445-52.
134. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H1364-70.
135. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:507-15.
136. Pandey A, Khera R, Park B, Haykowsky M, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Relative Impairments in Hemodynamic Exercise Reserve Parameters in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Study-Level Pooled Analysis. *JACC Heart Fail*. 2018;6(2):117-126.
137. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1): 33-40.
138. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*. 2010; 3(6): 659-667.

139. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen H-D, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(17): 1780-1791.
140. Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *J Appl Physiol*. 2015;119(6):753-8.
141. Hollekim-Strand SM, Bjørgaas MR, Albrektsen G, Tjønnå AE, Wisløff U, Ingul CB (2014) High-intensity interval exercise effectively improves cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 64(16):1758–1760.
142. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189.
143. Dendale P, Berger J, Hansen D, Vaes J, Benit E, Weymans M. Cardiac rehabilitation reduces the rate of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005;4(2):113–6.
144. Conraads VM, Beckers PJ. Exercise training in heart failure: practical guidance. *Heart*. 2010;96(24):2025–3.
145. Pasquali SK, Alexander KP, Coombs LP, Lytle BL, Peterson ED. Effect of cardiac rehabilitation on functional outcomes after coronary revascularization. *Am Heart J*. 2003;145(3):445–51.
146. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682–92.
147. Yu CM, Li LS, Lam MF, Siu DC, Miu RK, Lau CP. Effect of a cardiac rehabilitation program on left ventricular diastolic function and its relationship to exercise capacity in patients with coronary heart disease: experience from a randomized, controlled study. *Am Heart J*. 2004;147(5):e24.

148. Smart N, Haluska B, Jeffriess L, Marwick TH. Exercise training in systolic and diastolic dysfunction: effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J*. 2007;153(4):530–6.
149. Korzeniowska-Kubacka I, Bilinska M, Michalak E, Kusmierczyk-Droszcz B, Dobraszkiwicz-Wasilewska B, Piotrowicz R. Influence of exercise training on left ventricular diastolic function and its relationship to exercise capacity in patients after myocardial infarction. *Cardiol J*. 2010;17(2):136–42.
150. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342(7):454–60.
151. Little WC. Diastolic dysfunction beyond distensibility: adverse effects of ventricular dilatation. *Circulation* 2005; 112:2888–2890.
152. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 36–46.
153. Ishii K, Suyama T, Imai M, et al. Abnormal regional left ventricular systolic and diastolic function in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: clinical significance of postischemic diastolic stunning. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1589–1597.
154. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, et al. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:366–376.
155. Bertini M, Nucifora G, Marsan NA, et al. Left ventricular rotational mechanics in acute myocardial infarction and in chronic (ischemic and nonischemic) heart failure patients. *Am J Cardiol* 2009; 103:1506–1512.
156. Parikh JD, Hollingsworth KG, Wallace D, Andrew M, Blamire AM, MacGowan GA. Normal age-related changes in left ventricular function: Role of afterload and subendocardial dysfunction. *Int J Cardiol*. 2016; 223:306–312.
157. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task for the management of dyslipidaemias of the European Society of

Cardiology (ESC) and the European atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769–818.

158. Xu D, Wang Y. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis.* 2017; 16: 132.

159. Earnest CP, Artero EG, Sui X, et al. Maximal estimated cardiorespiratory fitness, cardiometabolic risk factors, and metabolic syndrome in the aerobics center longitudinal study. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(3):259–270.

160. Zhang JQ, Smith B, Langdon MM, et al. Changes in LPLa and reverse cholesterol transport variables during 24-h postexercise period. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(2):E267–E274.

161. Tofighi A, Rahmani F, Jamali Qaraxhanlou B, Babaei S. The effect of regular aerobic exercise on reverse cholesterol transport A1 and apo lipoprotein a-I gene expression in inactive women. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17:4.

162. Butcher LR, Thomas A, Backx K, et al. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARgamma. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(7):1263–1270.

163. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, et al. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet.* 2013;381:394–399.

164. Wu S, Park K-S, McCormic JB. Effects of Exercise Training on Fat Loss and Lean Mass Gain in Mexican-American and Korean Premenopausal Women. *Int J Endocrinol.* 2017:5465869.

165. You T, Arsenis NC, Disanzo BL, Lamonte MJ. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports Medicine.* 2013;43(4):243–256.

166. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews. Endocrinology.* 2012;8(8):457–465.

167. Thomas GA, Kraemer WJ, Comstock BA, Dunn-Lewis C, Maresh CM, Volek JS. Obesity, growth hormone and exercise. *Sports Medicine.* 2013;43(9):839–849.

168. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular–vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction: from Olmstead County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115:1982–1990.
169. Correa de Sa DD, Hodge DO, Slusser JP, et al. Progression of preclinical diastolic dysfunction to the development of symptoms. *Heart*. 2010;96:528–532.
170. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, et al. Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and the Risk of Heart Failure. *JAMA*. 2011;306(8): 856–863.
171. Wang H, Anstrom K, Ilkayeva O, Muehlbauer MJ, Bain JR, McNulty S, et al. Sildenafil Treatment in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Targeted Metabolomic Profiling in the RELAX Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(8):896-901.
172. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectionN fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95.
173. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014; 370(15):1383-1392.
174. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. for the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-2467.
175. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al., for the I-PRESERVE Investigators Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;124:2491-2501.
176. Pearson MJ, Mungovan SF, Smart NA. Effect of exercise on diastolic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):229-242.
177. Dieberg G, Ismail H, Giallauria F, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in preserved ejection fraction heart failure patients: systematic review & meta-analysis. *J Appl Physiol*. 2015;119(6):726-33.

178. Fu T-C, Yang N-I, Wang C-H et al. Aerobic interval training elicits different hemodynamic adaptations between heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2016;95(1):15–27.
179. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, Leung D. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congestive Heart Failure*. 2012; 18(6):295–301.
180. Haykowsky MJ, Tomczak CR, Scott JM, Paterson DI, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. *J Appl Physiol*. 2015;119(6):739–744.
181. Palau P, Domínguez E, Núñez E et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21(12):1465–1473.
182. Karavidas A, Driva M, Parissis JT et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am Heart J*. 2013;166(4):760–767.
183. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;315(1):36–46.
184. Fontes-Carvalho R, Azevedo AI, Sampaio F et al. The effect of exercise training on diastolic and systolic function after acute myocardial infarction: a randomized study. *Medicine*. 2015;94(36):e1450.
185. Guazzi M. Stress echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing: opening a new window into diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;23(1):67-70.
186. Santos M, Rivero J, McCullough SD et al. E/e' ratio in patients with unexplained dyspnea lack of accuracy in estimating left ventricular filling pressure. *Circulation: Heart Failure*. 2005; 8(4):749–756.
187. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic

dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002530.

188. Shota Yamana, Yuya Terao, Hajime Nakaoka, Yasuhiro Kaetsu, Hiroaki Nakamura, Rio Shiraki, Katusnori Okajima, Makoto Kadotani, Hiroki Shimizu, Yoshio Onishi. Effects of Comprehensive Cardiac Rehabilitation on Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Cardiac Disease. *Journal of Cardiac Failure.* 2017;23(10),Supp.