

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Milena M. Pavlović-Kleut

**MOGUĆNOSTI NOVIH 2D I 3D
EHOKARDIOGRAFSKIH TEHNIKA U
IDENTIFIKACIJI NISKO
FUNKCIONALNOG KAPACITETA
BOLESNIKA SA SRČANOM
INSUFICIJENCIJOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Milena M. Pavlović-Kleut

**POSSIBILITIES OF NEW 2D AND 3D
ECHOCARDIOGRAPHY TECHNIQUES IN
IDENTIFICATION OF LOW FUNCTIONAL
CAPACITY OF PATIENTS WITH HEART
FAILURE**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR

Prof. dr Vera Ćelić

Vanredni profesor, Klinika za Internu medicinu

KBC „Dr Dragiša Mišović“ Beograd

KOMISIJA ZA ODBRANU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Prof. dr Siniša Pavlović

Redovni profesor, Klinika za Kardiologiju,

KC Srbije

Prof. dr Mina Radosavljević-Radovanović

Vanredni profesor, Urgentni centar

KC Srbije

N.S. dr Biljana Penčić -Popović

Naučni saradnik, Klinika za Internu medicinu

KBC „Dr Dragiša Mišović“ Beograd

DATUM ODBRANE:

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se svom mentoru Prof. Dr. Veri Ćelić na njenim pionirskim koracima u oblasti trodimenzionalne ehokardiografij u našoj zemlji, bez kojih ne bi bila moguća dalje istraživanja u ovoj oblasti. Takođe se zahvaljujem na nesebičnoj podršci tokom izrade svih delova ove teze.

Posebnu zahvalnost zaslužuju kolege, lekari i sestre Klinike za Intenu medicinu koji su godinama strpljivo pomagali u prikupljanju i sistematizaciji potrebnog materijala.

Najlepše se zahvaljujem svojoj dragoj kolegini Dr. Aleksandri Šljivić na stručnoj i prijateljskoj pomoći koju mi je pružila tokom ovog istraživanja.

Beograd, decembar 2017. godine

dr Milena Pavlović-Kleut

MOGUĆNOSTI NOVIH 2D I 3D EHOKARDIOGRAFSKIH TEHNIKA U IDENTIFIKACIJI NISKOGRADNOG FUNKCIONALNOG KAPACITETA BOLESNIKA SA SRČANOM INSUFICIJENCIJOM

KRATAK SADRŽAJ

UVOD. Srčana insuficijencija je složen klinički sindrom koji predstavlja veliki izazov za svakodnevnu kliničku praksu u pogledu postavljanja definitivne dijagnoze, procene prognostičkog aspekta, kao i odabira najadekvatnijih terapijskih modaliteta. Ehokardiografija i kardiopulmonalni test opterećenja predstavljaju najkorisnije dijagnostičke metode u proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Istraživanja su pokazala da nalaz standardne 2D ehokardiografije ne koreliše sa stanjem pacijenata sa srčanom insuficijencijom procenjenim kardiovaskularnim testom fizičkog opterećenja. Razvojem modernih tehnologija u kliničku praksu su uvedene nove ehokardiografske metode zasnovane na *speckle tracking* tehnologiji. Međutim, još uvek je nedovoljno ispitan odnos između novih 2D i 3D ehokardiografskih parametara levog srca i parametara funkcionalnog kapaciteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

CILJ. Ovo istraživanje je imalo za cilj da odredi vrednosti parametara standardne 2D ehokardiografije i novih 2D i 3D *speckle tracking* ehokardiografskih metoda kod pacijenata sa različitim vrednostima vršne potrošnje kiseonika (peak VO_2) i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/VCO_2). Takođe, imalo je za cilj da se utvrdi postojanje međusobnog odnosa između novih 2D i 3D ehokardiografskih parametara levog srca, i parametara funkcionalnog kapaciteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

MATERIJAL I METOD. Ova studija preseka obuhvatila je 80 pacijenata sa dijagnostikovanom sistolnom disfunkcijom leve komore ishemijske etiologije (EFLK <45%), sinusnog ritma, koji su se redovno kontrolisali periodu od januara 2014. do novembra 2016. godine na Odeljenju kardiologije, Kliničko-bolničkog centra “Dr Dragiša Mišović” – Dedinje u Beogradu. Od svih ispitanika koji su uključeni u istraživanje uzeta su antropometrijska merenja (visina i težina), kao i laboratorijske analize u smislu određivanja kreatinina, glikemije našte, glikoziliranog hemoglobina, ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, triglicerida, nivoa uree, C-reaktivnog proteina (CRP), i neaktivnog aminoterminalnog fragmenta prohormona moždanog natriuretskog proteina (NT-pro BNP), kompletan ehokardiografski nalaz (dvo i

trodimenzionalni speckle tracking) kao i kardiopulmonalni test fizičkog opterećenja. Svi pacijenti uključeni u istraživanje bili su podjeljeni u podgrupe na osnovu vrednosti parametara CPET-a peak VO_2 (≤ 15 ml/kg/min i >15 ml/kg/min) i VE/VCO_2 slope (<36 i ≥ 36).

REZULTATI. Uočene su statistički značajno veće vrednosti E/e' i indirektno procenjenog sistolnog pritiska desne komore kod pacijenata sa $VO_2 \leq 15$ ml/kg/min u odnosu na pacijente sa $VO_2 >15$ ml/kg/min ($p=.028$, $p=.005$). Vrednosti E/e' i indirektno procenjenog sistolnog pritiska desne komore bile su statistički značajno veće u grupi pacijenata sa VE/VCO_2 slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO_2 slope < 36 ($p=.007$, $p=.002$ i $p=.003$), dok je vrednost EFLK biplane bila statistički značajno manja u ovoj grupi bolesnika ($p=.0,07$) Uočene su statistički značajno manje vrednosti straina leve pretkomore dobijenog iz preseka 2 srčane šupljine, 3D EF leve komore, 3D longitudinalnog, cirkumferentnog, radijalnog i area straina u podgrupi pacijenata sa $VO_2 \leq 15$ ml/kg/min u odnosu na pacijente sa $VO_2 >15$ ml/kg/min ($p=.002$, $p=.011$, $p=.014$, $p=.037$, $p=.003$ i $p=.010$). Vrednosti longitudinalnog straina leve komore procenjenog 2DE, straina leve pretkomore iz preseka 4 i 2 srčane šupljine procenjenih 2DE, 3D EF LK, longitudinalnog, cirkumferentnog, radijalnog i area straina LK procenjenih 3DE bile su statistički značajno manje u grupi pacijenata sa VE/VCO_2 slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO_2 slope < 36 ($p=.023$, $p=.002$, $p=.010$, $p=.001$, $p=.005$, $p=.038$, $p=.009$ i $p=.009$). S druge strane, vrednosti end-sistolnog volumena leve komore procenjenog 3DE bile su statistički značajno veće u grupi pacijenata sa VE/VCO_2 slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO_2 slope < 36 ($p=.040$). Postoji statistički značajna negativna slaba povezanost između vrednosti VO_2 i zapremine leve pretkomore ($p=.019$), kao i negativna umerena povezanost između vrednosti VO_2 , E/e' ($p=.004$) i indirektno procenjenog sistolnog pritiska desne komore ($p=.001$). Uočene su statistički značajne pozitivne slabe korelacije između vrednosti VE/VCO_2 i end-dijastolnog dijametra ($p=.032$), end-sistolnog dijametra ($p=.032$), end-dijastolnog volumena ($p=.035$), end-sistolnog volumena leve komore ($p=.023$), E/e' ($p=.025$) i zapremine leve pretkomore ($p=.026$), kao i indirektno procenjenog sistolnog pritiska desne komore ($p=.010$). Dodatno, uočena je značajna negativna umerena korelacija između vrednosti VE/VCO_2 i ejskione frakcije procenjene biplane metodom ($p=.003$). Rezultati su pokazali da su vrednosti VO_2 u statistički značajnoj pozitivnoj i

slaboj korelaciji sa vrednostima straina leve pretkomore iz preseka četiri šupljine procenjenog 2DE ($p=.015$) i ejezione frakcije leve komore procenjene 3DE ($p=.020$). Uočene su značajne pozitivne umerene korelacije vrednosti VO_2 sa longitudinalnim strainom leve komore procenjen 2DE ($p=.006$), strainom leve pretkomore iz preseka dve šupljine procenjenog 2DE ($p=.001$), longitudinalnim ($p=.001$), cirkumferentnim ($p=.004$), radijalnim ($p=.001$) i area strainom leve komore ($p=.001$) procenjenim 3DE. Takođe, rezultati su pokazali da su vrednosti VE/VCO_2 u značajnoj negativnoj slaboj korelaciji sa vrednostima straina leve pretkomore iz preseka dve šupljine procenjenog 2DE ($p=.009$), end-dijastolnog ($p=.024$) i end-sistolnog volumena leve komore ($p=.008$) procenjenih 3DE. S druge strane, pokazano je da su vrednosti VE/VCO_2 u značajnoj negativnoj umerenoj korelaciji sa vrednostima longitudinalnog straina leve komore procenjenog 2DE ($p=.005$), straina leve pretkomore iz preseka četiri šupljine procenjenog 2DE ($p=.002$), ejeccionom frakcijom leve komore procenjenom 3DE ($p=.001$), longitudinalnim ($p=.004$), cirkumferentnim ($p=.002$), radijalnim ($p=.001$) i area strainom leve komore ($p=.002$) procenjenim 3DE

ZAKLJUČCI. Parametri novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda su superiorniji u diskriminaciji pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju prognostički lošije parametre kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem. Parametri novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda značajno korelišu sa parametrima kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Ispitivani parametri humoralnog statusa imaju značajno više izražene patološke vrednosti u podgrupama pacijenata sa težim oblikom srčane insuficijencije procenjene primenom kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem.

Ključne reči: Leva pretkomora, leva komora, ehokardiografija, ejecciona frakcija, strain, srčana insuficijencija, kardiovaskularni test fizičkim opterećenjem, vršna potrošnja kiseonika, ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna: Interna medicina – kardiologija

UDK broj:

**POSSIBILITIES OF NEW 2D AND 3D ECHOCARDIOGRAPHY TECHNIQUES
IN IDENTIFICATION OF LOW FUNCTIONAL CAPACITY OF PATIENTS
WITH HEART FAILURE**

SUMMARY

INTRODUCTION. Heart failure represents complex clinical syndrome and it is a huge challenge for everyday clinical practice in a way of setting a definitive diagnose, assessment of patients prognosis and choose of the most adequate therapeutic modalities. Echocardiography and cardiopulmonary exercise testing (CPET) are the most useful diagnostic methods in assessment of patients with heart failure. Previous studies showed that findings of 2D echocardiography are not in correlation with condition of heart failure patients assessed by CPET. New age technologies of echocardiography bring novel speckle tracking methods in everyday clinical practice. However, the correlation between new 2D and 3D echocardiography parameters of left heart and parameters of functional capacity in heart failure patients has not been thoroughly examined.

AIM. The aim of this study was to determine the values of parameters of conventional and new 2D and 3D speckle tracking echocardiography methods in pathients with different values of peak oxygen consumption (VO_2) and the minute ventilation-carbon dioxide production relationship (VE/VCO_2). Additionally, this study aimed to assess the relationship between new 2D and 3D echocardiographic parameters of left heart and parameters of CPET in heart failure patients.

MATERIALS AND METHODS. This cross-sectional study included 80 consecutive patients with diagnosed ischemic LV systolic dysfunction (LVEF <45%) and sinus rhythm referred to Department of Cardiology, University Hospital “Dr Dragiša Mišović” Belgrade, Serbia from January 2014 to November 2016 due to condition evaluation. All patients underwent a physical examination, including anthropometric measures (height, weight), laboratory testing (creatinine, the fasting glucose level, glycated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol, high and low density lipoprotein (HDL and LDL), triglycerides, urea, C-reactive protein (CRP), N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP)), echocardiography (conventional and new methods), and CPET.

All patients were subdivided into a subgroups according to the values of peak VO_2 (≤ 15 ml/kg/min and >15 ml/kg/min) and VE/VCO_2 slope (<36 and ≥ 36).

RESULTS. The values of MVEes and RVSP were significantly increased in the subgroup of subjects with a peak $\text{VO}_2 \leq 15$ ml/kg/min compared to the subgroup of subjects with a peak $\text{VO}_2 >15$ ml/kg/min ($p = .028$, $p = .005$, respectively). Additionally, MVEes, and RVSP were significantly increased in the subgroup of subjects with a VE/VCO_2 slope ≥ 36 compared to the subgroup of subjects with a $\text{VE}/\text{VCO}_2 < 36$ ($p = .002$, $p = .003$, respectively). The value of EF biplane was significantly decreased in that subgroup ($p=.0,007$). The values of 2D LAS 2ch, 3D EF, 3D LS, 3D CS, 3D RS and 3D AS were significantly decreased in the subgroup of subjects with a peak $\text{VO}_2 \leq 15$ ml/kg/min compared to the subgroup of subjects with a peak $\text{VO}_2 >15$ ml/kg/min ($p=.002$, $p=.011$, $p=.014$, $p=.037$, $p=.003$ i $p=.010$, respectively). The values of 2D LS, 2D LAL 4ch and 2ch 3D EF, 3D LS, 3D CS, 3D RS and 3D AS were significantly decreased in the subgroup of subjects with a VE/VCO_2 slope ≥ 36 compared to the subgroup of subjects with a VE/VCO_2 slope < 36 ($p=.023$, $p=.002$, $p=.010$, $p=.001$, $p=.005$, $p=.038$, $p=.009$ and $p=.009$, respectively). On the other hand, 3D ESV was significantly increased in the subgroup of subjects with a VE/VCO_2 slope ≥ 36 compared to the subgroup of subjects with a $\text{VE}/\text{VCO}_2 < 36$ ($p=.040$). There is significant negative correlation between peak VO_2 and LAV ($p=.019$), E/e' ($p=.004$) and RVSP ($p=.001$). There is significant positive correlation between VE/VCO_2 slope and EDD LV ($p=.032$), ESD LV ($p=.032$), EDV LV ($p=.035$), ESV LV ($p=.023$), MVEes ($p=.025$), LAV ($p=.026$) and RVSP ($p=.010$). Additionally, there is significant negative correlation between VE/VCO_2 slope and EF Biplane ($p=.003$). There is also significant positive correlation between peak VO_2 and 2D LAL 4ch and 2ch ($p=.015$, $p=.001$, respectively), ED EF ($p=.020$), 3D LS ($p=.001$), 3D CS ($p=.004$), 3D RS ($p=.001$) and 3D AS ($p=.001$). The values of VE/VCO_2 slope were in significant negative correlation with 2D LAL 4ch and 2ch ($p=.002$, $p=.009$, respectively), ESV LV ($p=.008$), EDV LV ($p=.024$), ED EF ($p=.001$), 3D LS ($p=.004$), 3D CS ($p=.002$), 3D RS ($p=.001$) and 3D AS ($p=.002$).

CONCLUSIONS. New 2D and 3D echocardiographic parameters are superior in discrimination of heart failure patients with poor prognostic values of exercise capacity parameters compared to conventional echocardiography. There is significant correlation

between new echocardiographic parameters and parameters of exercise capacity in heart failure patients. The values of humoral status parameters are increased in subgroups of patients with severe heart failure evaluated by cardiopulmonary exercise testing.

Key words: Left atrium, left ventricle, echocardiography, ejection fraction, strain, heart failure, cardiopulmonary exercise testing, peak oxygen consumption, minute ventilation – carbon dioxide production relationship.

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Internal medicine – cardiology

UDK number:

SADRŽAJ

1 UVOD	1
1. Srčana insuficijencija	2
1.1. Definicija.....	2
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3. Etiologija.....	6
1.4. Patogeneza.....	9
1.5. Klasifikacija i kliničke karakteristike.....	13
1.6. Postavljanje dijagnoze.....	16
1.7. Pregled metoda snimanja srca i srčanih struktura i dodatni dijagnostički testovi za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije.....	16
1.7.1. Radiografija pluća i srca.....	16
1.7.2. Transezofagealna ehokardiografija.....	16
1.7.3. Ehokardiografski stres test.....	16
1.7.4. Magnetna rezonanca srca.....	17
1.7.5. Single foton emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT), pozitron emisiona tomografija (PET) i kompjuterizovana tomografija srca (CT).....	17
1.7.6. Koronarna angiografija.....	17
1.7.7. Dodatni dijagnostički testovi.....	18
1.8. Prognostički pokazatelji i prevencija nastanka srčane insuficijencije.....	19
2. Značaj ehokardiografije i kardiopulmonalnog testa opterećenja u dijagnostikovanju srčane insuficijencije	21

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	37
3. MATERIJAL I METOD.....	39
1. Ehokardiografsko ispitivanje.....	41
1.1. Dvodimenzionalni parametri strukture leve pretkomore i komore...41	
1.2. Dvodimenzionalni paramteri funkcije leve komore.....41	
1.3. Dvodimenzionalna strain analiza leve pretkomore i komore.....42	
1.4. Trodimenzionalna ehokardiografska analiza leve komore.....44	
1.5. Trodimenzionalna ehokardiografska analiza mehanike leve komore.....	45
2. Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem.....	45
3. Statistička analiza podataka.....	47
4. REZULTATI.....	48
1. Demografske karakteristike uzorka.....	49
2. Antropometrijski i laboratorijski parametri.....	50
3. Vrednosti parametara standardne 2D ehokardiografije.....	54
4. Vrednosti parametara novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda.....	57
5. Senzitivnost i specifičnost ehokardiografskih parametara u odnosu na parametre kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem procenjeni primenom ROC (<i>engl.</i> receiver operating characteristic) krivih.....	60
6. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa laboratorijskim parametrima.....	67
7. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametarima standardne 2D ehokardiografije.....	68

8. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametarima novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda.....	69
5. DISKUSIJA.....	75
6. ZAKLJUČCI.....	87
7. LITERATURA.....	89

Mojoj porodici

1 UVOD

1. Srčana insuficijencija

1.1. Definicija

Srčana insuficijencija predstavlja klinički sindrom u kome je poremećena srčana struktura i/ili funkcija uzrok nemogućnosti srca da na adekvatan način zadovolji metaboličke potrebe tkiva za kiseonikom i energetske materijama srazmerno fizičkoj aktivnosti (u stanju mirovanja i pri naporu), uprkos normalnom pritisku punjenja (1-8). U osnovi, to je patofiziološko stanje u kome minutni volumen srca ne zadovoljava telesne metaboličke potrebe. Srčana insuficijencija predstavlja složen sindrom, u kome se više kardiovaskularnih poremećaja kombinuje sa različitim kompenzatornim mehanizmima tako da smanjenje minutnog volumena i/ili povećanje pritiska punjenja dovodi do nastanka širokog spektra kliničkih simptoma i znakova (1-8).

1.2. Epidemiologija

Srčana insuficijencija postala je jedan od najvećih zdravstvenih i socijalnih problema u oblasti kardiovaskularne medicine čije rešavanje nije obaveza samo zdravstvenog sistema, već celokupnog društva (9). Prema najnovijim podacima Evropskog udruženja kardiologa srčana insuficijencija predstavlja vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u svetu, sa prevalencijom od 1-2% u celokupnoj svetskoj populaciji (10). Srčana insuficijencija se smatra patofiziološkim stanjem koje najčešće pogađa stariju populaciju, pri čemu je rizik za njen nastanak 33% kod muškog, i 28% kod ženskog pola. Istraživanja su pokazala da 10% muškaraca i 8% žena starosti preko 60 godina boluju od srčane insuficijencije. Osnovni razlog ovakvih rezultata je nastanak srčane insuficijencije kao krajnji stadijum mnogih kardiovaskularnih bolesti (11, 12).

Stopa preživljavanja nakon dijagnostikovanja srčane insuficijencije se povećala u proteklih 30 godina, što je rezultat razvoja i primene savremenih metoda lečenja. Međutim, tridesetodnevna stopa smrtnosti nakon primarne hospitalizacije je zabeležena u oko 10-12% slučajeva, dok petogodišnje preživljavanje iznosi 50%. Ekonomski efekat učestalosti srčane insuficijencije iscrpljuje oko 2% ukupnih troškova zdravstvenih fondova, pri čemu na bolničko lečenje odlazi oko 70% ovih troškova (13). Istraživanje Dunlay-a i saradnika (14) pokazalo je da se u Sjedinjenim Američkim Državama

prilikom lečenja jednog pacijenta sa srčanom insuficijencijom utroši u proseku oko 110.000 \$, a tri četvrtine tog iznosa se odnosi na bolničko lečenje.

Iako ne postoje egzaktne podaci o ukupnom broju obolelih od srčane insuficijencije na teritoriji Republike Srbije, prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ grupa bolesti sistema krvotoka sa 53,3% predstavlja vodeći uzrok smrti. Praktično, to znači da svaki drugi stanovnik u Srbiji umire od bolesti srca i krvnih sudova (15). Takođe, podaci Instituta ukazuju da su najveći troškovi zdravstvene zaštite u periodu 2003–2013. godine u Srbiji izdvojeni za lečenje osoba koje prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti pripadaju grupi sa kardiovaskularnim oboljenjima. Posebno treba skrenuti pažnju da su se troškovi tokom posmatranog vremenskog perioda povećali šest puta, što u poređenju sa rastom finansijskih sredstava utrošenih za druge grupe bolesti, predstavlja veliki rast (16).

1.3 Etiologija

Najveći imperativ u izučavanju sindroma srčane insuficijencije je traganje za osnovnim uzrocima nastanka oboljenja, kao i dodatnih faktora koji ga pogoršavaju. Iako 90% srčane mase čini srčani mišić – miokard, pojam srčane insuficijencije je širok i obuhvata ne samo oboljenje miokarda već i fibroznih srčanih struktura, valvula, sprovodnog sistema i perikarda. Svaka od ovih komponenti može da oboli samostalno ili u kombinaciji sa drugim komponentama i da dovede do srčane insuficijencije (6-8). Treba naglasiti da u svetu ne postoji jedinstven kalsifikacioni sistem uzročnika srčane insuficijencije, te da etiologija oboljenja zavisi od etničkog porekla, socio-ekonomskog statusa, kao i geografskog podneblja obolelih (10). Etiološki faktori srčane insuficijencije prema primarnom patofiziološkom mehanizmu koji dovodi do oboljenja ili anatomske strukturi koja je zahvaćena oboljenjem dele se na:

- a) faktori koji primarno dovode do poremećaja miokardne kontraktilne funkcije,
- b) faktori koji zahtevaju povećan srčani rad i
- c) faktori koji dovode do restrikcije punjenja komora (Tabela 1) (6).

S druge strane, Evropsko udruženje kardiologa je sve etiološke faktore srčane insuficijencije podelilo u tri grupe: a) oboljenja miokarda (ishemijska bolest srca,

toksična oštećenja, oboljenja zapaljenske prirode, infiltrativne bolesti, metabolički poremećaji i genetske abnormalnosti), b) stanja abnormalnog punjenja (hipertenzija, valvularni i miokradni strukturni defekti, oboljenja perikarda i endokarda) i c) aritmije (tahiaritmije i bradiaritmije) (10).

Tabela 1. Etiološki faktori srčane insuficijencije

I Poremećaj kontraktilne funkcije miokarda

- Ishemični: koronarna ateroskleroza, sifilis, poliarteritis, arteritis gigantskih ćelija
- Infektivni: bakterijski, virusni, rikecije, protozoe
- Toksični: alkohol, emetin, sulfonamid, ugljenik-tetrahlorid, bakterijski toksini (difterija)
- Metabolički ili nutritivni: hipertireoza, hipotireoza, beri-beri, anemija
- Infiltrativne bolesti: sarkoidoza, amiloidoza, hemohromatoza
- Kolagene vaskularne bolesti: sistemski eritematozni lupus, poliarteritis, progresivna sistemska skleroza
- Neuromuskularne bolesti: mišićna distrofija, Friedreich-ova ataksija, polimiozitis
- Traumatski: mehanički, električni, radijacijski
- Postpartalni
- Idiopatski

II Povećan srčani rad

A Povećan udarni volumen

- Stanja povećanog udarnog volumena i fizičko opterećenje
- Valvularna regurgitacija i šantovi
- Teška bradikardija

B Povećan otpor pri istiskivanju

- Sistemska ili plućna hipertenzija
- Pulmonalna ili aortna stenoza

III Smanjeno punjenje komora

A Mitralna i trikuspidna stenoza

B Smanjena elastičnost komora

- Ventrikularna hipertrofija
 - Infiltrativne bolesti miokarda
 - Ishemija i infarkt miokarda
- C Konstrikcija perikarda
-

Epidemiološka istraživanja su pokazala da su oboljenja koronarnih arterija, arterijska hipertenzija, inflamatorna i primarna oboljenja miokarda, te stečene i urođene srčane mane najčešći uzroci nastanka srčane insuficijencije (6-8).

Srčana insuficijencija koja nastaje kao posledica koronarne bolesti srca često se naziva ishemična kardiomiopatija (8). Da li će oksigenacija miokarda biti zadovoljavajuća ili ne, zavisi od ravnoteže između miokardne potražnje za kiseonikom i koronarnog protoka, odnosno ponude kiseonikom. Miokardna potrošnja zavisi od naprezanja zida komora i frekvencije srčanog rada, dok koronarni protok zavisi od stanja koronarne cirkulacije (odsustva ili prisustva bolesti) i dijastolnih pritisaka u aorti i levoj komori. Koronarne arterije kod zdravog čoveka omogućavaju gotovo četverostruko povećanje protoka u odnosu na bazalne uslove, dok je kod suženja jednog ili više koronarnih sudova to povećanje znatno manje ili uopšte nije moguće. U slučaju postepenog sužavanja koronarne arterije sve do totalne opstrukcije, čovek ima sposobnost razvijanja kolaterala koje snabdevaju koronarni sud distalno od mesta okluzije. Međutim, u slučajevima naglog sužavanja ili opstrukcije kolaterale se ne mogu dovoljno brzo razviti, tako da usled prekida cirkulacije dolazi prvo do ishemije, a ako se cirkulacija ponovo ne uspostavi i do nekroze miokardnih ćelija u području irigacije okludiranog suda. Na osnovu navedenog može se reći da je poremećena perfuzija miokarda, do koje dolazi zbog primarnog smanjenja koronarnog krvnog protoka koji je posledica fiksnog ili dinamičkog porasta u otporu koronarnih arterija i/ili poremećaja koronarnih vaskularnih autoregulatornih mehanizama, glavni uzrok ishemije miokarda (6-8).

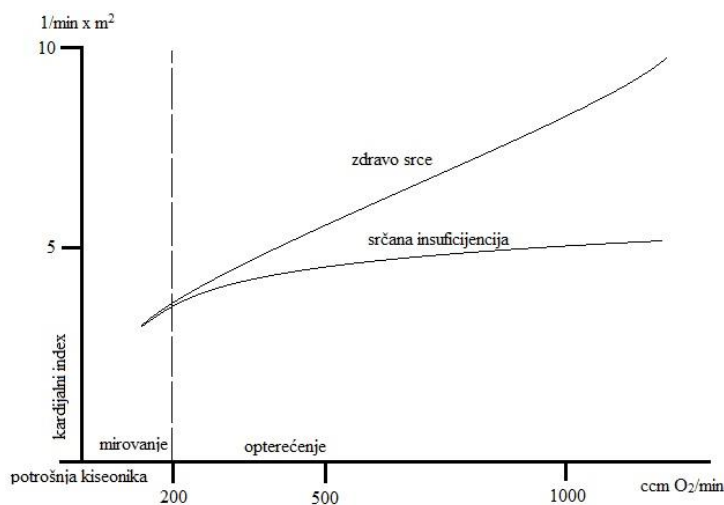
U najvećem broju slučajeva, kod čak 90 % bolesnika, uzrok ishemijske bolesti srca jeste ateroskleroza koronarnih arterija (17). Ateroskleroza, kao pretežno degenerativno oboljenje krvnih sudova, karakteriše se disfunkcijom endotela krvnog suda, vaskulitisom, te nakupljanjem lipida, holesterola, kalcijuma i ćelijskih elemenata

unutar zida krvnog suda. Ona dovodi do mehaničkog, fiksnog suženja koronarnih arterija, ali istovremeno predstavlja i osnovu za nastanak dinamičkog suženja, u vidu spazma koronarnih arterija što na kraju uzrokuje nastanak ishemije miokardnog tkiva (17).

Osim uzročnih, postoje i precipitirajući faktori koji dovode do manifestacije srčane insuficijencije. Ti faktori, ako dostignu određeni kvanititet i sami mogu da dovedu do srčane insuficijencije. Tako se u precipitirajuće faktore ubrajaju: plućna embolija, infekcije, anemija, tireotoksikoza, trudnoća, aritmija, miokraditisi različite etiologije, fizički, dijetetski, ekološki i emocionalni stres, sistemska hipertenzija itd. Takođe, treba razlikovati i podsticajne faktore nastanka srčane insuficijencije u koje ubrajamo: opterećenje krvotoka zapreminom tečnosti (transfuzija i infuzija tečnosti), smanjenje volumena krvi u cirkulaciji usled preterane primene diuretika, anemija kada je hemoglobin ispod 50 g/l, poremećaj acido-baznog statusa i koncentracije elktrolita u krvi (kalijum, hloridi, magnezijum) (1-8, 18).

1.4. Patogeneza

Ako kažemo da je srčana insuficijencija sindrom nesklada između potrebe organa i dotoka krvi, onda slabost srca kao pumpe podrazumeva sistolnu i dijasolnu disfunkciju i zavisi od opterećenja ispred i iza srca, učestalosti pražnjenja i kontraktilnosti srca (6-8, 19).



Slika 1. Odnos izvršenog rada prikazanog kao potrošnja kiseonika (VO₂) i minutnog volumena kod zdravog i insuficijentnog srca (6).

Kardiovaskularni sistem snabdeva tkiva kiseonikom i hranljivim materijama i preuzima ugljen-dioksid i štetne produkte metabolizma. Taj proces se ostvaruje tako što srce ispumpava krv, i to određenim volumenom, pritiskom punjenja, kao i pritiskom istiskivanja. Potrošnja kiseonika nekog organizma ili organa direktno je proporcionalna intenzitetu rada tog organizma (organa), što direktno zavisi od sposobnosti kardiovaskularnog sistema. Prema tome, maksimalna potrošnja kiseonika predstavlja odnos maksimalnog minutnog volumena srca i maksimalne arterio-venske diferencijacije u sadržaju kiseonika. Zdrav organizam može oko 11 puta da poveća potrošnju kiseonika pri maksimalnom fizičkom naporu (2800 ccm O₂/min) u odnosu na stanje mirovanja (245 ccm O₂/min). U tom povećanju minutni volumen srca učestvuje sa 4-5 puta (sa 5 l/min na 25 l/min), a arterio-venska diferencija u kiseoniku sa oko 2 puta (sa 5 vol. O₂ % na 10 vol. O₂ %). Odnos izvršenog rada prikazanog kao potrošnja kiseonika (VO₂) i minutnog volumena kod zdravog i insuficijentnog srca prikazan je na slici 1 (6).

Maksimalne vrednosti minutnog volumena su veće kod zdrave osobe nego kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Osnovni razlog leži u činjenici da zdravo srce može da poveća svoj minutni volumen povećanjem kontraktilnosti pod uticajem simpatikusa, povećanjem frekvencije srčanog rada, povećanjem prethodnog opterećenja (punjenja) srca kao i smanjenjem naknadnog opterećenja, odnosno otpora istiskivanju krvi. S druge strane, inicijalni patofiziološki poremećaj u srčanoj insuficijenciji je smanjenje minutnog volumena srca za svaki zadati komorski pritisak na kraju dijastole. Takvo smanjenje minutnog volumena srca može biti uzrokovano različitim etiološkim faktorima koji dovode do nastanka sledećih patofizioloških mehanizama (6-8, 19):

- a) poremećaj u volumenu i pritisku punjenja srca (dijastolno opterećenje srca - preload),
- b) poremećaj u volumenu i pritisku pri pražnjenju srca (sistolno opterećenje - afterload),
- c) pad kontraktilne sposobnosti miokarda, i
- d) izmene srčane frekvence, srčane aritmije i srčani blok.

Nakon pojave srčane insuficijencije dolazi do razvoja nekoliko kompenzatornih mehanizama kojim srce pokušava da održi adekvatan minutni volumen i obezbedi

potrebnu perfuziju tkiva kiseonikom. U pogledu aktivacije kompenzatornih mehanizama srčana insuficijencija se može smatrati patofiziološkim paradoksom, jer se kompenzatorni mehanizmi koje ona indikuje pojavljuju kao štetni faktori koji utiču na njeno pogoršanje umesto da ga smanjuju. Najpre dolazi do aktivacije simpatičkog nervnog sistema, odnosno pojačanog oslobađanja kateholamina (adrenalina i noradrenalina) iz adrenergičkih nervnih vlakana i srži nadbubrežne žlezde. Kao posledica povećanog lučenja kateholamina dolazi do povećanja kontraktilnosti miokarda, povećanja srčane frekvencije i nastanka periferne vazokonstrikcije uz regionalnu preraspodelu protoka krvi. Ovi efekti dovode do povećanja udarnog volumena i totalne periferne rezistencije, čime se uspostavlja povećanje srednjeg arterijskog pritiska (20). Povećanjem količine krvi u srcu, dolazi do istezanja zidova srčanih komora. Rezultat tog istezanja je kontrakcija srčanog mišića većom snagom i pražnjenje iz rastegnutih komora prema Frank-Starlingovom mehanizmu. Simpatička stimulacija α_1 i β_1 receptora u perifernim krvnim sudovima, kao i posledično smanjen renalni perfuzioni pritisak stimulatивно deluju na produkciju renina i aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS). Aktivacijom RAAS postiže se vazokonstrikcija, povećava se volumen tečnosti i retencija natrijuma što dovodi do povećanja srednjeg arterijskog pritiska (21). Porast cirkulišućeg volumena za oko 10-20 % doprinosi održanju minutnog volumena i poboljšanju perfuzije vitalnih organa kod pacijenata sa umerenom srčanom insuficijencijom. Povećanje zapremine na kraju dijasole dovodi do povećanja pritiska na kraju dijasole, odnosno povećanja pritiska punjenja, što uzrokuje pojavu plućnog ili perifernih edema podizanjem venskog i kapilarnog pritiska proksimalno od insuficijentne komore. Pored navedenih mehanizama, poznato je da povećano komorsko naprezanje (i u sistoli i u dijasoli) dovodi do remodeliranja srčanih komora koje se ogleda u promeni veličine, oblika i funkcije. Povećanje volumena komore, promena njenog oblika (iz eliptoidnog u sferični) i hipertrofija predstavljaju kompenzatorne mehanizme kojima srce pokušava da održi minutni volumen uprkos sniženoj kontraktilnosti. Napredovanjem srčane insuficijencije ovaj kompenzatorni mehanizam postaje štetan i zapravo dovodi do snižene kontraktilnosti (1-8, 10, 22).

1.5. Klasifikacija i kliničke karakteristike

Postoji više različitih podela srčane insuficijencije koje se međusobno preklapaju. Prema toku, odnosno načinu nastanka i dužini trajanja simptoma i znakova bolesti srčana insuficijencija može biti akutna i hronična. Akutna srčana insuficijencija se razvija u kratkom vremenskom periodu, od nekoliko minuta do nekoliko sati. Obično je sistolna sa naglim smanjenjem minutnog volumena i javlja se u vidu akutne kardiogene dispneje koju karakterišu znaci plućne kongestije uz prateću sistemsku hipotenziju. S druge strane, hronična srčana insuficijencija se razvija u dužem vremenskom periodu i nastaje postepeno (od nekoliko nedelja do nekoliko meseci). Praćena je aktivacijom kompenzatornih mehanizama koji posledično doprinose smanjenju perfuzije tkiva i organa kiseonikom. Dodatno, srčana insuficijencija se prema veličini minutnog volumena može podeliti na srčanu insuficijenciju sa niskim i visokim minutnim volumenom. Prema anatomskoj lokalizaciji delimo je na insuficijenciju levog srca, desnog srca ili biventrikularnu, dok prema prema delu srčanog ciklusa u kome je poremećaj primarno lokalizovan može biti sistolna i dijastolna (6-8, 10).

Za svakodnevnu kliničku praksu najznačajnija podela srčane insuficijencije je prema vrednostima ejskione frakcije (EF) leve srčane komore, s obzirom da između grupa postoje razlike u uzrocima, komorbiditetima i odgovoru na terapiju. Ejskion (istisna) frakcija se definiše kao procenat volumena leve komore na kraju dijastole (enddijastolni volumen) koji se u toku sistole istisne iz komore (6-8). Prema najnovijoj klasifikaciji Evropskog udruženja kardiologa (10) srčana insuficijencija je u odnosu na vrednosti EF podeljena na 3 kategorije:

a) srčana insuficijencija sa očuvanom EF ($\geq 50\%$) (*engl. heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)*),

b) srčana insuficijencija sa EF srednjeg opsega (40-49%) (*engl. heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF)*), i

c) srčana insuficijencija sa smanjenom EF ($\leq 40\%$) (*engl. heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)*).

Kriterijumi za definisanje srčane insuficijencije prema najnovijoj klasifikaciji Evropskog udruženja kardiologa su predstavljeni u tabeli 2 (10).

Tabela 2. Kriterijumi za definisanje srčane insuficijencije u odnosu na vrednost ejeckione frakcije leve komore (10).

Tip srčane insuficijencije	Kriterijumi
HFrEF	1. Prisustvo simptoma i znakova ^a 2. LVEF < 40%
HFmrEF	1. Prisustvo simptoma i znakova ^a 2. LVEF 40-49% 3a. Povećan nivo natriuretskih peptida ^b 3b. Prisustvo još jednog kriterijuma: - Strukturni poremećaj srca (hipertrofija leve komore, i/ili uvećanje leve pretkomore). - dijastolna disfunkcija
HFpEF	1. Prisustvo simptoma i znakova ^a 2. LVEF > 50% 3a. Povećan nivo natriuretskih peptida ^b 3b. Prisustvo još jednog kriterijuma: - Strukturni poremećaj srca (hipertrofija leve komore, i/ili uvećanje leve pretkomore). - dijastolna disfunkcija

^aZnaci mogu izostati u početnim formama srčane insuficijencije ili kod pacijenata na terapiji diureticima.

^bBNP > 35 pg/ml i/ili NT-proBNP > 125 pg/ml.

HFrEF – srčana insuficijencija sa smanjenom ejeckionom frakcijom; HFmrEF – srčana insuficijencija sa EF srednjeg opsega; HFpEF – srčana insuficijencija sa očuvanom EF; EFLV – ejeckiona frakcija leve komore;

Prema tradicionalnoj klasifikaciji, svi pacijenti sa srčanom insuficijencijom su bili podeljeni na pacijente sa smanjenom EF ($\leq 40\%$) (HFrEF) koju karakteriše sistolna disfunkcija i očuvanom EF ($\geq 50\%$) (HFpEF) koju karakteriše dijastolna disfunkcija. Kod srčane insuficijencije sa smanjenom EF minutni volumen srca je smanjen, dok je leva komora obično dilatirana i sa smanjenom kontraktilnošću. Srčana insuficijencija sa očuvanom EF je prisutna u 20-50% bolesnika, i kod njih su dimenzije leve komore normalne i obično postoji hipertrofija miokarda. Kod ovih bolesnika je poremećena relaksacija leve komore što dovodi do povećanih pritisaka punjenja (1-8).

Kao odraz dva glavna hemodinamska poremećaja u srčanoj insuficijenciji, smanjenju minutnog volumena i porastu pritiska u komorama na kraju dijastole, javljaju se kardinalni simptomi srčane insuficijencije: dispneja – otežano disanje i umor. Umor, iako je prilično nespecifičan simptom, u slučaju srčane insuficijencije se javlja kao posledica smanjenog bazalnog minutnog volumena ili nemogućnosti povećanja minutnog volumena pri opterećenju što uzrokuje smanjenu perfuziju skeletnih mišića i centralnog nervnog sistema. Otežano disanje je najčešći simptom srčane insuficijencije i nastaje kao posledica zadržavanja tečnosti u plućnim venama usled slabosti levog srca. Dodatno, otežano disanje je izraženo i prilikom ležanja na ravnom. Prema Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije (23) i preporukama Evropskog udruženja kardiologa (10) svi simptomi srčane insuficijencije su podeljeni na tipične i manje tipične, dok su znaci podeljeni na specifične i manje specifične (Tabela 3) (10).

Težina simptoma ne mora da koreliše sa smanjenjem funkcije leve srčane komore, pa bolesnici sa blagim simptomima mogu imati visok rizik od pogoršanja bolesti, hospitalizacije i smrtnog ishoda. Dodatno, simptomi mogu da budu varijabilni tako da se stanje bolesnika sa blagim simptomima može pogoršati ako se pojavi aritmija, dok se simptomi kod bolesnika sa plućnim edemom mogu brzo poboljšati nakon primene diuretika (10, 23).

Posebnu pažnju zaslužuje klasifikacija pacijenata sa srčanom insuficijencijom koju je izvršilo Njujorško udruženje za srce (*engl.* New York Heart Association (NYHA)). Prema navedenoj klasifikaciji pacijenti su svrstani u 4 klase na osnovu težine simptoma i funkcionalnim ograničenjima (Tabela 4) (24). Navedena klasifikacija se koristi u randomizovanim kliničkim istraživanjima za procenu efikasnosti različitih modaliteta lečenja (25).

Tabela 3. Znaci i simptomi srčane insuficijencije (10, 23)

Simptomi	Znaci
Tipični	Specifični
Dispneja	Povećan jugularni venski pritisak
Ortopneja	Hepatojugularni refluks

Paroksizmalna noćna dispneja	Treći srčani ton (ritam galopa)
Smanjena tolerancija napora	Vrh srca usmeren lateralno
Umor, malaksalost, sporiji oporavak nakon napora	
Otok zglobova	

Manje tipični	Manje specifični
Noćni kašalj	Dobijanje na težini (> 2 kg nedeljno)
Sviranje u grudima	Gubitak težine (u uznapredovaoj SI)
Gubitak apetita	Periferni edemi
Zbunjenost (naročito kod starijih)	Krepitacije na plućima
Depresija	Tahikardija
Vrtoglavica	Tahipnea
Sinkopa	Cheyne Stokes-ovo disanje
Bendopnea	Hepatomegalija
	Ascites
	Oligurija
	Nepravilan puls

Tabela 4. NYHA klasifikacija (24)

Klasa I	Bez ograničenja u fizičkoj aktivnosti. Uobičajena fizička aktivnost ne dovodi do nedostatka vazduha, zamora i palpitacija.
Klasa II	Manje ograničenje u fizičkoj aktivnosti. Bez tegoba prilikom mirovanja, ali uobičajena fizička aktivnost dovodi do nedostatka vazduha, zamora i palpitacija
Klasa III	Izraženo ograničenje u fizičkoj aktivnosti. Bez tegoba prilikom mirovanja, ali lakša od uobičajene fizičke aktivnosti dovodi do ispoljavanja simptoma
Klasa IV	Nesposoban da preuzima bilo kakvu fizičku aktivnost bez tegoba. Simptomi mogu biti prisutni i u mirovanju, a pogoršavaju se pri najmanjem fizičkom naporu

1.6. Postavljanje dijagnoze

Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije zahteva potvrdu prisustva simptoma i znakova ove bolesti, kao i objektivne dokaze postojanja strukturnog ili funkcionalnog oštećenja miokarda. Postupak postavljanja definitivne dijagnoze srčane insuficijencije podrazumeva primenu više metoda u zavisnosti od njihove pouzdanosti, dostupnosti, sigurnosti, finansijskog aspekta, ali i postojanja indikacija i kontraindikacija za njihovu upotrebu (10, 23, 26, 27).

Evropsko udruženje kardiologa 2016. godine predložilo je algoritam za postavljanje dijagnoze hronične srčane insuficijencije koji je prikazan na slici 2 (10). Prema navedenom algoritmu u slučaju postojanja simptoma i znakova srčane insuficijencije prikazanih u tabeli 3 najpre se pristupa uzimanju detaljne anamneze bolesti. U okviru toga, posebna pažnja je usmerena na postojanje oboljenja srčanih arterija, arterijske hipertenzije, izloženosti kardiotsičnim supstancama ili radijaciji, upotrebu diuretika, te postojanju ortopneje ili paroksizmalne noćne dispneje. Nakon uzete anamneze neophodno je pristupiti detaljnom fizikalnom pregledu pri čemu je pažnja usmerena na uočavanje bilateralnih otoka članaka, dilatacije jugularnih vena, prisustvo pukotinastog izdisaja, lateralno izmeštenog ictusa, i šuma na srcu (10, 23, 28).

Nakon uzete anamneze i izvršenog fizikalnog pregleda neophodno je napraviti standardni elektrokardiogram (EKG) u mirovanju. EKG zapis daje jasan uvid u srčani ritam i frekvenciju, poremećaje sprovođenja, hipertrofiju zidova leve komore i stanje miokarda. Neophodno je naglasiti da prisustvo abnormalnosti na EKG zapisu povećava verovatnoću postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije, ali su prethodna istraživanja pokazala da navedena metoda ima veoma nisku specifičnost. Postojanja patoloških znakova na EKG zapisu mogu da upute na eventualni uzrok nastanka srčane insuficijencije. Takav je slučaj prilikom nastanka infarkta miokarda gde se na EKG-u mogu uočiti obrnut P talas, izdignut ST segment ili dubok Q zubac u zavisnosti od stepena uznapredovalosti ishemijske bolesti srca (10, 23, 29). Sistematski pregled i meta-analiza Mant-a i saradnika (27) pokazala je da normalan EKG zapis, sa senzitivnošću od 89%, isključuje postojanje srčane insuficijencije. Zbog svega

navedenog, rutinska upotreba EKG-a uglavnom može poslužiti za isključivanje dijagnoze srčane insuficijencije.

U slučaju postojanja abnormalnosti u prethodno navedenim ispitivanjima, sledeći korak pri postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije bi bilo određivanje koncentracije natriuretskih peptida u plazmi (10, 23, 30, 31). Porodicu natriuretskih peptida čine tri glavna člana i svi u svojoj strukturi imaju 17-člani aminokiselinski prsten. To su: pretkomorski (*engl.* atrial natriuretic peptide (ANP)), moždani natriuretski peptid (*engl.* brain natriuretic peptide (BNP)) koji se sintetisu u miokardnim ćelijama, kao i natriuretski peptid tip-C (CNP) koji se sintetise u endotelu. BNP nastaje iz prohormona (proBNP) koji se pre lučenja iz kardiomiocita cepa na neaktivni aminoterminalni fragment proBNP (NT-proBNP) i na biološki aktivan hormon BNP (tj. COOH-terminalni proBNP), pri čemu oba peptida cirkulišu u plazmi (32). Nivoi natriuretskih peptida precizno reflektuju stanje dekompenzacije cirkulacije. Istraživanja su pokazala da je njihovo lučenje u direktnom odnosu sa povećanjem volumena komora i pritiska punjenja (33). Dodatno, BNP i NT-proBNP smatraju se nezavisnim prediktorima povišenog enddiastolnog pritiska leve komore (34). Kod hroničnog oblika srčane insuficijencije granična vrednost za NT-pro BNP je 125 pg/mL, dok je za BNP 35 pg/mL. Kod bolesnika sa novonastalom ili pogoršanjem već prisutne srčane insuficijencije, granične vrednosti za NT-pro BNP su 300 pg/mL, dok su za BNP 100 pg/mL (10, 23). U slučaju poređenja vrednosti navedenih peptida kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu na različite vrednosti ejskacione frakcije, zabeležene su niže vrednosti kod pacijenata sa HFpEF u odnosu na pacijente sa HFrEF (35). Spomenute granične vrednosti natriuretskih peptida imaju veoma visoke negativne prediktivne vrednosti (0.94-0.98), dok su, s druge strane, pozitivne prediktivne vrednosti niske (0.44-0.57) (35, 36). Upravo iz tih razloga njihova upotreba služi za isključivanje, a ne postavljanje definitivne dijagnoze srčane insuficijencije.

Prema smernicama Evropskog udruženja kardiologa ehokardiografija je najefikasniji metod potvrđivanja definitivne dijagnoze srčane insuficijencije (10). Prema predloženom algoritmu, ehokardiografija dolazi kao poslednja stavka prilikom ispitivanja pacijenata sa suspektnom srčanom insuficijencijom. Osnovna prednost ove metode je što pruža pouzdane informacije o morfologiji miokarda (volumen, masa,

geometrija), perikarda, zaslataka i krvnih sudova, kao i o funkciji srca (globalna i regionalna kontraktilnost desne i leve komore, sistolna i dijastolna funkcija komora, funkcija srčanih zaslataka). Na osnovu svega navedenog, podaci dobijeni

Pacijent sa suspektom hroničnom insuficijencijom
(bez prisustva akutnih simptoma i znakova)



Postavljanje dijagnoze hronične insuficijencije

1. Anamneza

- Pozitivna anamneza - oboljenja koronarnih arterija, arterijska hipertenzija;
- Izlaganje kardiotsičnim supstancama/radijaciji;
- Upotreba diuretika;
- Ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja

2. Fizikalni pregled

- Prisustvo: bilateralnih otoka članaka, dilatacije vratnih vena, lateralno izmešten ictus, kreptacije, šum na srcu;

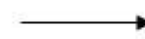
3. Elektrokardiogram

- Prisustvo/odsustvo patoloških znakova koji upućuju na postojanje oboljenja KVS

4. Određivanje koncentracije natriuretskih peptida

- Vrednosti NT-proBNP ≥ 125 pg/mL;
- Vrednosti BNP ≥ 35 pg/mL;

NE



Ukoliko su sve analize negativne **ISKLJUČUJE** se postojanje SI

DA



5. Ehokardiografija

- Ako se potvrdi definitivna dijagnoza srčane insuficijencije **NEOPHODNO** je odrediti uzrok i početi sa odgovarajućom terapijom

ehokardiografskim pregledom su od velikog značaja za postavljanje definitivne dijagnoze i određivanje odgovarajuće terapije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (10, 23, 37-40).

Slika 2. Algoritam za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije (10)

1.7. Pregled metoda snimanja srca i srčanih struktura i dodatni dijagnostički testovi za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije

Upotreba različitih metoda pomoću kojih se procenjuje stanje srca i srčanih struktura predstavlja osnovu za postavljanje definitivne dijagnoze srčane insuficijencije i određivanje najadekvatnijeg terapijskog protokola (10). Ehokardiografske metode predstavljaju metode izbora u postavljanju definitivne dijagnoze kod pacijenata kod kojih se sumnja na postojanje sindroma srčane insuficijencije. Ehokardiografija je dostupan i bezbedan metod, čijom se primenom dobijaju tačni i precizni podaci (10, 23, 37-40). Značaj transtorakalne ehokardiografije u postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije biće prikazan kao zasebno poglavlje ove doktorske disertacije, tako da će u narednom delu biti prikazane preostale metode snimanja srca i srčanih struktura.

1.7.1. Radiografija pluća i srca

Ova metoda ima ograničenu primenu kod pacijenata kod kojih se sumnja na postojanje srčane insuficijencije, posebno kod pacijenata kod kojih je očuvana vrednost ejskione frakcije leve komore. S druge strane, treba naglasiti da se kod uznapredovale disfunkcije leve komore može uočiti kardiomegalija, odnosno veliko miopatsko srce koje je trouglasto i mlitavo. Svakako, njena primena može da ukaže na postojanje plućne kongestije i edema pluća, tako da može biti od značaja prilikom postavljanja dijagnoze stanja akutne srčane insuficijencije (41, 42).

1.7.2. Transezofagealna ehokardiografija

Transezofagealna ehokardiografija nije u rutinskoj upotrebi prilikom postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije. Međutim, ove metoda je našla svoju primenu u stanjima u kojim je primena transtorakalne ehokardiografije ograničena, kao što su preterano gojazni pacijenti, bolesnici sa opstruktivnim bolestima pluća ili bolesnici na veštačkoj ventilaciji. Ova metoda se češće upotrebljava kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom koja je udružena sa valvularnim i urođenim srčanim manama i kod onih sa sumnjom na endokarditis i trombozu leve pretkomore (10, 23).

1.7.3. Ehokardiografski stres test

Stres ehokardiografija, fizičkim opterećenjem ili primenom lekova, može se primeniti prilikom procene ishemičnog oboljenja srca i stanja održivosti miokarda. Dodatno, navedeni test se može primeniti i u proceni težine aortne stenoze kod bolesnika sa niskom ejeccionom frakcijom leve komore (43).

1.7.4. Magnetna rezonanca srca

Magnetna rezonanca srca se smatra zlatnim standardom u proceni zapremine, mase i ejeckione frakcije i leve i desne komore, jer omogućava precizno prikazivanje struktura i funkcije srca. Veoma je značajna kod bolenika kod kojih je ehokardiografija, iz tehničkih razloga nepouzdana, i kod onih sa inflamatornim i infiltrativnim bolestima srca. Magnetna rezonanca bazirana na gadolinijumu kao kontrastnom sredstvu je veoma efikasna u određivanju ishemijske i neishemijske etiologije srčane insuficijencije. Primenjuje se takođe i u dijagnostici oboljenja perikarda, tumora srca, kardiomiopatija i kompleksnih kongenitalnih srčanih mana. Osnovni nedostaci navedene tehnike jesu njena česta nedostupnost, visoka cena, kao i ograničena primena kod bolesnika sa metalnim implantima i pacemaker uređajima. Dodatno, kontraindikovana je kod bolesnika sa tahiaritmijama, klaustrofobijom i sniženom glomerularnom filtracijom ($GF < 30 \text{ ml/min/m}^2$) (44, 45).

1.7.5 Single foton emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT), pozitron emisiona tomografija (PET) i kompjuterizovana tomografija srca (CT).

Istraživanja su pokazala da je SPECT-a pouzdana tehnika za procenu ishemije i vijabilnosti miokrada. PET-a sama ili u kombinaciji sa drugim tehnikama se takođe koristi za procenu ishemije i vijabilnosti miokarda. Osnovi nedostaci PET-e su visoka cena pregleda, nedostupnost uređaja i značajno zračenje bolesnika. CT kao neinvazivna metoda, pruža informacije o stenozama na koronarnim arterijama, ali se pokazala kao relativno nepouzdan metod i uz to je povezana sa značajnim zračenjem bolesnika (46-48).

1.7.6. Koronarna angiografija

Ova metoda je indikovana kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i anginoznim tegobama, kod onih koji su preživeli srčani zastoj, kao i kod onih koji su kandidati za revaskularizaciju miokarda (49, 50).

1.7.7. Dodatni dijagnostički testovi

U pogledu dodatnih dijagnostičkih testova neophodno je spomenuti kateterizaciju srca i endomiokardnu biopsiju koje su indikovane kod sumnje na inflamatorna oboljenja miokarda i infiltrativne bolesti srčanog mišića. Takođe, indikovane su i u diferencijalnoj dijagnozi restriktivne kardiomiopatije i konstriktivnog perikarditisa, ukoliko prethodna neinvazivna ispitivanja nisu bila dovoljna za postavljanje dijagnoze (10, 23).

Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem predstavlja jedan od dodatnih dijagnostičkih testova u postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije (51, 52). Njegov značaj i odnos sa ehokardiografskim nalazom biće prikazan kao zasebno poglavlje ove doktorske disertacije.

U poslednje vreme sve veći značaj imaju genetska istraživanja u postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije što je potvrđeno i preporukama radne grupe za oboljenja miokarda i perikarda Evropskog udruženja kardiologa (53). Kod većine pacijenata kod kojih je postavljena definitivna dijagnoza srčane insuficijencije ne preporučuje se rutinsko genetsko savetovanište. Međutim, genetsko savetovanište se preporučuje kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovana hipertrofična kardiomiopatija, idiopatska dilataciona kardiomiopatija i aritmogena kardiomiopatija desne komore.

Hipertrofična kardiomiopatija se najčešće nasleđuje autosomno dominantno, a smatra se da je preko 20 gena sa 1400 mutacija potencijalno uključeno u njen nastanak. Najčešće se spominju geni koji kodiraju srčani β -miozinski teški lanac 7 (MYH7) i srčani miozinski vezujući protein C (MYBPC3) (54, 55). Dilataciona kardiomiopatija je idiopatska u 50 % slučajeva, od čega je jedna trećina slučajeva nasledna. Do sada je identifikovano preko 50 gena koji su povezani sa njenim nastankom, od kojih se najčešće spominju titin (TTN), lamin (LMNA) i desmin (DES) (56). Aritmogena kardiomiopatija desne komore je u većini slučajeva nasledno oboljenje uzorkovano mutacijama gena koji kodiraju strukturne elemente dezmozoma (57).

1.8. Prognostički pokazatelji i prevencija nastanka srčane insuficijencije

Prema Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije (23) postoji veliki broj prognostičkih pokazatelja koje treba uzeti u obzir prilikom određivanja prognoze i ishoda ispitivanog sindroma. Svi prognostički markeri su podeljeni u 6 grupa i prikazani su u tabeli 5, pri čemu treba imati na umu da se oni menjaju tokom vremena što utiče na prognozu bolesnika koji su indikovani za hirurške intervencije i transplantaciju srca.

Postoje neosporni dokazi da se nastanak srčane insuficijencije može odložiti ili sprečiti putem različitih postupaka koji utiču na faktore rizika ili tretmana asimptomatske sistolne disfunkcije leve komore. Preporuke za prevenciju razvoja simptomatske srčane insuficijencije ili nastanka smrti pre pojave njenih simptoma date su od strane Evropskog udruženja kardiologa i prikazane su u tabeli 6 (10).

Tabela 5. Prognostički pokazatelji srčane insuficijencije (23)

I – Anamneza i fizikalni pregled

- Starost, pol, etnička pripadnost, klasa po NYHA klasifikaciji, indeks telesne mase.
- Znaci venskog zastoja, povećan jugularni venski pritisak, treći srčani ton, nizak sistolni krvni pritisak, tahikardija.
- Dijabetes mellitus, bubrežna disfunkcija, depresija, ishemijska etiologija srčane insuficijencije, prethodni infarkt miokarda.

II – Rutinski laboratorijski testovi

- Natrijum u serumu, enzimi jetre, bilirubin, kreatinin/klirens kreatinina/eGFR, urea, albumini, mokraćna kiselina, hemoglobin, troponin I/T, odnos albumina i kreatinina u urinu.

III – Neurohormoni, citokini i drugi biohumoralni faktori

- Aktivnost renina u plazmi, angiotenzin II, aldosteron, kateholamini, endotelin-1, adrenomedulin, vazopresin, sST-2, galektin-3, markeri kolagena, NT-proBNP, BNP.

IV – Elektrogardiografske promene

- Širina QRS kompleksa, hipertrofija leve komore, atrijska fibrilacija, kompleksne komorske aritmije, varijabilnost srčane frekvencije.

V – Ehokardiografski/RTG/MR parametri

- Unutrašnje dimenzije leve komore i frakciono skraćenje, kardiotorakalni indeks, regionalni indeks pokretljivosti zida leve komore, e젝ciona frakcija leve komore, restriktivno punjenje, disfunkcija desne komore, znaci inflamacije ili deponovanja gvožđa na MR, amiloidoza, verifikacija ishemije.

VI – Testovi opterećenja/hemodinamski testovi

- Vrednosti VO_2 , VE/VCO_2 , predviđeni/dostignuti maksimum, 6-minutni test hodanja, srčani indeks, enddijastolni pritisak u levoj komori/plućni kapilarni pritisak.

Tabela 6. Preporuke za prevenciju nastanka simptomatske srčane insuficijencije i sprečavanje nastanka smrti pre pojave njenih simptoma (10).

- Terapija hipertenzije se preporučuje u prevenciji ili odlaganju nastanka srčane insuficijencije i u produženju životnog veka.

- Terapija statinima se preporučuje kod pacijenata sa visokim rizikom za nastanak bolesti koronarnih arterija sa ili bez postojanja sistolne disfunkcije leve komore u cilju prevencije ili odlaganja nastanka srčane insuficijencije i produženja životnog veka.

- Savetovanje ili terapija smanjenja upotrebe cigareta i alkohola u cilju prevencije ili odlaganja nastanka srčane insuficijencije

- Tretman drugih faktora rizika za nastanak srčane insuficijencije (poput gojaznosti i dijabetes mellitus-a) u cilju prevencije ili odlaganja nastanka srčane insuficijencije

- Upotreba leka empagliflozin kod pacijenata sa dijabetes mellitus-om tipa 2 u cilju prevencije ili odlaganja nastanka srčane insuficijencije i produženja životnog veka.

- Upotreba ACE – inhibitora kod pacijenata sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom leve komore sa ili bez pozitivne anamneze za infarkt miokarda u cilju prevencije ili odlaganja nastanka srčane insuficijencije i produženja životnog veka.

- Upotreba ACE – inhibitora kod pacijenata sa bolestima koronarnih arterija bez sistolne disfunkcije leve komore, u cilju prevencije ili odlaganja nastanka srčane insuficijencije i produženja životnog veka.

- Upotreba beta blokatora kod pacijenata sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom leve komore i pozitivnom anamnezom za infarkt miokarda u cilju prevencije ili odlaganja nastanka srčane insuficijencije i produženja životnog veka.

- Pacemaker uređaj se preporučuje kod pacijenata:

- a) sa asimptomatskom sistolnom disfunkcijom leve komore (LVEF \leq 30%) ishemijskog porekla, koji su pre najmanje 40 dana preležali akutni infarkt miokarda,
 - b) sa asimptomatskom neishemijskom dilatiranom kardiomiopatijom (LVEF \leq 30%) koji su pod optimalnom medikamentoznom terapijom.
-

2. Značaj ehokardiografije i kardiopulmonalnog testa opterećenja u dijagnostikovanju srčane insuficijencije

Razmatrano sa etiološkog aspekta, srčana insuficijencija je složen klinički sindrom koji predstavlja veliki izazov za svakodnevnu kliničku praksu u pogledu postavljanja definitivne dijagnoze, procene prognostičkog aspekta, kao i odabira najadekvatnijih terapijskih modaliteta. Prethodna istraživanja ispitivala su veliki broj parametara koji bi mogli biti od koristi prilikom prognostičke procene pacijenata sa srčanom insuficijencijom (58, 59). Međutim, prema savremenim vodičima Evropskog udruženja kardiologa (10), Američkog koledža za kardiologiju/Američke asocijacije za srce (60) i Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije (23), ehokardiografija predstavlja najkorisniju dijagnostičku metodu u postavljanju definitivne dijagnoze i proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Ovo je metoda izbora jer je tačna, neinvazivna i pruža pouzdane informacije o morfologiji miokarda (volumen, geometrija i masa), perikarda, zalistaka i aorte, kao i funkciji srca (globalna i regionalna kontraktilnost desne i leve komore, sistolna i dijastolna funkcija leve komore, funkcija zalistaka).

Ehokardiografija predstavlja dijagnostičku metodu koja koristi ultrazvučne talase frekvencije iznad čujnosti ljudskog uva u cilju vizualizacije srčanih struktura i patoloških promena na njima. Ultrazvučna dijagnostika zasnovana je na kratkotrajnom slanju ultrazvučnih talasa određene frekvencije prema tkivima ili kroz tkiva koja se ispituju. Ovi talasi prolaze kroz tkiva razičtom brzinom, a u zavisnosti od strukture tkiva, neki se rasprše, a neki se odbiju prema odašiljaču nepromenjene frekvencije ili sa frekvencijom višom od odaslane. Merenjem vremena proteklog između slanja i povratka signala, a na temelju poznate brzine širenja talasa kroz tkiva, izračunava se dubina sruktura od kojih se odbijaju talasi. Slika srčanih struktura, koju vidimo na

ekranu, virtuelni je prikaz nekoliko milimetara (3-10 mm) tankog tkiva srčanih struktura od koje su se odbili odasrani ultrazvučni talasi (37, 40).

Transtorakalna ehokardiografija izvodi se preko prednjeg zida grudnog koša, a označava prikaz srčanih struktura. To je metoda izbora u dijagnostici i praćenju većine kardiovaskularnih bolesti. Zbog svojih kvaliteta danas je zamenila mnoge dijagnostičke metode u kliničkom odlučivanju, uključujući kompleksna invazivna hemodinamska merenja. To je pouzdana, ponovljiva, neinvazivna, jeftina i za bolesnike neškodljiva dijagnostička metoda koja daje detaljan uvid u morfologiju i funkciju srčanih struktura i velikih krvnih sudova s mogućnošću prikupljanja znatnog broja kliničkih informacija (10, 23, 37, 40, 60).

Od prvog ultrazvučnog prikaza srčanih struktura u M-mod tehnici, opisanog od strane Elder-a 1954. godine, ehokardiografske metode su značajno napredovale u pogledu što preciznijeg određivanja ultrazvučnih parametara koji nam omogućavaju pouzdanu procenu stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom. U osnovi, sve ehokardiografske metode mogu se podeliti na standardne (konvencionalne) i savremene (nekonvencionalne) metode (37). Sedamdesetih godina prošlog veka razvijen je ehokardiografski prikaz srčanih struktura u dvodimenzionaloj slici u „stvarnom vremenu“ (2D-ehokardiografija). 2D ehokardiografija predstavlja standardnu ultrazvučnu metodu koja se najčešće koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi (61-63). Prema smernicama Evropskog udruženja kardiologa, prilikom procene ejeckione frakcije leve komore (EFLK) preporučuje se primena apikalnog dvo-osovinskog „metoda diska“ tzv. modifikovano „biplane“ Simpson-ovo pravilo. S druge strane, preporuka je da se u rutinskoj kliničkoj praksi izbegava upotreba metoda po Tielholz-u i Quinones-u, kao i metoda frakcionog miokardnog skraćanja („fractional shortening“) (10). U okviru standardne 2D ehokardiografije, izmerene vredosti EFLK, njene zapremine i mase predstavljaju najznačajnije i diskriminišuće parametre prilikom procene stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Tako su, Pernenkil i saradnici (64) pokazali da pacijenti sa smanjenom vrednosti EFLK (<40 %), koja je utvrđena primenom standardne 2D ehokardiografijom, imaju veću verovatnoću da budu ponovo hospitalizovani u periodu praćenja od 3 meseca u odnosu na pacijente sa EFLK > 50%. Takođe, rezultati istraživanja su pokazali da je EFLK bila jedini nezavisni prediktor

nastanka smrti u ispitivanom periodu od 3 meseca. Takođe, u istraživanju Vasan-a i saradnika (65) pokazana je značajno veća stopa godišnjeg mortaliteta kod pacijenata sa vrednostima EFLK < 50% u odnosu na pacijente sa EFLK > 50% (18.9% naprema 8.7%). Za razliku od navedenih studija, veliki broj istraživanja (66-70) nije izdvojio EFLK, procenjenom primenom standardne 2D ehokardiografije, kao značajan prediktor lošije prognoze srčane insuficijencije u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

U svetlu takvih rezultata sproveden je veliki broj istraživanja (71-75) u kojima su se poredile razlike u izmerenim vrednostima EFLK i srčanog volumena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom između standardne 2D ehokardiografije i drugih dijagnostičkih metoda. U istraživanju Bellanger-a i saradnika (71) poređene su vrednosti EFLK, end-sistolnog (ESVLK) i end-dijastolnog volumena leve komore (EDVLK) izmerene primenom standardne 2D ehokardiografije, radionuklidne ventrikulografije (RNV) i magnetne rezonance srca (MRS). U navedenom istraživanju autori su primenili Bland-Altman-ovu metodu analize podataka, koja se temelji na kvantifikaciji podudarnosti dve metode merenja, određujući srednju vrednost razlika merenja. To je jednostavan način procene odstupanja između srednjih vrednosti razlika merenja i intervala podudarnosti unutar kojeg se nalazi 95% razlika između merenja (76). Najveće vrednosti EFLK izmerene su primenom standardne 2D ehokardiografije ($31 \pm 5\%$), potom MRS ($30 \pm 9\%$), dok su najmanje vrednosti izmerene primenom RNV ($29 \pm 15\%$). Bland-Altman analiza je pokazala postojanje statistički značajne razlike u izmerenim vrednostima EFLK između MRS i RNV ($p < .001$), kao i RNV i 2D ehokardiografije ($p < .001$). S druge strane, rezultati ovog istraživanja nisu pokazali postojanje statistički značajne razlike u vrednostima EFLK između 2D ehokardiografije i MRS ($p = .230$). Iako nije postojala statistički značajna razlika, uočeno je veliko ograničenje ($-24 - 20$) u izmerenim vrednostima EFLK između posmatranih metoda. Na osnovu prikazanih rezultata zaključeno je da MRS meri značajno veće vrednosti EFLK u odnosu na RNV, dok su vrednosti EFLK izmerene primenom 2D ehokardiografije veće u odnosu na MRS i RNV. U pogledu vrednosti ESVLK i EDVLK postojale su značajne razlike između vrednosti dobijenih 2D ehokardiografijom i MRS ($p < .0001$, $p < .0001$) sa jako velikim ograničenjima u izmerenim vrednostima ($52 - 216$, $11 - 188$) (71). Veće izmerene vrednosti EFLK primenom 2D ehokardiografije u odnosu na MRS prikazane su u još jednoj studiji iste grupe istraživača (72) koja je sprovedena nad

pacijentima kod kojih je dijagnostikovana ishemijska bolest srca, pri čemu su dobijene slične vrednosti gornjeg i donjeg ograničenja (-29.9 – 17.6) procenjene Bland-Altman analizom. S druge strane, u istraživanjima Mogelvang-a i saradnika (73) i Bloomgarden-a i saradnika (74) na populaciji bolesnika za različitim oboljenjima kardiovaskularnog sistema (stanje posle preležanog infarkta miokarda ili ishemijska bolest srca) pokazano je da su izmerene vrednosti EFLK bile veće primenom MRS u odnosu na standardnu 2D ehokardiografiju.

U istraživanju Dewey-a i saradnika (75) poređene su izmerene vrednosti EFLK, ESVLK i EDVLK primenom multislajsne kompjuterizovane tomografije (MSKT), standardne 2D ehokardiografije i MRS kao referentnog standarda. Dobijeni rezultati su pokazali postojanje značajne razlike u izmerenim vrednostima analiziranih parametara između 2D ehokardiografije i navedenih metoda, pri čemu između MSKT i MRS nije uočena značajna razlika.

Standardna 2D ehokardiografija kao neinvazivna, dostupna i metoda koja se relativno brzo i lako izvodi postala je rutinska metoda prilikom procene stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Međutim, pokazano je da postoje značajna ograničenja koja se javljaju prilikom njene primene. U osnovi, akvizicija dobijena standardnom 2D ehokardiografijom prilikom određivanja EFLK zasniva se na individualnoj geometrijskoj proceni endokardne ivice leve komore u preseku 4. i 2. šupljine u parasternalnoj kratkoj osi sa vrha srca. Upravo iz navedenog razloga, kvalitet dobijenog ultrazvučnog prikaza i iskustvo operatera presudno utiču na dobijene vrednosti merenja ispitivanih parametara (77-80). Mnogobrojna istraživanja su pokazala da se primenom standardne 2D ehokardiografije kao posledica skraćenje uzdužne ose leve komore, grešaka koje se javljaju prilikom pozicioniranja ravni i neadekvatne geometrijske procene merenih srčanih struktura, javljaju značajne razlike u dobijenim vrednostim kako između ponovnih merenja jednog operatera, tako i prilikom istovrsnog merenje između dva različita operatera (inter – i intra – varijabilnost) (81). Malm i saradnici (82) su pokazali da se dobijena ograničenja inter – i intra – varijabilnosti, procenjena Bland-Altman analizom, smanjuju primenom kontrastnog sredstva prilikom standardne 2D ehokardiografske analize. Naime, vrednosti ograničenja prilikom analize inter – varijabilnosti za parametre EFLK, ESVLK i

EDVLK merene nativnom 2D ehokardiografijom su se značajno smanjila nakon primene kontrastnog sredstva (sa -33.3% – 18.1% na -18.8% – 22.6%; sa -23.5% – 16.5% na -15.6% – 14.8%; sa -16.6% – 14.2% na -5.9% – 6.9%). Takođe, došlo je i do smanjenja intra-varijabilnost, jer su vrednosti ograničenja prilikom merenja vrednosti EFLK značajno snižene sa -11.1% – 7.8% na -2.8% – 2.4%. U sistematskom pregledu Wood-a i saradnika (80), koje je obuhvatilo 18 istraživanja, pokazan je manji stepen intra – i inter – varijabilnosti prilikom poređenja dobijenih vrednosti kontrastnom 2D radiografijom i MRS, nego između nativne 2D radiografije i MRS kao referentnog standarda. Dobijeni rezultati su naročito značajni kod pacijenata sa lošim akustičkim prostorom gde primena kontrastnog sredstva poboljšava verovatnoću uspešnje procene ultrazvučnih parametara. Takođe, treba uzeti u obzir teškoće koje se javljaju prilikom individualnog geometrijskog određivanja granica zida leve komore kod pacijenata sa dilatiranim miokardom, što je predstavljalo još jedno ograničenje standardne 2D ehokardiografije (77-80).

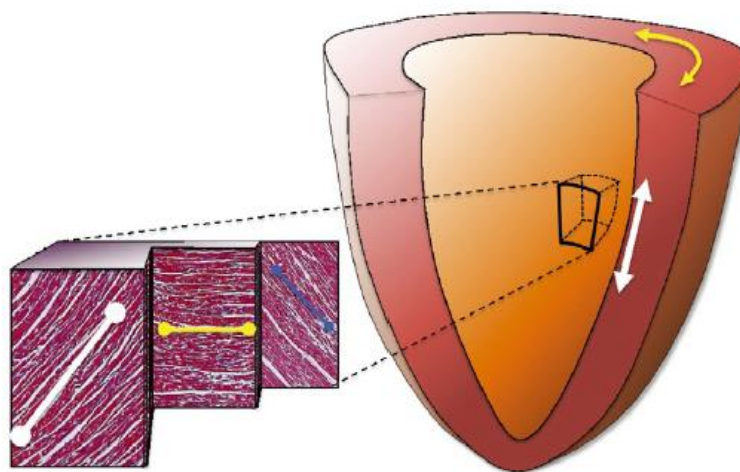
Pored određivanja regionalne miokardne funkcije, standardna 2D ehokardiografija se primenjuje u i dijagnozi abnormalnosti regionalnog pokreta zida komora koja se temelji na vizuelnoj proceni regionalnog pokreta endokarda i debljini zida komora (83-85). Samo pokretanje zida komora karakteriše se promenom položaja određene strukture miokarda i brzine kojom se ta promena izvršila. Ukoliko se svi delovi pomeraju istom brzinom nije moguće odrediti postojanje razlike između aktivnog i pasivnog kretanja određenog segmenta miokarda. Određivanje abnormalnosti regionalnog pokreta zida komora je procedura koja uveliko zavisi od iskustva operatera. Mnogobrojna istraživanja su pokazala postojanje značajne inter – i intra – varijabilnosti prilikom merenja, što u osnovi značajno umanjuje prognostički značaj ove analize (86, 87).

Najzad, kao rezultat svih navedenih ograničenja standardne 2D ehokardiografije, postalo je upitno da li na taj način određena EFLK može biti od značaja u proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom? Naime, istraživanja Franciosa-a i saradnika (88), Cohen-Salal-a i saradnika (89), te Smart-a i saradnika (90) su pokazala da vrednosti EFLK dobijene standardnom 2D ehokardiografijom nisu u značajnom odnosu

sa tolerancijom napora i simptomima pacijenata sa srčanom insuficijencijom, što svakako umanjuje njen značaj u svakodnevnoj kliničkoj primeni.

Funkcija leve komore je složen entitet koji je samo delom opisan kliničkim parametrima kao što su EF, kvalitativna promena u segmentnoj kinetici zidova i merama dijastolne funkcije određene transmuralnim protokom. Savremena shvatanja strukture miokarda bazirana su na teoriji Torrent-Guasp-a i saradnika (91, 92) po kojoj se miokard komora sastoji od trake koja se proteže od korena pulmonalne arterije do korena aorte, stvarajući zavojit prostor sa dve šupljine – komore. Uzimajući u obzir da je funkcija srca kao pumpe u bliskoj vezi sa podupirućom vlaknastom strukturom miokarda, smatra se da procena deformacije srčanih struktura, pored određivanja EF, mase i volumena leve komore, predstavlja značajan diskriminišući parametar prilikom procene stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom (93-97).

Razvojem savremenih 2D i 3D ehokardiografskih metoda ukazala se mogućnost za kompletniji uvid u kvantitativnu deskripciju miokardne funkcije, procenu mehanike odnosno deformacije srčanih struktura (Slika 3).



Slika 3. Pravac deformacije vlakana miokarda (99).

Speckle tracking (ST) je metoda koja koristi dvodimenzionalne i trodimenzionalne slike da bi kvantifikovala pokrete miokarda u različitim ravnima. U ovom slučaju, pomeranje tkiva je integral brzine tkiva u datom vremenu, te predstavlja distancu koju regija koja nas interesuje prelazi u odnosu na njenu početnu lokaciju. Refleksija, rasejavanje i interferencija ultrazvučnog talasa u miokardnom tkivu dovode

do stvaranja fenomena „mrljica“ (*speckles*). Svi delovi miokarda imaju jedinstvene obrasce „mrljica“ na sivoj skali dvodimenzionalne i trodimenzionalne slike i mogu biti praćeni u svakoj fazi u toku srćanog ciklusa (98-101).

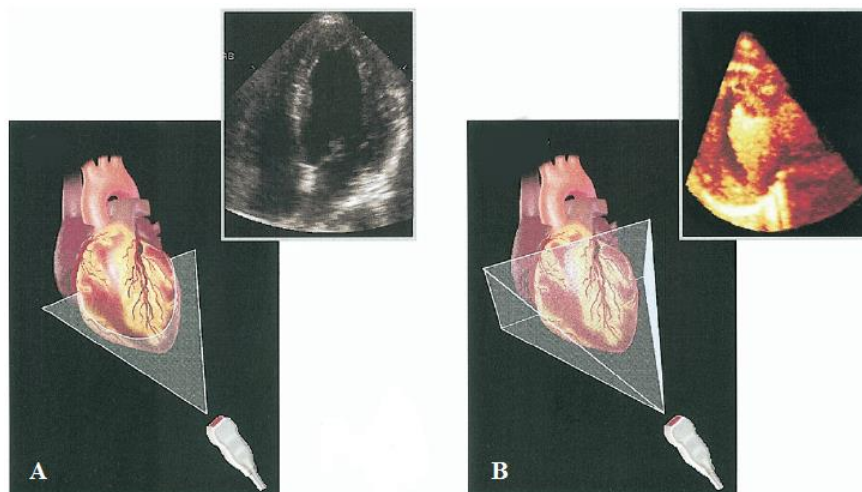
Strain i *strain rate* su novi ehokardiografski kliniĉki indeksi regionalne miokardne deformacije u cirkumferentnom, longitudinalnom i radijalnom pravcu zasnovani na ST ehokardiografiji. Oni dodatno omogućavaju procenu rotacije, odnosno uvrtaanja leve komore, njenog skraćenja i zadebljanja njenih zidova. *Strain* predstavlja meru deformacije ili naprezanja segmenta miokarda i definisan je kao razlika između dostignute dužine i početne dužine miokarda podeljeno sa početnom dužinom, odnosno promenom dužine mišića tokom miokardne kontrakcije i relaksacije izraženo u procentima. Analogan je eejkcionoj frakciji (ako je predstavimo kao promenu volumena u odnosu na početni volumen) sa prednošću da su uključene prostorne i vremenske odrednice. *Strain rate* ili naprezanje miokarda u jedinici vremena, je zapravo stopa promene dužine miokarda u odnosu na početnu dužinu koja se bazira na razlici u brzini između dva uzorka određenoj speckle tracking ehokardiografijom i podeljenoj sa distancom između njih (98-101).

$$\varepsilon = \Delta L/L_0 = (L_1 - L_0)/L_0 = (V_a \text{ } x t - V_b \text{ } x t)/L_0 = (V_a - V_b)x t/L_0$$

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

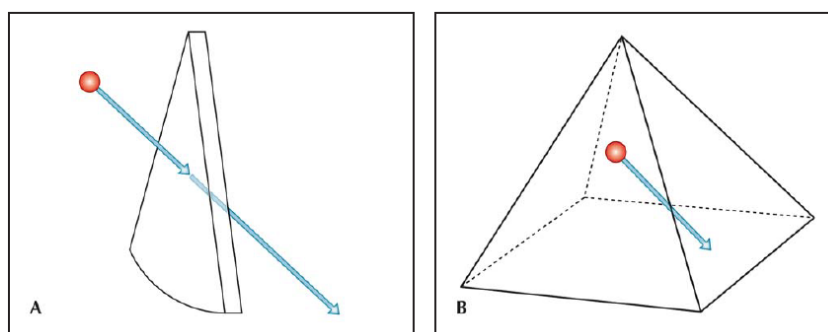
Kolićina deformacije (pozitivan ili negativan *strain*) se izražava u procentima (%). Pozitivne vrednosti strain-a predstavljaju zadebljanje, a negativne vrednosti skraćenje određenog segmenta miokarda u odnosu na njegovu početnu dužinu. Tokom kontrakcije miokarda istovremeno dolazi do skraćenja i zadebljanja njegovog zida, tako da je znaćajna procena parametara radijalnog zadebljanja (pozitivni *strain*), cirkumferentnog skraćenja (negativan *strain*) i longitudinalnog skraćenja (negativan *strain*). Merna jedinica *strain rate*-a su sekunde⁻¹ (ili /s), zato što je brzina merena u centimetrima po sekundi (cm/s) podeljena sa distancom izraženom u centimetrima. *Strain rate* je stopa trenutne promene *strain*-a izraćunata kao razlika između dve brzine normalizovana udaljenošću (d) između njih. Stoga je *strain* suma trenutnih *strain rate* vrednosti u toku vremenskog intervala deformacije (98-101).

Softverski bazirana na ST tehnologiji savremena 3D ehokardiografija se karakteriše prikupljanjem više piramidalnih grupa podataka, u obliku punog volumena u sekundi i u jednom srčanom otkucaju (Slika 4). Takav način prikupljanja podataka omogućava simultanu i sveobuhvatnu procenu stuktore i funkcije leve komore uključujući volumene, ejectionu frakciju, masu, deformitet (strain-ove) u sve 4 dimenzije, sfericitet i dissinhronitet (98-101).



Slika 4. Razlika u prikazu srčanih struktura (A) standardnom 2DE i (B) savremenom 3DE (85).

3D-ST ehokardiografija nije zasnovana na geometrijskom modelovanju oblika analiziranih struktura, tako da su izbegnuti problemi skraćenja duge ose i izbora višestrukih i adekvatnih osa za snimanje struktura od značaja, kao kod standardne 2D ehokardiografije. Dodatno, praćenje „mrljica“ se analizira kroz čitav posmatrani volumen, a ne kroz određene ravni posmatranja kao kod 2D-ST ehokardiografije, što omogućava sveobuhvatniju analizu deformacije miokarda bez obzira na pravac pokreta (Slika 5). Potrebno je napomenuti da se primenom 3D-ST ehokardiografije strain može meriti u svakom delu srčanog ciklusa, a ne samo pri maksimalnoj sistoli („peak systolic strain“) kao što je slučaj sa 2D-ST ehokardiografijom. Iz ovog proizilazi i činjenica da je računanje globalnog trodimenzionalnog strain-a daleko bliže stvarnoj mehanici u odnosu na vrednosti dobijene dvodimenzionalnom tehnikom koja skoro uvek dovodi do blagog precenjivanja strain-a (101-103).



Slika 5. Prikaz analize „mrljica“ (engl. speckles) u (A) 2D-STE i (B) 3D-STE (98).

Prethodna istraživanja su pokazala korisnost 3D-ST ehokardiografije u proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom u svakodnevnoj kliničkoj praksi (104-111). Meta-analizom Ma i saradnika (104) obuhvaćeno je 7 studija slučaja i kontrola (105-111) sa ukupno 375 pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i 181 zdrave kontrole kod kojih su EFLK, ESVLK, EDVLK, globalni longitudinalni (GL), cirkumferentni (GC) i radijalni *strain* (GRS) analizirani upotrebom 3D-ST ehokardiografije. Sumirani rezultati su pokazali da su vrednosti EFLK bile statistički značajno niže kod pacijenata sa srčanom isuficijencijom u odnosu na zdrave pacijente ($P < .001$, mean -4.62 ; 95% CI, $-6.2 - 3$). Dodatno, vrednosti ESVLK i EDVLK bile su statistički značajno veće kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu na zdrave kontrole ($P < .001$; mean, 1.76 ; 95% CI, $1.1 - 2.4$; $P < .001$, mean, 2 ; 95% CI, $1.3 - 2.8$). Dobijene vrednosti GLS, GCS i GRS su se takođe značajno razlikovale između posmatranih grupa ispitanika ($P=.001$, $P=.001$, $P=.009$).

Radi svojih karakteristika savremena 3D-ST ehokardiografija se smatra tačnijom, preciznijom i ponovljivijom metodom u odnosu na standardnu 2D i savremenu 2D-ST ehokardiografiju (112). U meta-analizi Dorosz-a i saradnika (113) poređene su dobijene vrednosti EFLK, ESVLK i EDVLK između 3D-ST, standardne 2D ehokardiografije i MRS. Sumirani rezultati su pokazali da su vrednosti ESVLK i EDVLK statistički značajno bolje procenjivane upotrebom 3D-ST u odnosu na standardnu 2D ehokardiografiju. Sumirane vrednosti EFLK procenjene 3D-ST su bile manje, ali ne i statistički značajno različite u odnosu na 2D ehokardiografiju. Dodatno, prikazana je i značajno manja intra- i inter – varijabilnost prilikom upotrebe 3D-ST ehokardiografije. Shodno svemu navedenom, autori su doneli zaključak da je primena

3D-ST superiornija u odnosu na standardnu 2D ehokardiografiju (113). U istraživanjima Altman-a i saradnika (114) i Xu-a i saradnika (115) poređene su 2D-ST i 3D-ST ehokardiografske metode u evaluaciji funkcije leve komore. Oba istraživanja su ukazala na prednost 3D-ST ehokardiografije, posebno jer su strain-ovi dobijeni 3D-ST metodom značajnije korelirali sa procenjenom EFLK u odnosu na dvodimenzionalne strain-ove.

Pored ehokardiografije, kardiopulmonalni test opterećenja (CPET, od engl. *cardiopulmonary exercise tesing*) predstavlja značajnu prognostičku metodu kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom (51, 52, 116-118). To je ponovljiva, precizna, jednostavna i neinvazivna metoda koja omogućava sveukupnu procenu odgovora organizma na fizičko opterećenje integrišući međusobni uticaj plućnog, kardiovaskularnog, hematološkog, endokrinog, nervnog i lokomotornog sistema. Osnovni cilj CPET je procena reakcije organa i organskih sistema u uslovima porasta intenziteta fizičkog stresa pri kontrolisanim uslovima. Vrednost maksimalno izmerene potrošnje kiseonika ($VO_2 \text{ max}$), izmerena pomoću CPET, predstavlja zlatni standard za određivanje maksimalnog aerobnog kapaciteta, odnosno funkcionalnog kapaciteta (51, 52, 116-118). Pored toga, prema preporukama Američkog udruženja kardiologa CPET se koristi i za a) prognostičku procenu pacijenata sa kardiovaskularnim i plućnim bolestima, posebno pacijenata sa srčanom insuficijencijom (klasa preporuka I), b) diferencijalnu dijagnozu dispneje u naporu (klasa preporuka I), c) donošenju odluka o transplantaciji srca (klasa preporuka I) i d) kvantifikaciji odgovora na medikamentoznu ili hiruršku terapiju (klasa preporuka IIb) (119, 120). Primenom CPET moguće je odrediti veliki broj parametara koji predstavljaju važne pokazatelje uticaja medikamentne i oksigenoterapije, rehabilitacije, stepena utreniranosti i tolerancije napora (Tabela 7) (51, 52).

Tabela 7. Pregled najznačajnijih parametara koji se upotrebljavaju prilikom CPET

Parametri (merna jedinica)	Opis/Značaj	Referentne vrednosti
Peak VO₂ (mL O₂/kg/min)	- vršna potrošnja O ₂ , maksimalna potrošnja O ₂ u jedinici vremena postignuta tokom CPET - pod uticajem je centralne (srčane i plućne) i	- vrednosti znatno variraju u odnosu na godine i pol: ~ 80-15 mL O ₂ /kg/min

	<ul style="list-style-type: none"> periferne (skeletni mišići) funkcije - pokazatelj stepena oboljenja kod SI, HKM, PH, HOBP, IPB - univerzalni prognostički marker 	<ul style="list-style-type: none"> - preporučuje se da se izražava kao % predviđenih vrednosti - % Peak VO_2 bi trebalo da bude \geq 100 %
VO_2 at VT (mL O_2/kg/min)	<ul style="list-style-type: none"> - maksimalna potrošnja kiseonika na anaerobnom pragu - predstavlja gornju granicu opterećenja koja se može izdržati u dužem periodu - značajan u određivanju intenziteta individualnog treninga i rehabilitacije 	<ul style="list-style-type: none"> - \approx 50 – 65 % peak VO_2 - vrednosti su pod uticajem genetske predispozicije i dugotrajnog aerobnog treninga
Peak RER	<ul style="list-style-type: none"> - koeficijent respiratorne razmene gasova definisan odnosom produkcije CO_2 i O_2 u jedinici vremena (VCO_2/VO_2). - prilikom povećanja intenziteta vežbanja vrednosti VCO_2 prevazilaze vrednosti VO_2 što povećava njihov odnos - trenutno najbolji neinvazivni pokazatelj ostvarenog napora 	<ul style="list-style-type: none"> - dobijene vrednosti \geq 1.1 ukazuju na odličan postignuti napor
VE/VCO_2 slope	<ul style="list-style-type: none"> - odnos između minutne ventilacije (VE) ucrtane na y osi i proizvodnje CO_2 u jedinici vremena (VCO_2) na x osi - predstavlja ventilatornu efikasnost, odnos ventilacije i perfuzije u respiratornom sistemu - značajan pokazatelj stepena oboljenja i prognoze kod mnogih bolesti: SI, HKM, PH, HOBP, IPB 	<ul style="list-style-type: none"> - vrednosti $<$ 30 se smatraju normalnim, uz očekivan neznatni porast vrednosti kod starijih osoba
EOS	<ul style="list-style-type: none"> - parametar koji ukazuje na prisustvo oscilatorne ventilacije, nije univerzalno definisan - najčešće se definiše kao prisustvo oscilacija u \geq 60 % prilikom CPET, i \geq 15 % u mirovanju - odražava uznapredovalu bolest i slabu prognozu kod pacijenata sa SI 	<ul style="list-style-type: none"> - prisutan u patološkim stanjima

$P_{ET}CO_2$ (mmHg)	<ul style="list-style-type: none"> - pritisak CO_2 na kraju izdisaja koji pokazuje usklađenost ventilacije i perfuzije - odražava uznapređovalost oboljenja kod različitih oboljenja: SI, HKM, PH, HOBP, IPB 	<ul style="list-style-type: none"> - 36-42 mmHg u miru - porast od 3 do 8 mmHg pri anaerobnom pragu - opada nakon anaerobnog praga zbog povećanja ventilacije
V_E/VO_2	<ul style="list-style-type: none"> - disajni ekvivalent za O_2, pokazuje stepen porasta potrošnje O_2 kao odgovor na datu ventilaciju za vreme opterećenja 	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ 40 - 50 = gornja granica normalnog odgovora
FEV_1 (L/min), PEF (L/min)	<ul style="list-style-type: none"> - forsirani ekspirijumski volumen tokom prve sekunde (FEV_1) i maksimalna brzina izduvanja vazduha (PEF) su spirometrijski pokazatelji stanja respiratornog sistema -imaju dijagnostički značaj, posebno ako je dispneja nastala pri naporu u vezi sa bronhospazmom 	<ul style="list-style-type: none"> - < 15 % smanjenje tokom CPET u odnosu na stanje mirovanja
V_E/MVV	<ul style="list-style-type: none"> - predstavlja odnos između plućne ventilacije (V_E) pri maksimumu vežbanja i maksimalne količine vazduha koja može biti udahnuta i izdahnuta u toku 1 minuta (MVV) - ima dijagnostički značaj u određivanju dispneje nastale pri naporu 	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ 0.80
O_2 pulse trajectory (mL O_2 / broj otkucaja)	<ul style="list-style-type: none"> - količina O_2 koja se doprema tkivima tokom svakog otkucaja srca te zavisi od udarnog volumena i arteriovenske razlike O_2. - ima dijagnostički značaj kod pacijenata sa suspektom ishemijskom miokarda 	<ul style="list-style-type: none"> - tokom CPET dostigne > 80% od predviđene vrednosti
$\Delta VO_2 / \Delta W$ trajectory (mL/min/W)	<ul style="list-style-type: none"> - pokazatelj odnosa VO_2 i opterećenja - određuje se kod protokola na ergobiciklu -pokazatelj je miokardne ishemije (disfunkcije leve komore) 	<ul style="list-style-type: none"> - kontinuirani linearni rast tokom CPET - približno 10 mL/min/W
Exercise HR	<ul style="list-style-type: none"> - srčana frekvencija za vreme fizičkog opterećenja 	<ul style="list-style-type: none"> - povećanje ~ 10 otkucaja po 3.5

(b.p.m)

mL O₂/kg/min

- fiziološki odgovor ako je HR_{max} postignuta na CPET iznad 85 % predviđene vrednosti

HRR at 1 min - srčana frekvencija za vreme oporavka posle 1 - > 12 otkucaja

(otkucaji)

minuta

- omogućava uvid u brzinu parasimpatičke reaktivacije

- snižene vrednosti ukazuju na lošu prognozu kod pacijenata sa SI

SI – srčana insuficijencija; HKM – hronična kardiomiopatija; PH – plućna hipertenzija; HOBP – hronične opstruktivne bolesti pluća; IPB – intersticijske plućne bolesti;

Devedesith godina prošlog veka rezultati istraživanja Weber-a i saradnika (121) i Mancini-a i saradnika (122) postavili su temelje primene CPET u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Kao parametar od posebnog značaja izvdjilo se merenje vršne potrošnje kiseonika (peak VO₂) koji je dugo vremena smatran za jedan od najznačajnijih u kliničkoj praksi, posebno kod kandidata za transplantaciju srca. Istraživanja koja su usledila (123-125) potvrdila su upotrebu parametra peak VO₂ u prognozi pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Pored peak VO₂, klinička istraživanja su pokazala da i drugi parametri, poput ventilatornog ekvivalenta za CO₂ (VE/VCO₂) (126), parcijalnog pritiska CO₂ na kraju izdisaja (PETCO₂) (127), i oscilatorne ventilacije (EOV) (128, 129) imaju značajnu ulogu u proceni pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Sa tim u vezi, nametnuo se zaključak da u primeni CPET prilikom procene pacijenata sa srčanom insuficijencijom ne postoji zlatni standard u pogledu odabira adekvatnog parametra. Osnovni razlog je postojanje velikog broja parametara i protokola CPET koji su doveli do toga da ne postoje tačne granične vrednosti pojedinih parametara i da protokoli primene CPET nisu standardizovani između istraživača. U poslednjih 7 godina sprovedene su 3 meta-analize (130-132) u kojima se ispitivao značaj različitih parametara CPET u proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom. U meta-analizi Paggio-a i saradnika (130) iz 2010. godine sprovedene na ukupno 4.799 pacijenata potvrđena je uloga peak VO₂ i

VE/VCO₂ u diskriminaciji pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Cahalin i saradnici (131) 2013. godine su na uzorku od 13.980 pacijenata sa srčanom insuficijencijom potvrdili prognostički značaj peak VO₂, VE/VCO₂ i EOv. Autori su u zaključku istraživanja naveli da je multiparametarski pristup prilikom upotrebe CPET najoptimalniji u proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Dodatno, slične rezultate su dobili Cornelis i saradnici (132) koji su u istraživanju iz 2015. godine određivali značaj EOv (pacijenti sa i bez EOv) u odnosu na ostale parametre CPET u upotrebi (peak VO₂, VE/VCO₂ i PETCO₂). Rezultati meta-analize su pokazali da kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i EOv postoji značajan pad u vrednostima peak VO₂, i PETCO₂ i porast vrednosti VE/VCO₂. Dodatno se ističe značaj EOv, koji se i u multivarijantnim modelima (133, 134) pokazao kao najjači nezavisni prediktor za nastanak srčane insuficijencije. Kao i u prethodnoj meta-analizi, autori su istakli značaj multiparametarskog pristupa prilikom upotrebe CPET u proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Iako CPET još uvek nije standardizovan Evropsko udruženje kardiologa je dalo smernice za dijagnostičku i prognostičku stratifikaciju pacijenata sa srčanom insuficijencijom koje su prikazane u Tabeli 8 (10).

Tabela 8. Preporuke Evropskog udruženja kardiologa za dijagnostičku i prognostičku stratifikaciju pacijenata sa srčanom insuficijencijom na osnovu upotrebe parametara CPET

Primarni parametri CPET			
VE/VCO ₂ slope	peak VO ₂	EOV	PETCO ₂
Ventilatorna klasa I VE/VCO ₂ slope < 30	Weber klasa A peak VO ₂ > 20 ml/kg/min		≥ 33 mmHg u miru Porast za 3-8 mmHg tokom
Ventilatorna klasa II VE/VCO ₂ slope = 30-35.9	Weber klasa B peak VO ₂ = 16-20 ml/kg/min	Bez EOV	CPET-a
Ventilatorna klasa III VE/VCO ₂ slope = 36-44.9	Weber klasa C peak VO ₂ = 10-15.9 ml/kg/min	Sa EOv	< 33 mmHg u miru < 3 mmHg porast tokom CPET-a
Ventilatorna klasa VI VE/VCO ₂ slope = 45	Weber klasa D peak VO ₂ < 10 ml/kg/min		

Standardni parametri testa fizičkim opterećenjem

Hemodinamski	EKG	Oporavak srčane frekvencije
Normalan porast arterijskog krvnog pritiska tokom testa	Bez poremećaja ritma, bez promena ST segmenta tokom testa	> 12 otkucaja u 1. minutu oporavka
Blag odgovor AKP tokom testa	Poremećaj ritma uz promene ST segmenta koje nisu razlog prekida testa	≤ 12 otkucaja u 1. minutu oporavka
Pad AKP tokom testa	Poremećaj ritma i/ili promene ST segmenta koje su razlog prekida testa	

Subjektivni razlozi od strane bolesnika za prekid testa

Zamor u nogama	Anginozni bol	Dispneja
----------------	---------------	----------

Interpretacija CPET

- Sve varijable zelene boje: odlična prognoza sleće 1-4 godine ($\geq 90\%$ preživljavanja)
- održavanje terapijom lekovima i kontrolni test za 4 godine
- Veći broj parametara CPET i standardnog TFO crveno/žuto/narandžasto ukazuje na progresivno lošu prognozu
- svi CPET parametri u crvenom: rizik za smrtni ishod ekstremno visok u sledeće 1-4 godine ($>50\%$)
- Veći broj parametara CPET i standardnog TFO crveno/žuto/narandžasto ukazuje na porast stepena srčane insuficijencije
- svi CPET parametri u crvenom: očekuje se značajno nizak minutni volumen, povišeni neurohormoni, visok potencijal za sekundarnu plućnu hipertenziju
- Veći broj parametara CPET i standardnog TFO crveno/žuto/narandžasto ukazuje na progresivno lošu prognozu, upozorava da se razmotri agresivnije lečenje i opcija hirurškog lečenja.

Intolerancija napora je jedna od glavnih determinanti sindroma srčane slabosti. Smatra se da je razlog intolerancije napora multifaktorijalan, odnosno da su za njega odgovorna i centralna i periferna ograničenja. Iako je pokazano da pritisak punjenja leve komore, neadekvatan hronotropni odgovor, kao i vrednost kapilarnog plućnog pritiska u miru igraju važnu ulogu, još uvek nije detaljno razjašnjena uloga centralnih hemodinamskih faktora u sniženoj toleranciji napora kod ovih bolesnika. Prethodna istraživanja su pokazala (88-90) da standardni 2D parametri koji služe za procenu veličine, volumena i funkcije leve komore nisu u značajnom odnosu sa stepenom

oštećenja funkcionalnog kapaciteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Mogući razlozi za to su velika varijabilnost u merenju vrednosti EFLK i veliki uticaj srčane frekvencije, EDVLK i mitralne regurgitacije na udarni volumen tokom testa. Jako mali broj studija (135-138) ispitivao je značajnost odnosa novih 2D i 3D ehokardiografskih parametara koji dodatno procenjuju deformaciju miokarda i parametara procene funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Hasselberg i saradnici (135) su pokazali da dobijene vrednosti GLS značajno korelišu sa vrednostima peak VO₂ kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom gde je EFLK bila smanjena, ali i očuvana. Dodatno je pokazano da su dobijene vrednosti GLS bile superiornije u odnosu na ostale parametre prilikom određivanja pacijenta sa povišenom intolerancijom napora. Istraživanje Zhang-a i saradnika (136) pokazalo je da je 2D deformacija leve komore u sve tri dimenzije (longitudinalnoj, cirkumferentnoj i radijalnoj) nezavisan prediktor lošeg ishoda kod pacijenata sa srčanom slabošću nezavisno od EFLK. Takođe, Petersen i saradnici (137) pokazali su da je globalna i regionalna funkcija leve komore, procenjena 3D-ST ehokardiografijom, u statistički značajnom odnosu sa funkcionalnim kapacitetom bolesnika sa očuvanom ili sniženom EFLK koji je procenjen DASI skorom (*engl.* Duke Activity Status Index). Uočeno je i da pojedini novi ehokardiografski parametri, poput indeksa dissinchronije ili 3D-ST procenjene EFLK pokazuju statistički značajan odnos sa sistolnom disfunkcijom leve komore (138). Sve navedeno ukazuje da još uvek nije dovoljno ispitan odnos novih 2D i 3D ehokardiografskih parametara sa pokazateljima niskog funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa srčanom slabošću.

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Na osnovu do sada prikazanih podataka iz literature, polazna hipoteza ovog istraživanja podrazumeva da se nove 2D i 3D ehokardiografske tehnike imaju prednost u identifikaciji bolesnika sa srčanom insuficijencijom i niskim funkcionalnim kapacitetom u odnosu na konvencionalne ehokardiografske tehnike. Dodatno, očekuje se postojanje korelacije između izmerenih vrednosti parametara 2D i 3D ehokardiografije i kardiopulmonalnog testa opterećenja.

Imajući u vidu sve navedeno postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja:

1. analizirati vrednosti parametara standardne 2D ehokardiofije i novih 2D i 3D *speckle tracking* ehokardiografskih metoda kod pacijenata sa različitim vrednostima peak VO₂ i VE/VCO₂.
2. utvrditi postojanje međusobnog odnosa između novih 2D i 3D ehokardiografski parametara levog srca i parametara funkcionalnog kapaciteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom.
3. ispitati vezu humoralnog statusa i parametara funkcionalnog kapaciteta kod bolesnika sa sistolnom srčanom insuficijencijom.

3 MATERIJAL I METOD

U ovo prospektivno istraživanje uključeno je ukupno 80 pacijenata kod kojih je ehokardiografskim nalazom utvrđena sistolna disfunkcija leve srčane komore ishemijske etiologije opisana kao EFLK < 45%. Istraživanje je sprovedeno u periodu od januara 2014. godine do decembra 2016. godine na odeljenju kardiologije Kliničko-bolničkog centra „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“ u Beogradu. Ispitanici su uvršteni u

istraživanje konsektivno, pri čemu je minimalni broj uključenih ispitanika potvrđen statističkom procenom za moć studije $1-\beta = 0.8$ i novo greške $\alpha = 0.05$. Svi ispitanici su na osnovu vrednosti parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja (peak VO_2 i VE/VCO_2 slope) bili podeljeni na sledeće podgrupe: a) peak $VO_2 \leq 15$ ml/kg/min, b) peak $VO_2 > 15$ ml/kg/min, c) VE/VCO_2 slope < 36 i d) VE/VCO_2 slope ≥ 36 .

Uključujući kriterijumi su bili: pacijenti sa EFLK $< 45\%$, starosti između 18 i 75 godina, oba pola.

Isključujući kriterijumi su bili: pacijenti stariji od 75 godina, sa atrijskom fibrilacijom, teškim valvularnim manama, anemijom, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, teškom bubrežnom slabošću i pacijenti sa standardnim kontraindikacijama za test fizičkim opterećenjem.

Od svih ispitanika koji su uključeni u istraživanje uzeta su antropometrijska merenja (visina i težina), kao i laboratorijske analize u smislu određivanja krvne slike, glikemije našte, glikoziliranog hemoglobina, nivoa lipida (ukupnog holesterola, triglicerida, LDL i HDL holesterola), nivoa uree, kreatinina, feremije, jonograma, hepatograma, C-reaktivnog proteina, tireoidnog statusa, troponina i NT-pro BNP. Laboratorijske analize su uzete u jutarnjim satima, najmanje 8 sati nakon poslednjeg obroka. Indeks telesne mase (engl. *body mass index* – BMI) kao i površina tela (engl. *body surface area* – BSA) su izračunati za sve pacijente. Za izračunavanje BMI je korišćena formula $BMI = \text{telesna masa u kilogramima} / (\text{telesna visina u metrima})^2$, dok je za BSA korišćena formula $BSA = [(\text{telesna masa u kilogramima} \times \text{telesna visina u centimetrima})/3600]^{1/2}$.

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

1. Ehokardiografsko ispitivanje

Svim ispitanicima je urađen kompletan dvodimenzionalni i trodimenzionalni ehokardiografski (2DE i 3DE) pregled koji podrazumeva metode konvencionalne ehokardiografije, ali i 2DE i 3DE *speckle tracking* analize. Ehokardiografsko ispitivanje

je rađeno na aparatu Vivid 7 (GE Healthcare, Horten, Norveška) sondom od 2,5 MHz za 2DE ispitivanja i 3V matriks sondom za 3DE. Vrednosti svih parametara su dobijeni kao prosečna vrednost iz tri uzastopna srčana ciklusa, pri čemu je merenje vršeno od strane jednog operatera sa dugogodišnjim iskustvom.

1.1. Dvodimenzionalni parametri strukture leve pretkomore i komore

Dimenzije leve komore (end-dijastolni i end-sistolni dijometri), debljina slobodnog zida leve komore i intraventikularnog septuma su određene u M-modu prema važećim preporukama (1, 2).

Masa leve komore je računata prema formuli Američkog udruženja za ehokardiografiju: $LK\ masa = 0,8 \times 1,04 \times ([LKEDD + ZZ + IVS]^3 - [LKEDD]^3) - 0,6$, gde su LKEDD end-dijastolni dijametar leve komore, ZZ debljina slobodnog zida leve komore, IVS debljina intraventikularnog septuma (1, 2). Indeks mase leve komore dobijen je iz odnosa mase leve komore (LK masa) i površine tela (BSA).

End-dijastolni i end-sistolni volumeni leve komore su određivani upotrebom *biplane* metode diskova (modifikovanog Simpson-ovog pravila), a ejekciona frakcija je računata formuli: $EF = (EDV - ESV) / EDV$, gde je EDV end-dijastolni volumen leve komore, a ESV predstavlja end-sistolni volumen.

Određivan je dijametar i maksimalni volumen leve pretkomore na kraju sistole komore, prema važećim preporukama (1, 2). Volumen leve pretkomore je indeksiran prema površini tela.

1.2. Dvodimenzionalni paramteri funkcije leve komore

Transmitralni protok je analiziran upotrebom pulsno i tkivnog Dopplera. U oba slučaja procena je vršena u apikalnom preseku četiri šupljine. Ukoliko je korišćen pulsni Doppler, zapreminski uzorak pulsno Dopplera veličine 5 mm je bio postavljen u levu komoru, na mesto koje se nalazi između vrhova otvorenih mitralnih kuspisa tokom dijastole. Registovane su maksimalne brzine transmitralnog protoka u ranoj dijastoli (E talas), tokom brze faze dijsatolnog punjenja leve komore, i maksimalne brzine protoka u

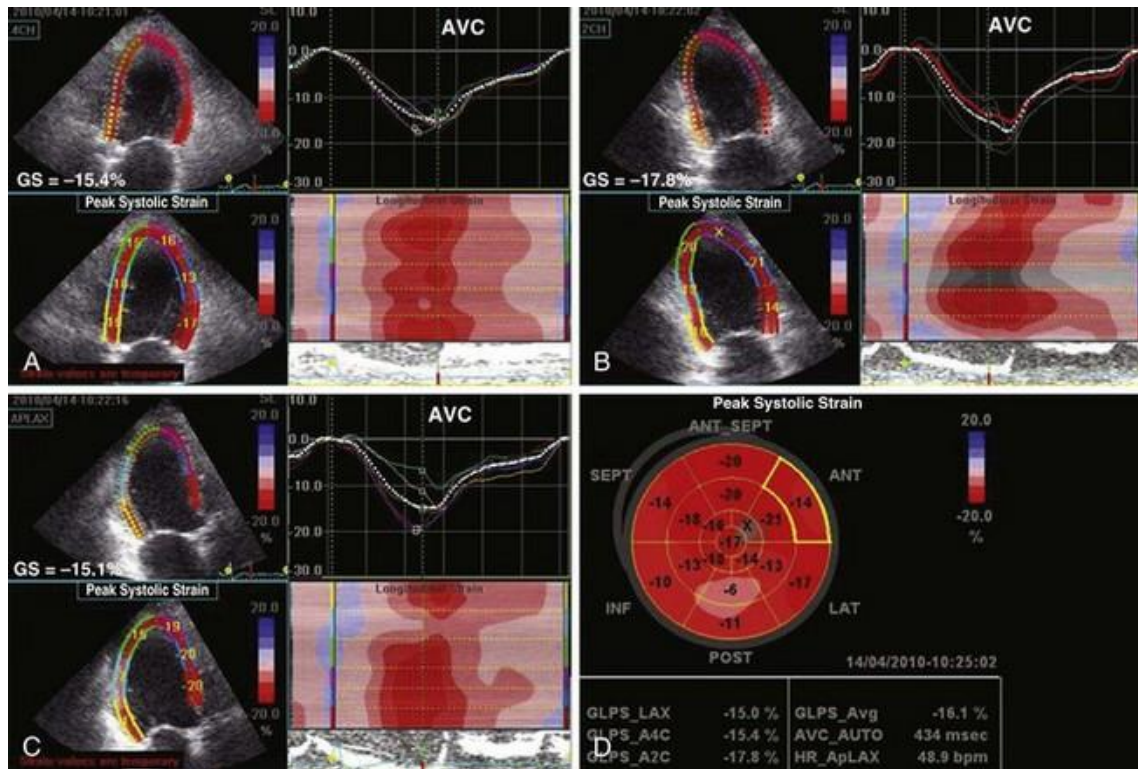
kasnoj dijastoli (A talas), tokom atrijalne kontakcije. Na osnovu vrednosti E i A talasa izračunat je transmitralni odnos E/A. Deceleraciono vreme (DT) je određivano kao vremenski interval između vrha maksimalne brzine E talasa i pada brzine mitralnog protoka na bazalnu liniju.

Tkivni Doppler je korišten radi procene brzine kretanja septalnog i lateralnog segmenta mitralnog anulusa. Zapreminski uzorak tkivnog Dopplera je postavljan uz levu ivicu septuma i uz lateralni segment mitralnog anulusa, u apikalnom predelu četiri šupljine. Tako je dobijana brzina u sistoli (s), brzina u ranoj i kasnoj dijastoli (e' i a'). Potom je izračunat $e'_{average}$ kao prosek septalnog i lateralnog e'. S obzirom da su ranije dobijene brzine pulsним Dopplerom, izračunat je odnos maksimalne brzine protoka preko mitralnog ušća tokom rane dijastole dobijene pulsним Dopplerom (E) i prosečne brzine septalnog i lateralnog segmenta mitralnog anulusa u ranoj dijastoli dobijene tkivnim Dopplerom ($e'_{average}$) za svakog ispitanika ($E/e'_{average}$). Merenja pulsним i tkivnim Dopplerom su vršena prema važećim preporukama Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju (1, 2).

1.3. Dvodimenzionalna *strain* analiza leve pretkomore i komore

Dvodimenzionalna strain analiza je načinjena nakon snimanja 3 uzastopna srčana ciklusa u apikalnim presecima (četiri šupljine, dve šupljine i uzdužni apikalni presek – tri šupljine) (1, 2).

Za analizu mehanike leve komore *frame rate* se nalazio u rasponu od 50 do 70 Hz. Program 2DE Auto LVQ (EchoPAC 112, GE-Healthcare, Horten, Norveška) je bio komercijalni softver koji je korišten za 2DE *strain* analizu. Određivan je 2DE longitudinalni strain kao aritmetička sredina maksimalnih vrednosti straina koji su dobijeni iz 18 segmenata leve komore. Nime, iz svakog apikalnog preseka leve komore (2-, 3- i 4-šupljine) je dobijeno po 6 krivih straina koji odgovaraju različitim segmentima leve komore. Potom je za svaki apikalni presek dobijena vrednost longitudinalnog straina, da bi konačna vrednost globalnog longitudinalnog straina leve komore, koja je bila korišćena u daljoj analizi, dobijena kao aritmetička vrednost ove poslednje tri krive (slika 1).



Slika 1. 2DE-ST analiza leve komore

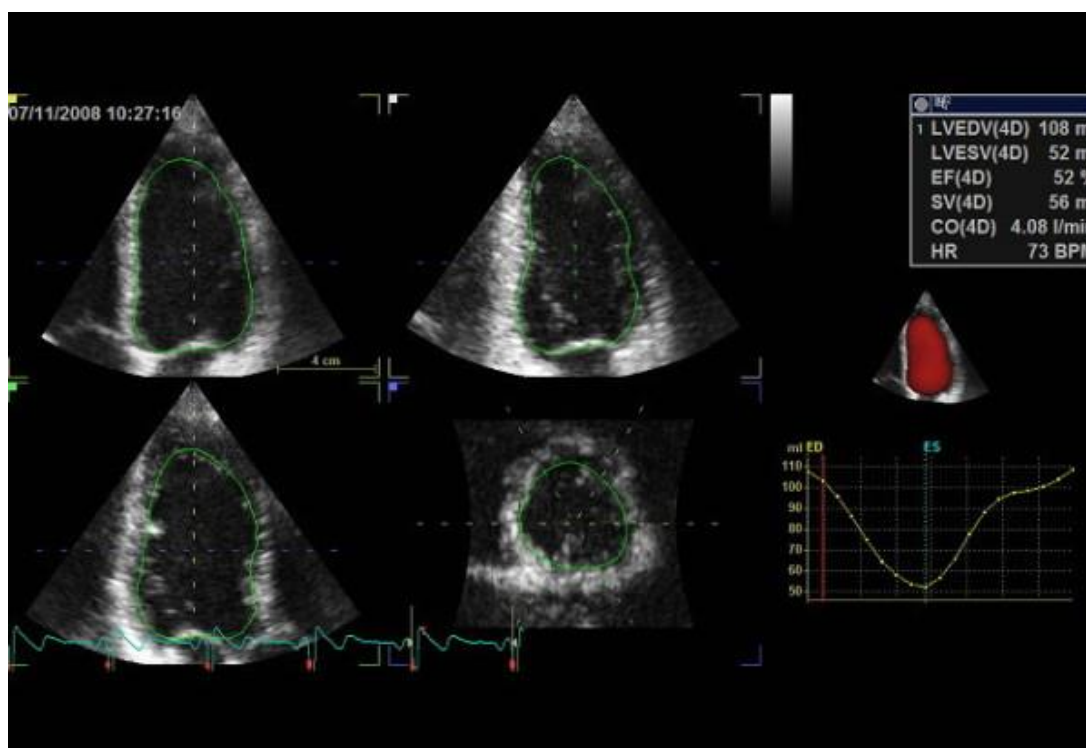
Određivanje 2D straina i strain rate-a leve pretkomore sastojalo se u manuelnom crtavanju endokardijalne površine pretkomore u dijastoli i sistoli u preseku četiri i dve šupljine, pri *frame rate*-u od 60-80/sec.

1.4. Trodimenzionalna ehokardiografska analiza leve komore

Trodimenzionalna ehokardiografska (3DE) analiza leve komore je vršena iz akvizicije leve komore koja je rađena iz apikalnog preseka četiri šupljine (*full-volume*). Snimano je šest uzastopnih srčanih ciklusa da bi se načinila uspešna akvizicija

celokupnog 3D volumena leve komore. Tokom snimanja je neophodno da pacijent bude sasvim miran, pa je akvizicija vršena na kraju kraju ekspirijuma, kada bi pacijent zaustavljao dah na 8-10 sekundi (u zavisnosti od srčane frekvence). Volumen i dubina akvizicije su bili podešeni tako da se postigne maksimalna temporalna rezolucija (>30 volumena/s).

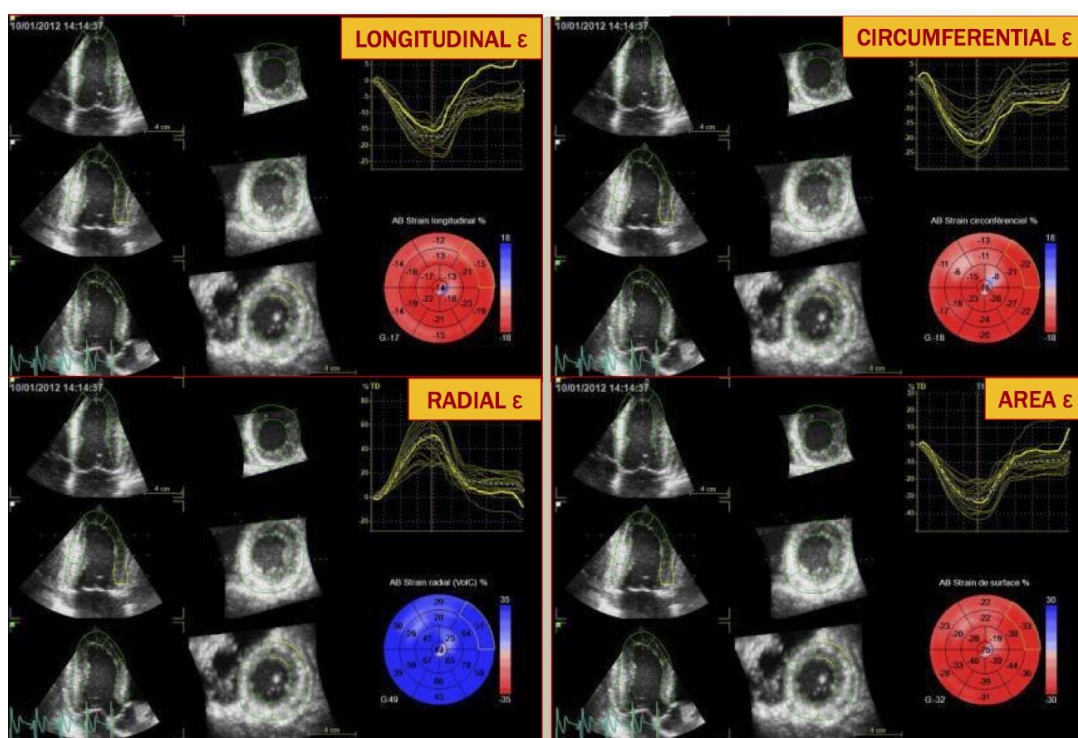
Svi dobijeni podaci su analizirani nakon završenog pregleda, u odgovarajućem programu 4D Auto LVQ (GE-Vingmed, Horten, Norveška). Navedeni program detektuje granicu endokarda i epikarda, sa mogućnošću manuelne korekcije. Papilarni mišići se uključuju u šupljinu leve komore. U sledećem koraku, program određuje 3D volumen na kraju dijastole i na kraju sistole, 3D udarni volumen, 3D minutni volumen, 3D EF LK i 3D masu leve komore (Slika 2). Dobijena masa leve komore je indeksirana prema površini tela (BSA).



Slika 2. 3DE analiza leve komore

1.5. Trodimenzionalna ehokardiografska analiza mehanike leve komore

3DE analiza deformacije leve komore je takođe vršena upotrebom odgovarajućeg softverskog paketa 4D Auto LVQ (GE-Vingmed, Horten, Norveška). Nakon tačnog određivanja endokardne i epikardne granice, program je određivao masu leve komore, a u sledećem koraku i 3DE strain leve komore. Određivan je 3DE globalni *strain* na kraju sistole (*end-systolic strain*) kao što je prikazano na slici 3. Takođe, određivan je i longitudinalni, cirkumferentni, radijalni i area strain leve komore. Svaka vrednost globalnog straina koja je korišćena u daljoj analizi zapravo predstavlja prosečnu vrednost straina dobijenog u svih 17 segmenata leve komore koji se jasno mogu videti na grafiku i *bullseye* prikazu (slika 3).



Slika 3. Prikaz stain-ova analiziranih 3DE ST metodom

2. Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem

Svim ispitanicima je izveden kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem prema preporukama Američkog udruženja kardiologa (3). Pre izvođenja samog testa vršena je kalibracija volumena vazduha (pumpom poznate zapremine i korišćenjem ambijentnog vazduha) i gasova (pomoću smeše gasova poznate koncentracije). Nakon

toga je izveden spirometrijski test u mirovanju, u kome su mereni forsirani ekspiratorni volumen u 1s (FEV1), forsirani vitalni kapacitet (FVC) i izračunat njihov odnos (FEV1/FVC). Inicijalni rezultati ergometrijskog testiranja su bili parametar isključenja ispitanika iz istraživanja u slučaju detekcije oboljenja respiratornog sistema.

U okviru istraživanja primenjen je samolimitirajući kontinuirani ergospirometrijski test na pokretnoj traci prema modifikovanom rampiranom Noughton-ovom protokolu (4). Test je izvođen u standardnim uslovima i sa predhodnom standardnom pripremom ispitanika. Svi ispitanici su bili na terapiji za srčanu slabosti i izvodili su test bez prekida farmakološke terapije koju su uzimali u trenutku uključivanja u studiju. Test je bio ograničen simptomima ili je test bio prekinut kada je jedan od sledećih parametara bio prisutan: dostignut RER i/ili predviđena srčana frekvencija, zamor, dispnea, hipertenzija ($\geq 230/130$ mmHg) i/ili ≥ 2 mm ST depresija na najmanje dva susedna segmenta.

Kardiopulmonalni parametri su mereni metodom udah po udah (*breath by breath*), na aparatu Cardiovit CS 200 (Shiller, Baar, Švajcarska) koja podrazumeva merenje gasnih frakcija u izdahnutom vazduhu i protoka vazduha tokom svakog izdaha pojedinačno. Tokom testa kontinuirano je praćen 12 - kanalni EKG, preko koga je registrovana srčana frekvencija (HR), a merenje krvnog pritiska vršeno je pre, tokom testa (na svaka 3 minuta) i u oporavku (u prvom minutu, a potom na svaka 2 minuta). Najviša dostignuta potrošnja kiseonika (VO_2 peak) je određena iz srednje vrednosti VO_2 tokom poslednjih 20s testa i izražena u relativnim jedinicama (ml/kg/min). Srčana frekvencija u periodu oporavku (HRR1, HRR2, HRR3) izračunata je iz razlike maksimalne postignute srčane frekvencije (HR peak) i srčanih frekvencija u prvom, drugom i trećem minutu po prekidu testa. Ventilatorni prag (VAT) je određen po završetku testa korišćenjem V slope i metoda ventilatornih ekvivalenata. Maksimalni kiseonični puls (O_2 puls) je izračunat kao količnik VO_2 peak i HR peak i izražen u ml po udaru, a cirkulatorna moć kao proizvod VO_2 peak-u (ml/kg/min) i najvišeg dostignutog sistolnog krvnog pritiska. Nagib ekvivalenta ugljen dioksida (VE/VCO_2) je izračunat iz linearne regresije vrednosti parametra tokom testa opterećenjem. Respiratorna rezerva (BR) je izračunata iz odnosa maksimalne minutne ventilacije i procenjene maksimalne voljne ventilacije. Praćene su i sledeće varijable: frekvencija

disanja (BF), ventilatorni ekvivalent za kiseonik (VE/VO_2), ventilatorni ekvivalent za ugljendioksid (VE/VCO_2), ekvivalent respiratorne razmene (RER), parcijalni pritisak na kraju izdisaja ($PETCO_2$) i prisustvo oscilatorne ventilacije (EOV). Testovi su bili interpretirani od strane iskusnog evaluatora koji nije znao generalije pacijenata, rezultate drugih ispitivanja, kliničku istoriju i fizički nalaz.

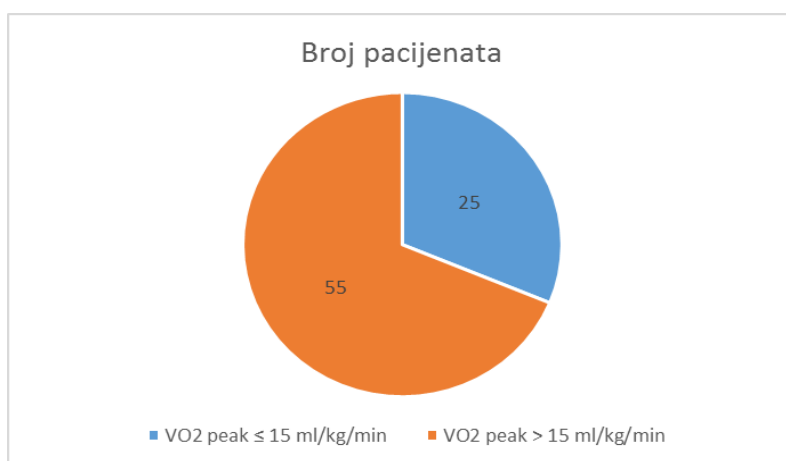
3. Statistička analiza podataka

U istraživanju su korišćene deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih, korišćeni su apsolutni i relativni brojevi (n,%), mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije). Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti. Od testova razlike korišćeni su parametarski testovi (t -test) i neparametarski testovi (Hi-kvadrat test, Wilcoxon Signed Ranks test, McNemar test). Za ispitivanje povezanosti korišćena je korelaciona analiza, Pirsonova ili Spirmanova. Posebno, za ispitivanje slaganja metoda koristili su se interklasni koeficijent korelacije (ICC) i Bland-Altman plot. Dodatno, analizirane su ROC (*engl.* Receiver Operating Characteristics) krive za strain-ove 2DE i 3DE u odnosu na parametre VO_2 peak i VE/VCO_2 slope. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički, pri čemu je softverski paket SPSS 22.0 (IBM korporacija, Armonk, New York, SAD) korišćen za obradu podataka. Sve p vrednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnim.

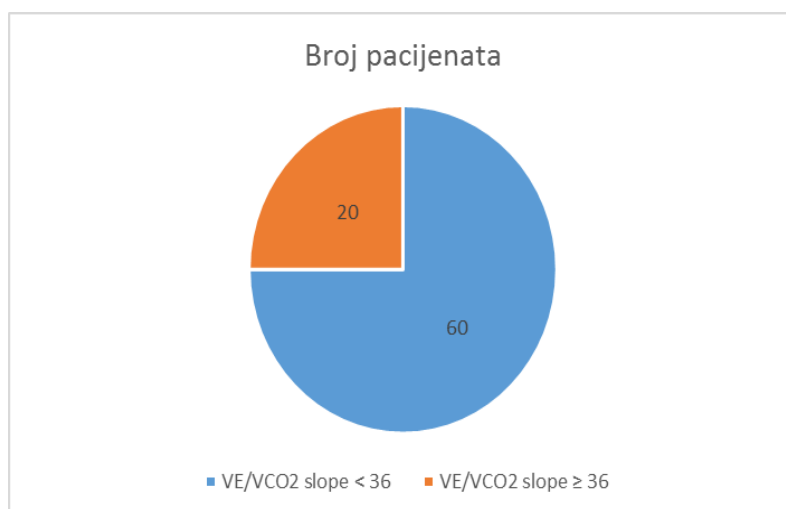
4 REZULTATI

1. Demografske karakteristike uzorka

U istraživanje je uključeno ukupno 80 pacijenata (64 muškog i 16 ženskog pola) prosečne starosti 63.8 godina (SD \pm 8.5 godina). Distribucija pacijenata uključenih u istraživanje i raspoređenih u podgrupe u odnosu na vrednosti parametara kardiopulmonalnog testa opterećenja, vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak) i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid (VE/ VCO_2 slope) prikazani su na grafikonima 1 i 2.

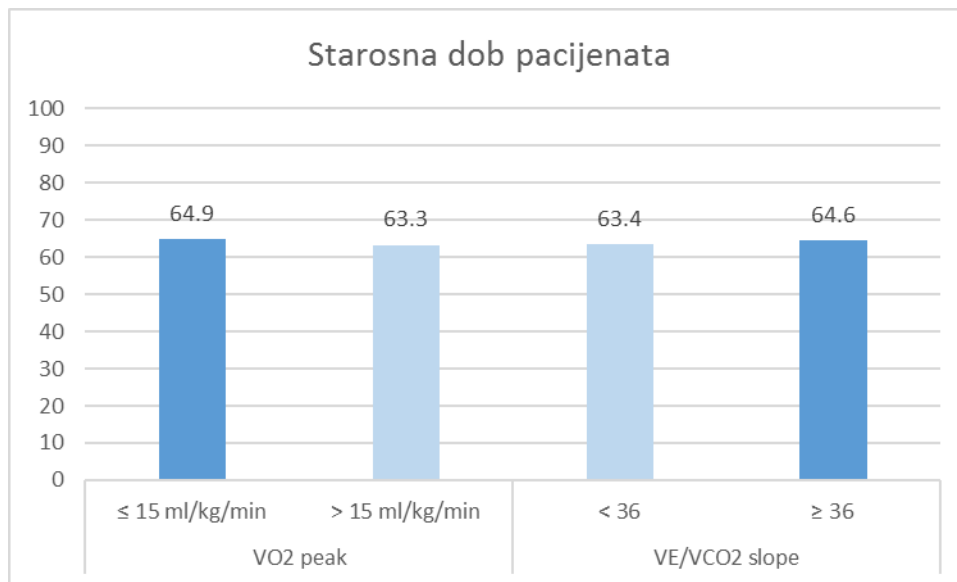


Grafikon 1. Distribucija pacijenata u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika (VO_2 peak).



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

Prosečne vrednosti starosne dobi pacijenata uključenih u istraživanje koji su raspoređene u podgrupe prikazane su u grafikonu 3. Nije uočena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima starosne dobi između pacijenata u pojedinim podgrupama istraživanja ($p=.424$, $p=.597$).



Grafikon 3. Prosečne vrednosti starosne dobi pacijenata u pojedinim podgrupama istraživanja.

Takođe, nije uočena značajna razlika u distribuciji pacijenata po polu između analiziranih podgrupa istraživanja ($p=.348$, $p=.466$).

2. Antropometrijski i laboratorijski parametri

Srednje vrednosti antropometrijskih i laboratorijskih parametara za celokupni uzorak prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Ispitivani antropometrijski i laboratorijski parametri za celokupni uzorak

Ispitivani parametri	Aritmetička sredina ± standardna devijacija
BMI (kg/m²)	26.9 ± 3.2
BSA (m²)	2 ± 0.2
Urea (mmol/L)	8.5 ± 7.3
Kreatinin (umol/L)	99.4 ± 49.8
Glukoza (mmol/L)	6.8 ± 2.7
HbA1c (%)	6.3 ± 1.3
Holesterol (mmol/L)	4.9 ± 1.2
LDL (mmol/L)	3 ± 1
HDL (mmol/L)	1.2 ± 0.4
Trigliceridi (mmol/L)	1.7 ± 1
NT-pro BNP (pg/ml)	1.211 ± 2.497
CRP (mg/L)	4.8 ± 7

BMI-indeks telesne mase; BSA-površina tela; HbA1c-glikozilirani hemoglobin; HDL-lipoproteini visoke, LDL-lipoproteini niske gustine; CRP-C reaktivni protein; NT-pro BNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida;

Uočene su statistički značajno veće vrednosti CRP kod pacijenata sa $VO_2 > 15$ ml/kg/min u odnosu na pacijente sa $VO_2 \leq 15$ ml/kg/min ($p=.028$). Vrednosti ostalih ispitivanih parametara nisu se značajno razlikovale između podgrupa pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti VO_2 (Tabela 2).

Tabela 2. Ispitivani antropometrijski i laboratorijski parametri u podgrupama u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika.

Ispitivani parametri	Vršna potrošnja kiseonika (VO ₂)		P vrednost
	≤ 15	> 15	
	ml/kg/min	ml/kg/min	
BMI (kg/m²)	27.2±2.9	26.8±3.4	.577 ^a
BSA (m²)	2±0.2	2±0.2	.187 ^a
Urea (mmol/L)	8.3±4	8.6±8.5	.235 ^b
Kreatinin (umol/L)	101.8±50.4	98.3±49.9	.715 ^b
Glukoza (mmol/L)	7.6±3.3	6.4±2.2	.080 ^a
HbA1c (%)	6.6±1.5	6.2±1.1	.120 ^a
Holesterol (mmol/L)	4.8±1.2	5±1.2	.337 ^a
LDL (mmol/L)	3±1	3±1.1	.829 ^b
HDL (mmol/L)	1.2±0.4	1.2±0.4	.603 ^a
Trigliceridi (mmol/L)	1.7±1	1.5±0.8	.485 ^b
NT-pro BNP (pg/ml)	1340.4±1842.7	1146.8±2775.4	.352 ^b
CRP (mg/L)	4.2±7	6±7	.028 ^b

Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina ± standardna devijacija;

^a Student's t-test; ^b Mann-Whitney U-test;

BMI-indeks telesne mase; BSA-površina tela; HbA1c-glikozilirani hemoglobin; HDL-lipoproteini visoke, LDL-lipoproteini niske gustine; CRP-C reaktivni protein; NT-pro BNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida;

Vrednosti kreatinina, NT-proBNP i CRP bile su statistički značajno veće u grupi pacijenata sa VE/VCO_2 slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO_2 slope < 36 ($p=.019$, $p=.002$ i $p=.001$). Vrednosti ostalih ispitivanih parametara nisu se značajno razlikovale između podgrupa pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti VE/VCO_2 slope (Tabela 3).

Tabela 3. Ispitivani antropometrijski i laboratorijski parametri u podgrupama u odnosu na vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid.

Ispitivani parametri	Ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid (VE/VCO ₂)		P vrednost
	< 36	≥ 36	
BMI (kg/m²)	27.2±2.9	26.8±3.4	.577 ^a
BSA (m²)	2±0.2	2±0.2	.570 ^a
Urea (mmol/L)	8.2±8.3	9.3±4.2	.222 ^b
Kreatinin (umol/L)	91.3±40.7	119±63.5	.019 ^b
Glukoza (mmol/L)	6.1±1	7.8±3.5	.053 ^a
HbA1c (%)	6.1±1	6.8±1.7	.089 ^a
Holesterol (mmol/L)	5.1±1.3	4.5±1	.120 ^a
LDL (mmol/L)	3.1±1.1	2.7±0.8	.074 ^b
HDL (mmol/L)	1.2±0.4	1.2±0.4	.536 ^a
Trigliceridi (mmol/L)	1.7±1	1.4±0.85	.067 ^b
NT-pro BNP (pg/ml)	789.3±2303	2221.5±2697.2	.002 ^b
CRP (mg/L)	3.2±4.3	8.6±10.2	.001 ^b

Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina ± standardna devijacija;

^a Student's t-test; ^b Mann-Whitney U-test;

BMI-indeks telesne mase; BSA-površina tela; HbA1c-glikozilirani hemoglobin;

HDL-lipoproteini visoke, LDL-lipoproteini niske gustine; CRP-C reaktivni protein;

NT-pro BNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida;

3. Vrednosti parametara standardne 2D ehokardiografije

Srednje vrednosti parametara standardne 2D ehokardiografije za celokupni uzorak prikazane su u tabeli 4.

Tabela 4. Ispitivani parametri standardne 2D ehokardiografije za celokupni uzorak

Ispitivani parametri	Aritmetička sredina ± standardna devijacija
LK EDD (mm)	56.6 ± 7.9
LK ESD (mm)	46.5 ± 7.9
IVS (mm)	10.4 ± 1.3
ZZ (mm)	10 ± 1.3
EF LK biplane (%)	36.3 ± 7
LK EDV (ml)	153.9 ± 64.5
LK ESV (ml)	99.5 ± 47
LP (mm)	44.2 ± 6.4
E/e'	14.4 ± 8.5
VLP (mL)	51.7 ± 19.9
VLP/bsa (mL/m²)	27.5 ± 11.9
SPDK (mmHg)	33.9 ± 13.5

LK EDD-end-dijastolni dijametar leve komore; LK ESD-end-sistolni dijametar leve komore; IVS-debljina intraventrikularnog septuma leve komore u dijastoli; ZZ-debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli; EFLK - e젝ciona frakcija leve komore; LK EDV- end-dijastolni volumen leve komore; LK ESV- end-sistolni volumen leve komore; LP- dijametar leve pretkomore; E/e'-odnos brzina ranog punjenja LK i brzine rane dijastolne relaksacije miokarda , VLP - volumen leve pretkomore; VLP/bsa - volumen leve pretkomore indeksirana površinom tela; SPDK-indirekto procenjeni sistolni pritisak desne komore.

Uočene su statistički značajno veće vrednosti E/e' i indirektno procenjenog sistolnog pritiska desne komore kod pacijenata sa $VO_2 \leq 15$ ml/kg/min u odnosu na pacijente sa $VO_2 >15$ ml/kg/min ($p=.028$, $p=.005$). Vrednosti ostalih ispitivanih parametara nisu se značajno razlikovale između podgrupa pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti VO_2 (Tabela 5).

Tabela 5. Ispitivani parametri standardne 2D ehokardiografije u podgrupama u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika.

Ispitivani parametri	Vršna potrošnja kiseonika		P vrednost
	(VO ₂)		
	≤ 15	> 15	
	ml/kg/min	ml/kg/min	
LK EDD (mm)	58.7±8.5	55.7±7.5	.114 ^a
LK ESD (mm)	48.1±7.9	45.8±7.9	.214 ^a
IVS (mm)	10.5±1.3	10.4±1.4	.912 ^a
ZZ (mm)	9.8±1.1	10.2±1.4	.236 ^a
EF (%) - biplane	34.1±8.1	37.2±6.3	.096 ^a
LK EDV (ml)	159±53.1	151.6±55.4	.573 ^a
LK ESV (ml)	105.4±46.6	96.8±47.3	.452 ^a
LP (mm)	45.2±6.5	43.7±6.3	.343 ^a
E/e'	18.5±11.7	12.5±5.8	.028 ^a
VLP (mL)	58±22.2	48.9±18.4	.055 ^a
VLP/bsa (mL/m²)	30.8±12.7	26±11.4	.096 ^a
SPDK (mmHg)	41.4±16.9	30.6±10.1	.005 ^a

Rezultati su predstavljani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija;

^a Student's t-test;

LK EDD-end-dijastolni dijametar leve komore; LK ESD-end-sistolni dijametar leve komore; IVS-debljina intraventrikularnog septuma leve komore u dijastoli; ZZ-debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli; EF-ejekciona frakcija; LK EDV- end-dijastolni volumen leve komore; LK ESV- end-sistolni volumen leve komore; LP-dijametar leve pretkomore; E/e'-odnos brzina ranog punjenja LK i brzine rane dijastolne relaksacije miokarda ,VLP- volumen leve pretkomore; VLP/bsa - volumen leve pretkomore indeksiran površinom tela; SPDK-indirekto procenjeni sistolni pritisak desne komore.

Vrednosti E/e' i indirekto procenjenog sistolnog pritska desne komore bile su statistički značajno veće u grupi pacijenata sa VE/VCO₂ slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO₂ slope < 36 (p=.002 i p=.003), dok je vrednost EF biplane bila statistički značajno manja u ovoj grupi (p=.003). Vrednosti ostalih ispitivanih parametara nisu se značajno razlikovale između podgrupa pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti VE/VCO₂ slope (Tabela 6).

Tabela 6. Ispitivani parametri standardne 2D ehokardiografije u podgrupama u odnosu na vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid.

Ispitivani parametri	Ventilatorni ekvivalenta za		P vrednost
	ugljen-dioksid (VE/VCO ₂)		
	< 36	≥ 36	
LK EDD (mm)	55.7±7.8	58.9±7.8	.107 ^a
LK ESD (mm)	45.7±8	48.4±7.6	.171 ^a
IVS (mm)	10.6±1.3	10.1±1.4	.114 ^a
ZZ (mm)	10.1±1.3	10±1.3	.707 ^a
EF (%) - biplane	37.6±6.6	32.3±7.1	.007 ^a
LK EDV (ml)	154.3±55.1	174±55.2	.198 ^a
LK ESV (ml)	92.1±33.4	113.3±41.7	.145 ^a
LP (mm)	43.5±6	46±7.2	.119 ^b
E/e'	12.9±8.3	18±8	.002 ^a
VLP (mL)	49.7±18	56.7±23.9	.055 ^b
VLP/bsa (mL/m²)	26.6±11.9	29.7±11.9	.096 ^b
SPDK (mmHg)	31.2±12.4	40.9±13.8	.003 ^b

Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina ± standardna devijacija;

^a Student's t-test; ^b Mann-Whitney U-test;

LK EDD-end-dijastolni dijametar leve komore; LK ESD-end-sistolni dijametar leve komore; IVS-debljina intraventrikularnog septuma leve komore u dijastoli; ZZ-debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli; EF-ejekciona frakcija; LK EDV- end-dijastolni volumen leve komore; LK ESV- end-sistolni volumen leve komore; LP-dijametar leve pretkomore; E/e'-odnos brzina ranog punjenja LK i brzine rane dijastolne relaksacije miokarda, VLP - volumen leve pretkomore; VLP/ bsa – volumen leve pretkomore indeksiran površinom tela; SPDK-indirekto procenjeni sistolni pritisak desne komore.

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

Srednje vrednosti parametara novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda za celokupni uzorak prikazane su u tabeli 7.

Tabela 7. Ispitivani parametri novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda za celokupni uzorak

Ispitivani parametri	Aritmetička sredina ± standardna devijacija
2D LS LK (%)	11.7 ± 3.5
2DS LP 4ch (%)	23.6 ± 7.2
2DS LP 2ch (%)	23.7 ± 7.7
3D EDV LK (mL)	169.9 ± 56.2
3D ESV LK (mL)	111 ± 48
3D UV LK (mL)	59.4 ± 16
3D EF LK (%)	36.3 ± 7.7
3D LS LK (%)	9.6 ± 3.7
3D CS LK (%)	9 ± 3.7
3D RS LK (%)	22.9 ± 10
3D AS LK (%)	16.8 ± 6.2

2D LS LK – 2D longitudinalni strain leve komore procenjen 2D ehokardiografijom; 2DS LP 4ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka četiri šupljine ; 2DS LP 2 ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka dve šupljine; 3D EDV LK – end - dijasolni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D ESV LK – end-sistolni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D UV LK – udarni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D EF LK– e젝ciona frakcija leve komore procenjena 3DE; 3D LS LK – longitudinalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D CS LK – cirkumferentni strain leve komore procenjen 3DE; 3D RS LK – radijalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D AS LK – area strain leve komore procenjen 3DE;

Uočene su statistički značajno niže vrednosti straina leve pretkomore dobijenog iz preseka 2 srčane šupljine, 3D EF leve komore, 3D longitudinalnog, cirkumferentnog, radijalnog i area straina u podgrupi pacijenata sa $VO_2 \leq 15$ ml/kg/min u odnosu na pacijente sa $VO_2 >15$ ml/kg/min ($p=.002$, $p=.011$, $p=.014$, $p=.037$, $p=.003$ i $p=.010$). Vrednosti ostalih ispitivanih parametara nisu se značajno razlikovale između podgrupa pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti VO_2 (Tabela 8).

Tabela 8. Ispitivani parametri novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda u podgrupama u odnosu na vrednosti vršne potrošnje kiseonika.

Ispitivani parametri	Vršna potrošnja kiseonika		P vrednost
	(VO ₂)		
	≤ 15	> 15	
	ml/kg/min	ml/kg/min	
2D LS LK (%)	10.7±3.7	12.2±3.3	.081 ^a
2DS LP 4ch (%)	21.6±6.9	24.5±7.3	.094 ^a
2DS LP 2ch (%)	19.8±6.9	25.5±7.5	.002 ^a
3D EDV LK (mL)	176.4±58.9	167±55.3	.493 ^a
3D ESV LK (mL)	121.7±53.3	106.3±45.1	.183 ^a
3D UV LK (mL)	54.6±13.6	61.6±16.6	.071 ^a
3D EF LK (%)	33.1±8.9	37.7±6.7	.011 ^a
3D LS LK (%)	8.1±3.3	10.3±3.8	.014 ^a
3D CS LK (%)	7.7±3	9.6±3.9	.037 ^a
3D RS LK (%)	18.4±7.9	24.9±10.3	.003 ^a
3D AS LK (%)	14.1±5.2	18±6.3	.010 ^a

Rezultati su predstavljani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija;

^a Student's t-test;

2D LS LK – 2D longitudinalni strain leve komore ; 2DS LP 4 ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka četiri šupljine ; 2DS LP 2ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka dve srčane šupljine ; 3D EDV LK – end-dijastolni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D ESV LK – end-sistolni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D UV LK – udarni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D EF LK – ejectionna frakcija leve komore procenjena 3DE; 3D LS LK – longitudinalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D CS LK – cirkumferentni strain leve komore procenjen 3DE; 3D RS LK – radijalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D AS LK – area strain leve komore procenjen 3DE;

Vrednosti longitudinalnog straina leve komore procenjenog 2DE, straina leve pretkomore iz preseka 4 i 2 srčane šupljine procenjenih 2DE, 3D EF LK , longitudinalnog, cirkumferentnog, radijalnog i area straina LK procenjenih 3DE bile su statistički značajno manje u grupi pacijenata sa VE/VCO₂ slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO₂ slope < 36 ($p=.023$, $p=.002$, $p=.010$, $p=.001$, $p=.005$, $p=.038$, $p=.009$ i $p=.009$). S druge strane, vrednosti end-sistolnog volumena leve komore procenjenog 3DE bile su statistički značajno veće u grupi pacijenata sa VE/VCO₂ slope ≥ 36 u odnosu na grupu pacijenata sa VE/VCO₂ slope < 36 ($p=.040$). Vrednosti end-

dijastolnog volumena leve komore i udarnog volumena leve komore procenjenih 3DE nisu se značajno razlikovale između podgrupa pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti VE/VCO₂ slope (Tabela 9).

Tabela 9. Ispitivani parametri novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda u podgrupama u odnosu na vrednosti ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid.

Ispitivani parametri	Ventilatorni ekvivalent za		P vrednost
	ugljen-dioksid (VE/VCO ₂)		
	< 36	≥ 36	
2D LS LK (%)	12.3±3.2	10.4±3.8	.023 ^a
2DS LP 4ch (%)	25.1±7.1	19.8±6.2	.002 ^a
2DS LP 2ch (%)	25.1±7.7	20.3±6.8	.010 ^a
3D EDV LK (mL)	164.5±56.5	183.5±54.2	.171 ^a
3D ESV LK (mL)	104.2±46.5	128.4±48.3	.040 ^a
3D UV LK (mL)	61.1±16.3	55.2±14.7	.136 ^a
3D EF LK (%)	38.2±6.6	31.6±8.4	.001 ^a
3D LS LK (%)	10.4±3.5	7.8±3.7	.005 ^a
3D CS LK (%)	9.5±3.7	7.7±3.3	.038 ^a
3D RS LK (%)	24.7±9.8	18.3±9.3	.009 ^a
3D AS LK (%)	17.9±6	13.9±6	.009 ^a

Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina ± standardna devijacija;

^a Student's t-test;

2D LS LK – 2D longitudinalni strain leve komore ; 2DS LP 4ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka četiri šupljine ; 2DS LP 2 ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka 2 ch ; 3D EDV LK – end-dijastolni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D ESV LK – end-sistolni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D UV LK – udarni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D EF – ejectionna frakcija leve komore procenjena 3DE; 3D LS LK – longitudinalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D CS LK – cirkumferentni strain leve komore procenjen 3DE; 3D RS LK – radijalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D AS LK – area strain leve komore procenjen 3DE;

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

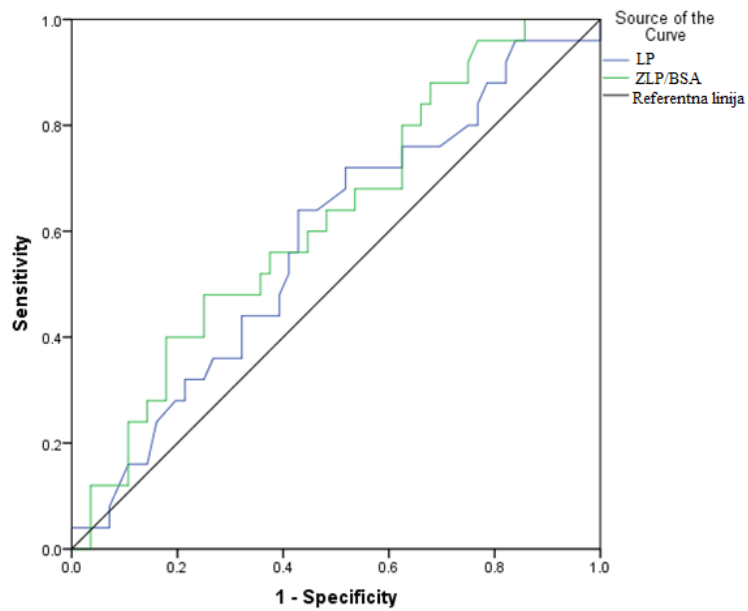
Međusobni odnos ehokardiografskih parametara i parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata uključenih u istraživanje analiziran je primenom ROC (*engl.* receiver operating characteristic) krivih. Parametri ROC krive odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i vršne potrošnje kiseonika prikazani su u tabeli 10 i grafikonima 4 i 5. Analizirajući sve parametre uočeno je da najveću površinu ispod krive ima 2D strain leve pretkomore iz preseka dve šupljine - .716 [95% interval poverenja (IP) .595-.838] ($p=.002$). Granična vrednost za dati parametar je iznosila 20.7, pri senzitivnosti od 64%, specifičnosti 78.5%, pozitivnom odnosu verovatnoće

3 i negativnom odnosu verovatnoće 0.5.

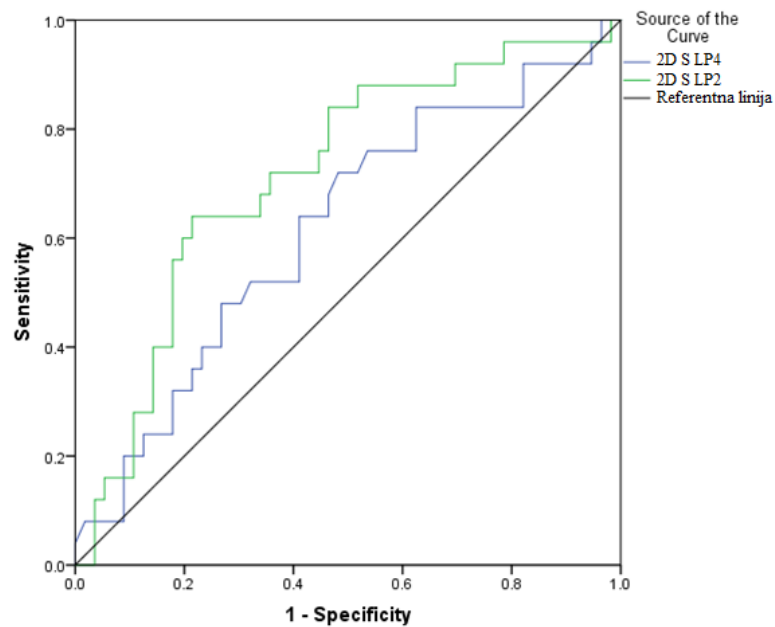
Tabela 10. ROC kriva odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i vršne potrošnje kiseonika.

Ispitivani parametri	PIK	SG	P vrednost	95% IP	
				Donja vrednost	Gornja vrednost
LP (mm)	.581	.068	.244	.448	.715
VLP/bsa (mL/m ²)	.625	.066	.074	.496	.753
2DS LP 4 ch (%)	.618	.068	.092	.485	.751
2DS LP 2ch (%)	.716	.062	.002	.595	.838

2DS LP 4 ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka četiri šupljine ; 2DS LP 2 ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka dve šupljine ; LP- dijametar leve pretkomore; VLP/bsa – volumen leve pretkomore indeksiran površinom tela; PIK-površina ispod krive; SG-standardna greška; IP-interval poverenja;



Grafikon 4. ROC kriva odnosa standardnih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i vršne potrošnje kiseonika.



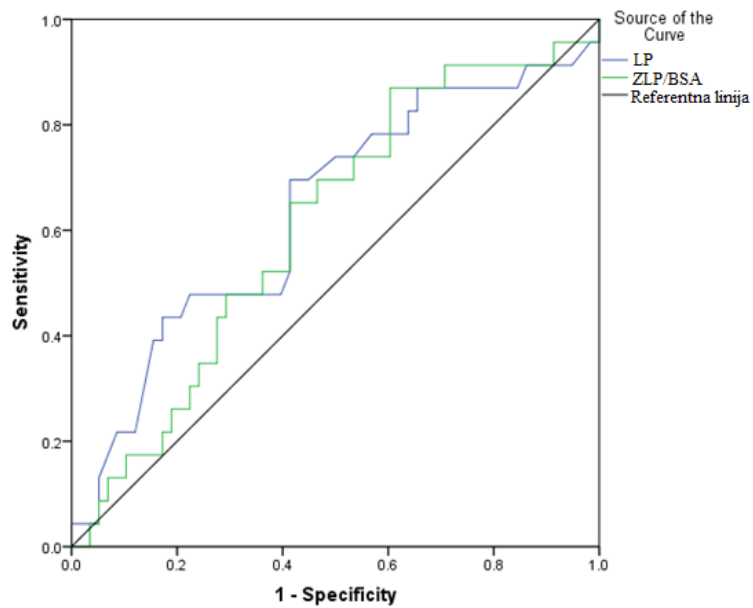
Grafikon 5. ROC kriva odnosa novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i vršne potrošnje kiseonika.

Parametri ROC krive odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid prikazani su u tabeli 11 i grafikonima 6 i 7. Rezultati su pokazali da najveću površinu ispod krive ima strain leve pretkomore iz preseka četiri šupljine procenjen 2DE - .723 [95% IP .602-.843] (p=.002). Granična vrednost za dati parametar je iznosila 22.9%, pri senzitivnosti od 73.9%, specifičnosti 63.7%, pozitivnom odnosu verovatnoće 2 i negativnom odnosu verovatnoće 0.4.

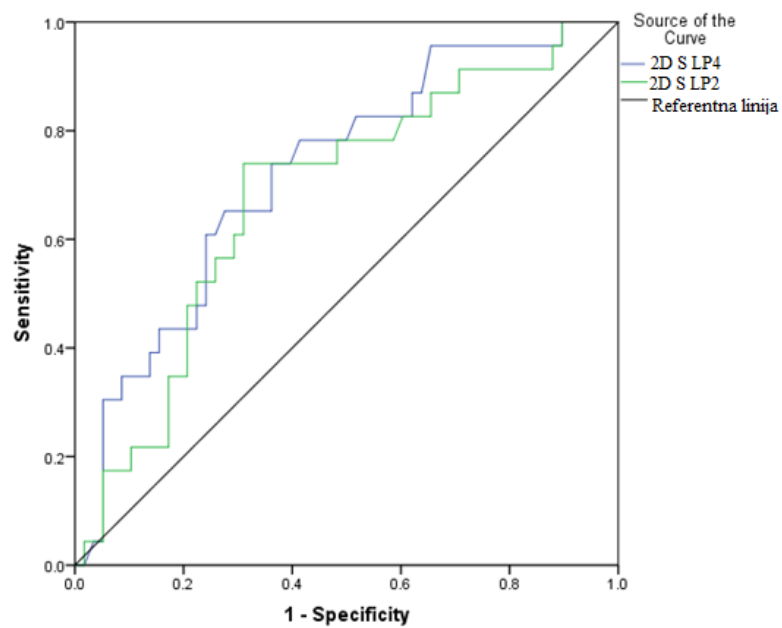
Tabela 11. ROC kriva odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i ventilarnog ekvivalenta za ugljen-dioksid.

Ispitivani parametri	PIK	SG	P vrednost	95% IP	
				Donja vrednost	Gornja vrednost
LP (mm)	.636	.071	.058	.497	.775
VLP/bsa (mL/m ²)	.610	.067	.124	.478	.742
2DS LP 4 ch (%)	.723	.061	.002	.602	.843
2DS LP 2 ch (%)	.681	.065	.011	.553	.809

2DS LP 4 ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka četiri šupljine ; 2DS LP 2 ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka dve šupljine ; LP- dijametar leve pretkomore; VLP/bsa – volumen leve pretkomore indeksiran površinom tela; PIK-površina ispod krive; SG-standardna greška; IP-interval poverenja;



Grafikon 6. ROC kriva odnosa standardnih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i ventilarnog ekvivalenta za ugljen-dioksid.



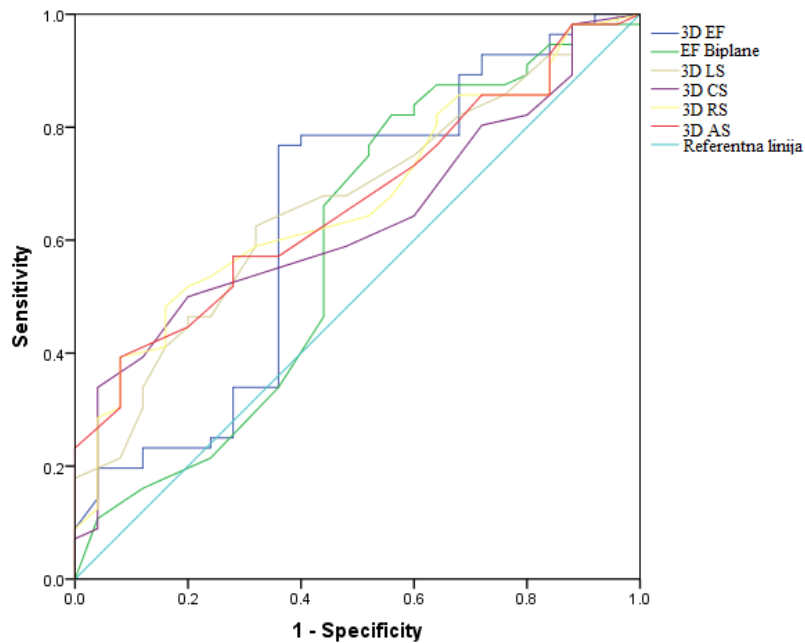
Grafikon 7. ROC kriva odnosa novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i ventilarnog ekvivalenta za ugljen-dioksid.

Parametri ROC krive odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve komore i vršne potrošnje kiseonika prikazani su u tabeli 12 i grafikonu 8. Rezultati su pokazali da najveću površinu ispod krive ima radijalni strain leve komore procenjen 3DE - .670 [95% IP .550-.790] ($p=.015$). Granična vrednost za dati parametar je iznosila 24.5, pri senzitivnosti od 84%, specifičnosti 48.2%, pozitivnom odnosu verovatnoće 1.6 i negativnom odnosu verovatnoće 0.3.

Tabela 12. ROC kriva odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve komore i vršne potrošnje kiseonika.

Ispitivani parametri	PIK	SG	P vrednost	95% IP	
				Donja vrednost	Gornja vrednost
EF LK (%) - biplane	0.589	0.071	0.201	0.444	0.735
3D EFLK (%)	0.641	0.071	0.043	0.502	0.781
3D LS LK (%)	0.667	0.062	0.017	0.545	0.789
3D CS LK(%)	0.634	0.063	0.055	0.511	0.757
3D RS LK(%)	0.670	0.061	0.015	0.550	0.790
3D AS LK(%)	0.667	0.061	0.017	0.548	0.786

EF LK - ejekciona frakcija leve komore procenjena biplane medodom; 3D EF LK – ejekciona frakcija leve komore procenjena 3DE; 3D LS LK – longitudinalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D CS LK – cirkumferentni strain leve komore procenjen 3DE; 3D RS LK – radijalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D AS LK – area strain leve komore procenjen 3DE;



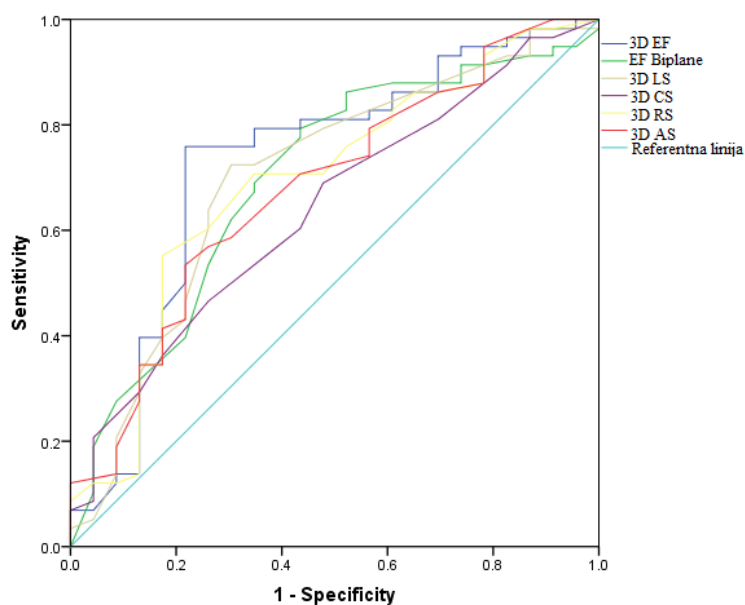
Grafikon 8. ROC kriva odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve komore i vršne potrošnje kiseonika.

Parametri ROC krive odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve komore i ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid prikazani su u tabeli 13 i grafikonu 9. Rezultati su pokazali da najveću površinu ispod krive ima EF leve komore procenjena 3DE - .729 [95% IP .598-.861] ($p=.001$). Granična vrednost za dati parametar je iznosila 36, pri senzitivnosti od 78.3%, specifičnosti 75.9%, pozitivnom odnosu verovatnoće 3.2 i negativnom odnosu verovatnoće 0.3.

Tabela 13. ROC kriva odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve komore i ventilarnog ekvivalenta za ugljen-dioksid.

Ispitivani parametri	PIK	SG	P vrednost	95% IP	
				Donja vrednost	Gornja vrednost
EF LK (%) - biplane	0.698	0.066	0.006	0.569	0.827
3D EF LK (%)	0.729	0.067	0.001	0.598	0.861
3D LS LK(%)	0.702	0.067	0.005	0.571	0.833
3D CS LK(%)	0.640	0.066	0.050	0.510	0.770
3D RS LK(%)	0.692	0.067	0.007	0.562	0.822
3D AS LK (%)	0.680	0.066	0.012	0.551	0.809

EF- ejekciona frakcija leve komore procenjena biplane medodom; 3D EF LK – ejekciona frakcija leve komore procenjena 3DE; 3D LS LK – longitudinalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D CS LK – cirkumferentni strain leve komore procenjen 3DE; 3D RS LK – radijalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D AS LK – area strain leve komore procenjen 3DE;



Grafikon 9. ROC kriva odnosa standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve komore i ventilarnog ekvivalenta za ugljen-dioksid

6. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa laboratorijskim parametrima

Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem sa analiziranim laboratorijskim parametrima prikazana je u tabeli 14. Rezultati pokazuju da postoji statistički značajna negativna slaba povezanost između vrednosti VO_2 i HbA1c ($p=.047$). Takođe, uočene su značajna pozitivna slaba korelacije između vrednosti kreatinina i VE/VCO_2 ($p=.019$), značajne pozitivne umerene korelacije između NT-pro BNP, CRP i VE/VCO_2 ($p=.003$, $p=.001$), kao i značajna negativna slaba korelacija između holesterola i VE/VCO_2 ($p=.015$) (Tabela 14).

Tabela 14. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa laboratorijskim parametrima

Ispitivani parametri	Vršna potrošnja kiseonika (VO_2)		Ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid (VE/VCO_2)	
	Koeficijent korelacije ρ^a	<i>P</i> vrednost	Koeficijent korelacije ρ^a	<i>P</i> vrednost
Urea (mmol/L)	-.066	.455	.200	.055
Kreatinin (umol/L)	-.075	.492	.255	.019
Glukoza (mmol/L)	-.186	.088	.203	.063
HbA1c (%)	-.216	.047	.178	.103
Holesterol (mmol/L)	.012	.914	-.263	.015
LDL (mmol/L)	-.018	.872	-.216	.048
HDL (mmol/L)	.052	.642	-.142	.197
Trigliceridi (mmol/L)	-.077	.484	-.019	.860
NT-pro BNP (pg/ml)	-.132	.230	.316	.003
CRP (mg/L)	-.212	.051	.346	.001

^a Spearman-ova korelacija;

HbA1c-glikozilirani hemoglobin; HDL-lipoproteini visoke, LDL-lipoproteini niske gustine; CRP-C reaktivni protein; NT-pro BNP - N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida;

7. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametarima standardne 2D ehokardiografije

Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem sa parametrima standardne 2D ehokardiografije prikazana je u tabeli 15. Rezultati pokazuju da postoji statistički značajna negativna slaba povezanost između vrednosti VO_2 i zapremine leve pretkomore ($p=.019$), kao i negativna umerena povezanost između vrednosti VO_2 , E/e' ($p=.004$) i indirekto procenjenog sistolnog pritiska desne komore ($p=.001$). Uočene su statistički značajne pozitivne slabe korelacije između vrednosti VE/VCO_2 i end-dijastolnog dijametra ($p=.032$), end-sistolnog dijametra ($p=.032$), end-dijastolnog volumena ($p=.035$), end-sistolnog volumena leve komore ($p=.023$), pritiska ($p=.025$) i zapremine leve pretkomore ($p=.026$), kao i indirekto procenjenog sistolnog pritiska desne komore ($p=.010$). Dodatno, uočena je značajna negativna umerena korelacija između vrednosti VE/VCO_2 i ejezione frakcije procenjene biplane metodom ($p=.003$) (Tabela 15).

Tabela 15. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametrima standardne 2D ehokardiografije

Ispitivani parametri	Vršna potrošnja kiseonika (VO_2)		Ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid (VE/VCO_2)	
	Koeficijent korelacije ρ^a	<i>P</i> vrednost	Koeficijent korelacije ρ^a	<i>P</i> vrednost
LK EDD (mm)	-.146	.195	.238	.032
LK ESD (mm)	-.132	.239	.239	.032
EF LK (%) - biplane	.158	.158	-.327	.003
LK EDV (ml)	-.034	.766	.235	.035
LK ESV (ml)	-.078	.491	.252	.023
LP (mm)	.146	.193	.002	.988
E/e'	-.317	.004	.249	.025
VLP (mL)	-.260	.019	.247	.026
SPDK (mmHg)	-.362	.001	.285	.010

^a Spearman-ova korelacija;

LK EDD-end-dijastolni dijametar leve komore; LK ESD-end-sistolni dijametar leve komore; EF-ejecciona frakcija; LK EDV- end-dijastolni volumen leve komore; LK ESV- end-sistolni volumen leve komore; LP-

dijametar leve pretkomore; E/e'-odnos brzina ranog punjenja LK i brzine rane dijastolne relaksacije miokarda ; VLP- zapremina leve pretkomore; SPDK-indirekto procenjeni sistolni pritisak desne komore.

8. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem sa parametarima novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda

Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametarima novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda prikazana je u tabeli 16. Rezultati su pokazali da su vrednosti VO_2 u statistički značajnoj pozitivnoj i slaboj korelaciji sa vrednostima straina leve pretkomore iz preseka četiri šupljine procenjenog 2DE ($p=.015$) i ejskione frakcije leve komore procenjene 3DE ($p=.020$). Uočene su značajne pozitivne umerene korelacije vrednosti VO_2 sa longitudinalnim strainom leve komore procenjen 2DE ($p=.006$), strainom leve pretkomore iz preseka dve šupljine procenjenog 2DE ($p=.001$), longitudinalnim ($p=.001$), cirkumferentnim ($p=.004$), radijalnim ($p=.001$) i area strainom leve komore ($p=.001$) procenjenim 3DE (Tabela 16, Grafikoni 10, 12).

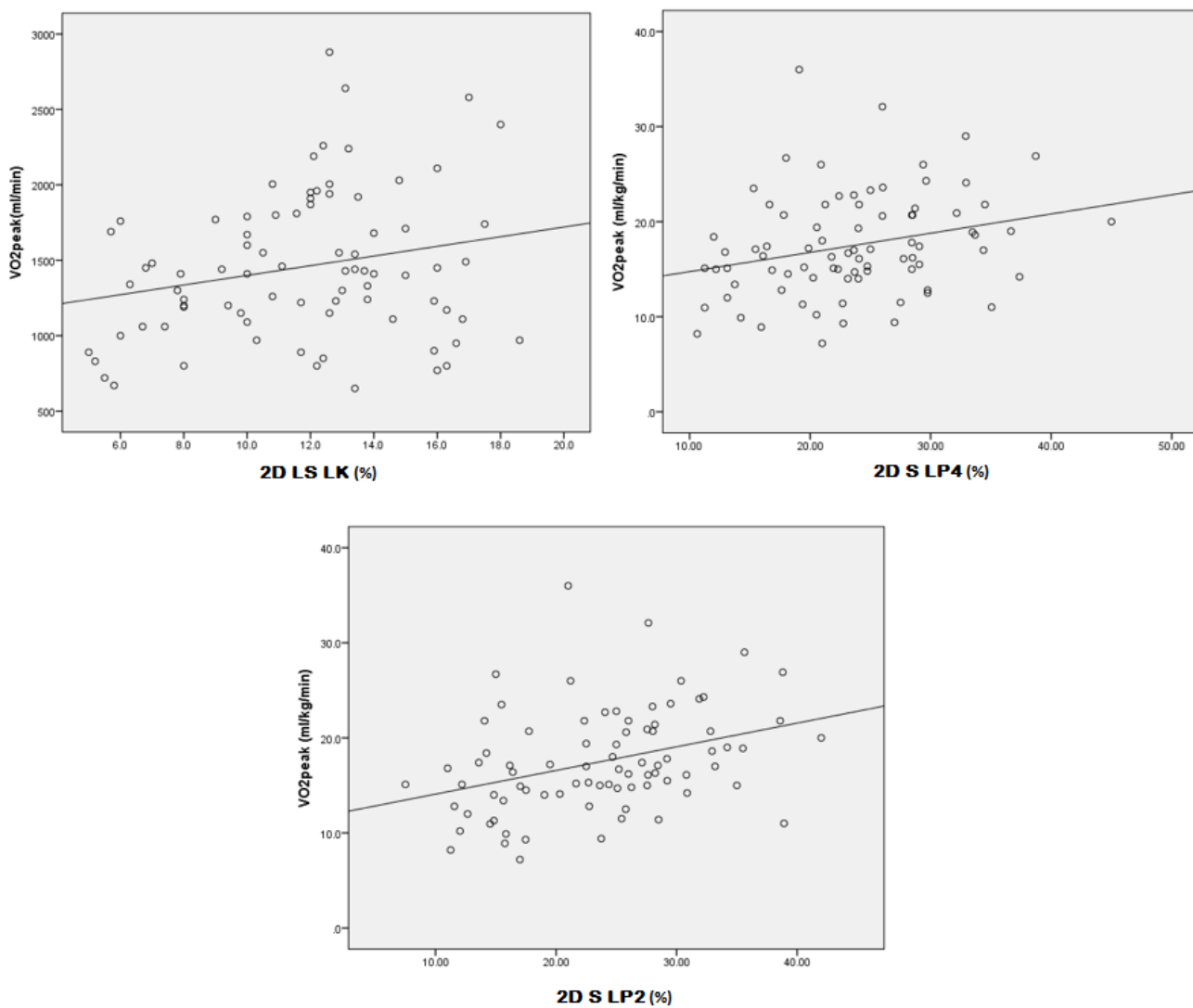
Takođe, rezultati su pokazali da su vrednosti VE/VCO_2 u značajnoj negativnoj slaboj korelaciji sa vrednostima straina leve pretkomore iz preseka dve šupljine procenjenog 2DE ($p=.009$), end-dijastolnog ($p=.024$) i end-sistolnog volumena leve komore ($p=.008$) procenjenih 3DE. S druge strane, pokazano je da su vrednosti VE/VCO_2 u značajnoj negativnoj umerenoj korelaciji sa vrednostima longitudinalnog straina leve komore procenjenog 2DE ($p=.005$), straina leve pretkomore iz preseka četiri šupljine procenjenog 2DE ($p=.002$), ejskionom frakcijom leve komore procenjenom 3DE ($p=.001$), longitudinalnim ($p=.004$), cirkumferentnim ($p=.002$), radijalnim ($p=.001$) i area strainom leve komore ($p=.002$) procenjenim 3DE (Tabela 16, Grafikoni 11, 13).

Tabela 16. Korelacija parametara kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja sa parametarima novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda.

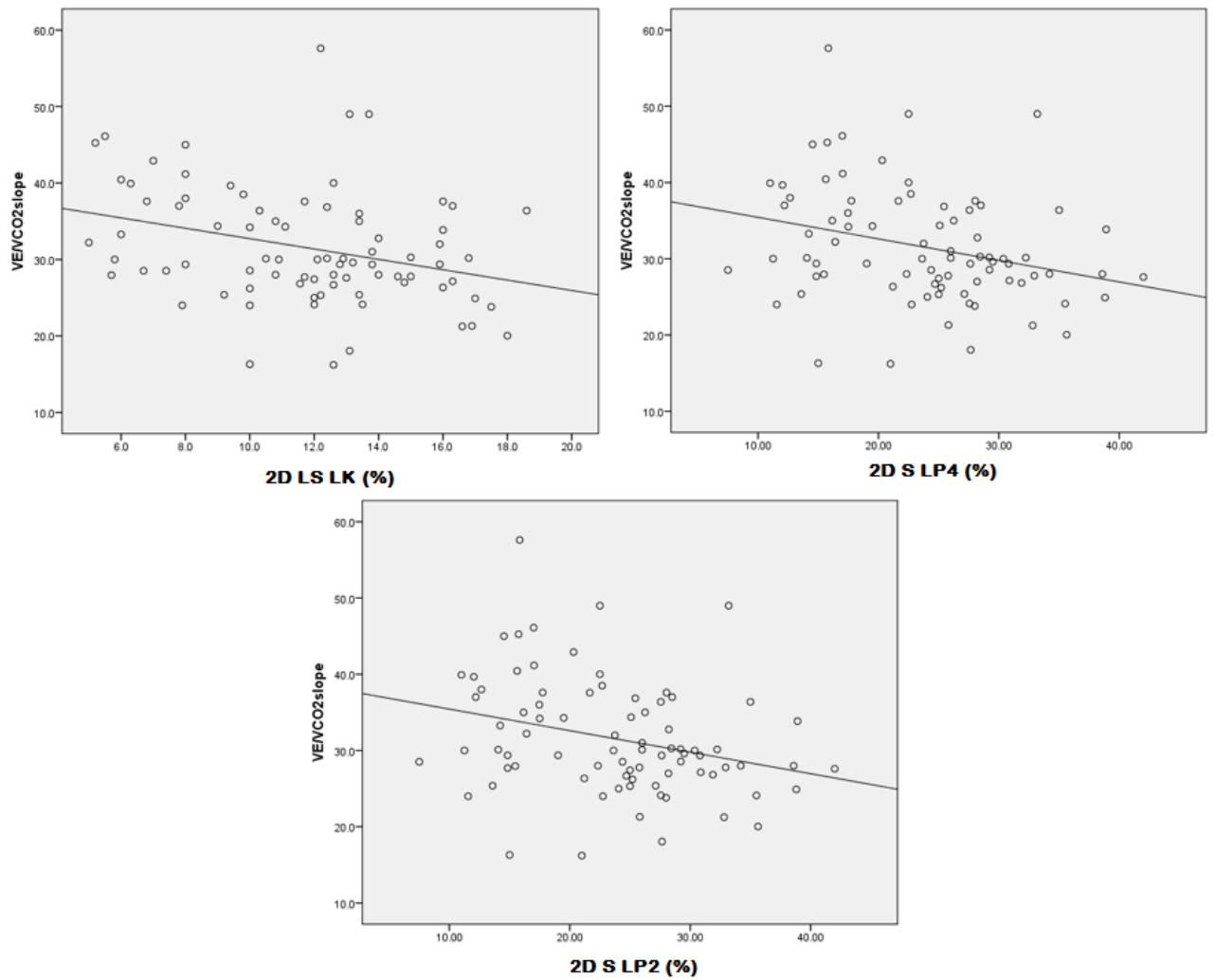
Ispitivani parametri	Vršna potrošnja kiseonika (VO ₂)		Ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid (VE/VCO ₂)	
	Koeficijent korelacije ρ ^a	P vrednost	Koeficijent korelacije ρ ^a	P vrednost
2D LS LK (%)	.302	.006	-.309	.005
2DS LP 4 ch (%)	.268	.015	-.333	.002
2DS LP 2 ch (%)	.353	.001	-.288	.009
3D EDV LK (mL)	-.076	.500	.251	.024
3D ESV LK (mL)	-.133	.237	.295	.008
3D UV LK (mL)	.195	.080	-.041	.714
3D EF LK (%)	.258	.020	-.358	.001
3D LS LK (%)	.368	.001	-.343	.002
3D CS LK (%)	.317	.004	-.316	.004
3D RS LK (%)	.376	.001	-.366	.001
3D AS LK (%)	.373	.001	-.339	.002

^a Spearman-ova korelacija;

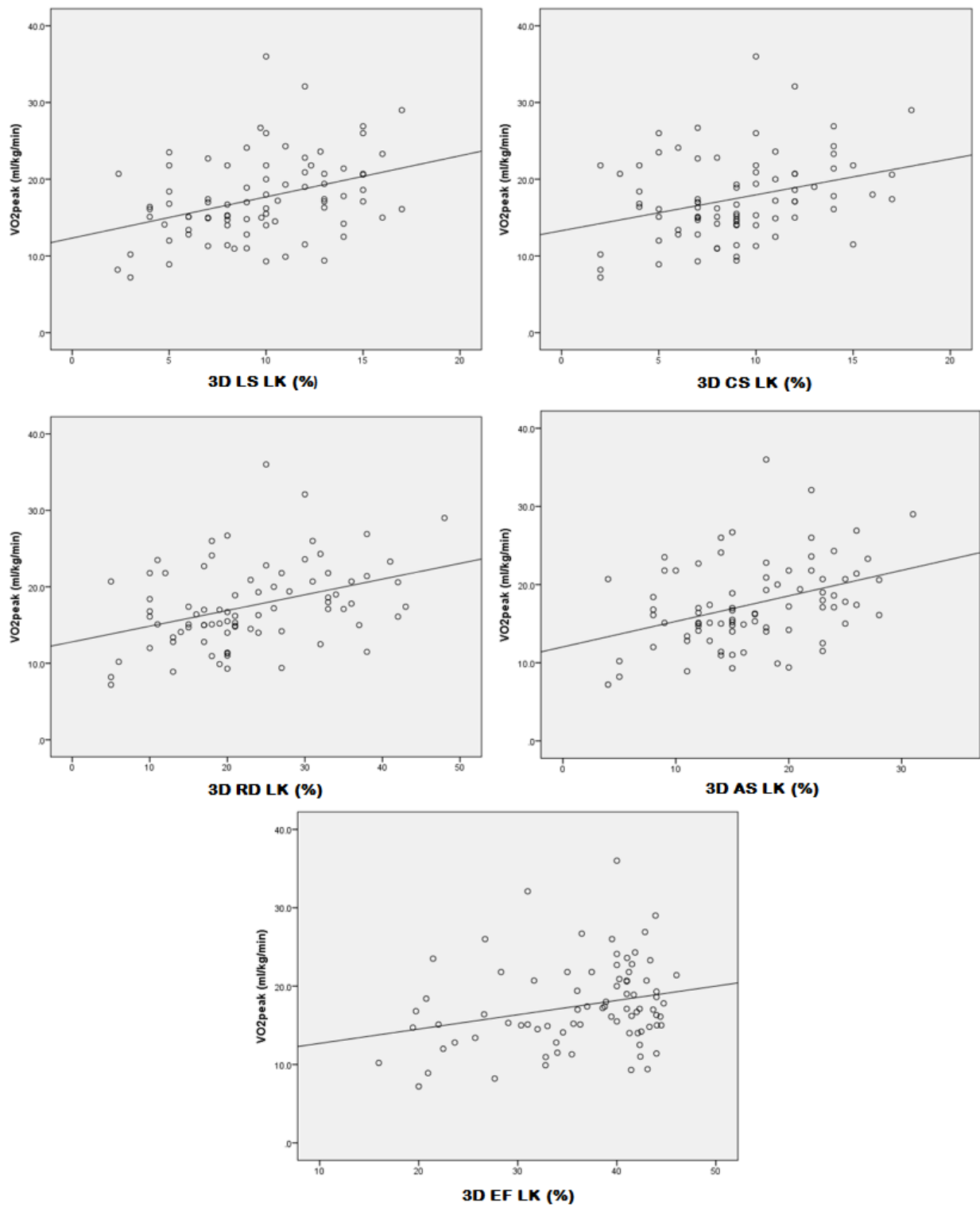
2D LS LK – 2D longitudinalni strain leve komore ; 2DS LP 4 ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka četiri šupljine ; 2DS LP 2 ch – 2D strain leve pretkomore iz preseka dve šupljine ; 3D EDV LK – end-dijastolni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D ESV LK – end-sistolni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D UV LK – udarni volumen leve komore procenjen 3DE; 3D EF LK – ejekciona frakcija leve komore procenjena 3DE; 3D LS LK – longitudinalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D CS LK – cirkumferentni strain leve procenjen 3DE; 3D RS LK – radijalni strain leve komore procenjen 3DE; 3D AS LK – area strain leve komore procenjen 3DE;



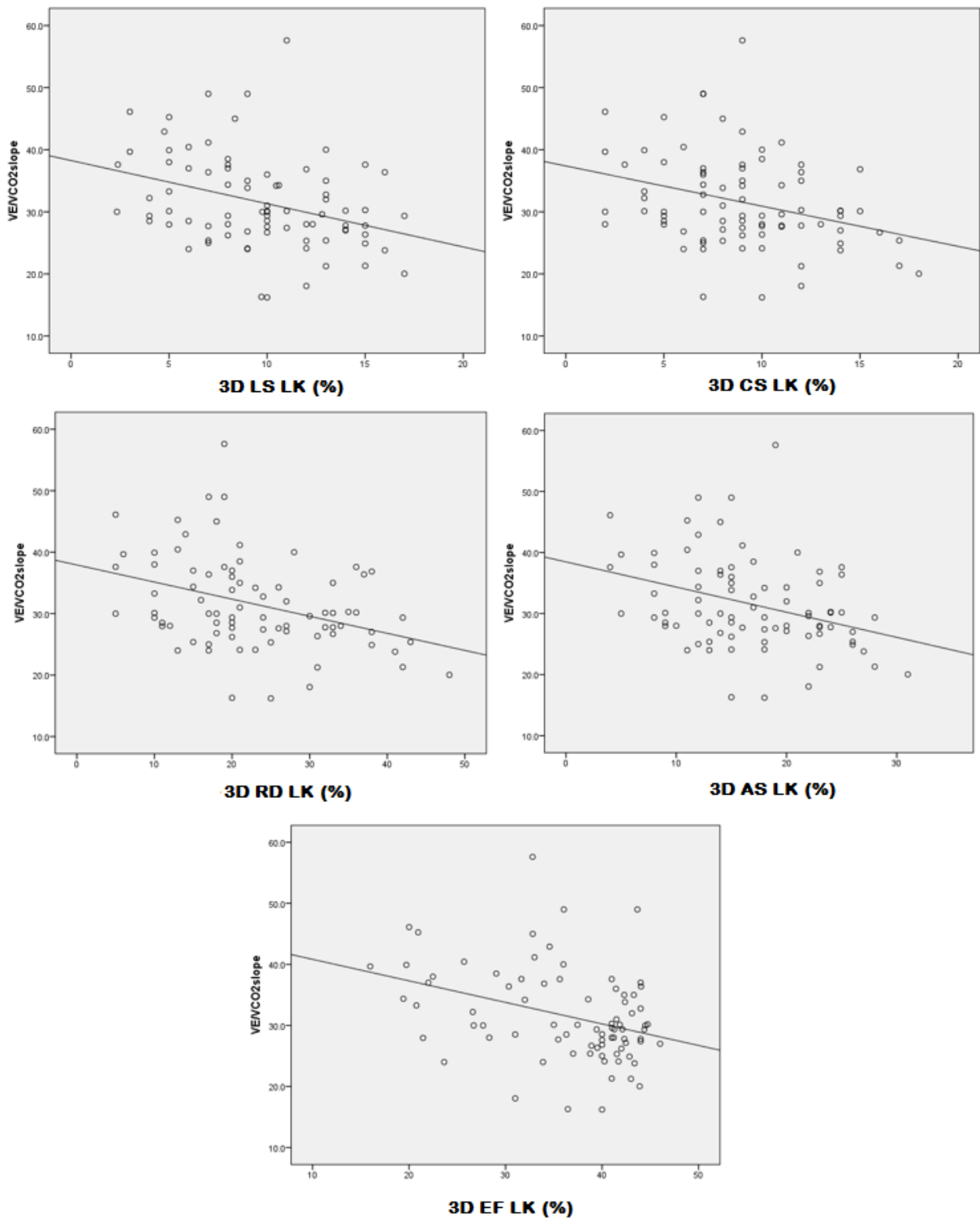
Grafikon 10. Korelacija VO₂ sa parametrima novih 2D ehokardiografskih tehnika .



Grafikon 11. Korelacija VE/VC_{O_2} sa parametrima nove 2DE.



Grafikon 12. Korelacija VO₂ sa parametrima 3DE.



Grafikon 13. Korelacija VE/VCO₂ sa parametrima 3DE.

5 DISKUSIJA

Srčana insuficijencija kao složeni klinički sindrom koji nastaje kao posledica kombinovanog sadejstva više kardiovaskularnih poremećaja i različitih kompenzatornih mehanizmima predstavlja vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u svetu. Srčana insuficijencija ima prevalencu od 1-2% u celokupnoj svetskoj populaciji, što je čini jednom od najvećih zdravstvenih i socijalnih problema celokupnog društva (1-8). Epidemiološka istraživanja su pokazala da se neznatno češće javlja u muškaraca u odnosu na žene (33% naprema 28%), ali je to oboljenje koje najčešće pogađa stariju populaciju stanovništva. Smatra se da je osnovni razlog tako velike učestalosti ovog kliničkog sindroma taj što srčana insuficijencija predstavlja krajnji stadijum mnogih kardiovaskularnih bolesti (10-12).

Srčana insuficijencija predstavlja veliki izazov za svakodnevnu kliničku praksu u pogledu postavljanja definitivne dijagnoze, procene prognostičkog aspekta, kao i odabira najadekvatnijih terapijskih modaliteta. Shodno tome, nameće se potreba za što ranijom identifikacijom pacijenata sa srčanom insuficijencijom i njihovom adekvatnom startifikacijom u zavisnosti od stadijuma oboljenja da bi se u što većem broju slučajeva primenili adekvatni terapijski protokoli i smanjio visok procenat morbiditeta i mortaliteta. Prema aktuelnim preporukama vodiča Evropskog (10) i Američkog udruženja za kardiologiju (60), kao i Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije (23), ehokardiografske metode i CPET predstavljaju najznačajnije dijagnostičke testove u identifikaciji, postavljanju definitivne dijagnoze i proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Osnovne prednosti ehokardiografije je što je tačna, neinvazivna, dostupna i pruža pouzdane informacije o morfoloiji miokarda (volumen, geometrija i masa), perikarda, zalistaka, velikih krvnih sudova, kao i funkciji srca (globalna i regionalna kontraktilnost leve i desne komore, dijastolna funkcija leve i desne komore, funkcija zalistaka) (10, 23, 37, 40, 60). Dodatno, poznato je da je intolerancija napora je jedna od glavnih determinanti sindroma srčane insuficijencije. Tako da pored ehokardiografije, CPET predstavlja značajnu prognostičku metodu kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom jer je reč o ponovljivoj, preciznoj, jednostavnoj i neinvazivnoj metodi koja omogućava sveukupnu procenu odgovora organizma na fizičko opterećenje integrišući međusobni uticaj plućnog, kardiovaskularnog, hematološkog, endokrinog, nervnog i lokomotornog sistema (51, 52, 116-118).

Osnovna hipoteza ove doktorske disertacije bila je da nove 2D i 3D ehokardiografske tehnike imaju prednost u identifikaciji bolesnika sa srčanom insuficijencijom i niskim funkcionalnim kapacitetom u odnosu na konvencionalne ehokardiografske tehnike, kao i da postoji značajna korelacije između dobijenih vrednosti parametara 2D i 3D ehokardiografije i kardiopulmonalnog testa opterećenja. U cilju potvrđivanja navedene hipoteze istraživanje je obuhvatilo 80 pacijenata sa sistolnom disfunkcijom leve srčane komore ishemijske etiologije (EFLK < 45%) podeljenih u dve podgrupe u zavisnosti od vrednosti parametara CPET-a (peak VO₂, ≤ 15 i >15 ml/kg/min; VE/VCO₂ slope, < 36 i ≥ 36) kod kojih su ispitivane razlike u vrednostima ehokardiografskih parametara levog srca procenjenih, kako standardnom 2D ehokardiografijom, tako i savremenim 2D i 3D ST ehokardiografskim tehnikama.

Analiza rezultata standardne ehokardiografije pokazala je da su podgrupama pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti peak VO₂ vrednosti parametara E/e' i SPDK bile statistički značajno veće u pogrupi sa peak VO₂ ≤ 15 ml/kg/min u odnosu na podgrupu sa peak VO₂ >15 ml/kg/min (p=.028, p=.005). Dodatno, u podgrupama pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti VE/VCO₂ slope izmerene su statistički značajno veće vrednosti E/e' i SPDK u podgrupi sa VE/VCO₂ slope ≥36 u odnosu na podgrupu VE/VCO₂ slope <36 (p=.003, p=.002), kao i značajno manje vrednosti EF biplane u podgrupi sa VE/VCO₂ slope ≥36 u odnosu na podgrupu VE/VCO₂ slope <36 (p=.007). Na bazi standardne 2D ehokardiografije, izmerene vrednosti EFLK, njene zapremine i mase predstavljaju najznačajnije i diskriminišuće parametre prilikom procene stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Iako su pojedina istraživanja pokazala da se dobijene vrednosti EFLK < 40% dovode u značajnu vezu sa povećanim procentom ponovne hospitalizacije i nastanka smrti u ispitivanom periodu od 3 meseca (64), kao povećanja godišnje stope mortaliteta u pacijenata sa EFLK < 50% (65), veliki broj istraživanja (66-70) nije izdvojio EFLK biplane kao značajan prediktor lošije prognoze srčane insuficijencije u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Treba napomenuti da su mnogobrojna istraživanja pokazala značajna odstupanja u izmerenim vrednostima EFLK i drugih parametara od značaja procenjenih standardnom 2D ehokardiografijom u odnosu na radionuklidnu ventrikulografiju, multislajсну kompjuterizovanu tomografiju i magnetnu rezonance srca (71-75).

Dodatno, rezultati prethodnih istraživanja su pokazali da vrednosti EFLK dobijene standardnom 2D ehokardiografijom nisu u značajnom odnosu sa tolerancijom napora i simptomima pacijenata sa srčanom insuficijencijom (88-90). Naime, u istraživanju Smart-a i saradnika (90) ispitivana je korelacija između dobijenih vrednosti EFLK biplane i peak VO₂ kod 95 pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom. Rezultati navedenog istraživanja nisu pokazali postojanje značajne korelacije ($\rho=.14$, $p=.09$) između izmerenih vrednosti EFLK i peak VO₂. Takođe, slični rezultati su prikazani u istraživanju Francois-a i saradnika (88), u kome nije pokazano postojanje statistički značajne korelacije između ehokardiografskih i CPET parametara.

Iako je danas standardna 2D ehokardiografija rutinska metoda za procenu stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom u svakodnevnoj kliničkoj praksi, smatra se da su rezultati prikazani u okviru prethodnih istraživanja, uključujući i naše, posledica postojanja značajnih ograničenja koja se javljaju prilikom njene primene. Osnovni nedostaci standardne 2D ehokardiografije su što kvalitet dobijenog ultrazvučnog prikaza i iskustvo operatera presudno utiču na dobijene vrednosti merenja ispitivanih parametara. To je posledica činjenice da se akvizicija dobijena standardnom 2D ehokardiografijom prilikom određivanja EFLK zasniva na individualnoj geometrijskoj proceni endokardne ivice leve komore u preseku 4 i 2 šupljine. Takođe, pokazano je da se primenom standardne 2D ehokardiografije (kao posledica skraćenje uzdužne ose leve komore, grešaka koje se javljaju prilikom pozicioniranja ravni i neadekvatne geometrijske procene merenih srčanih struktura), javljaju značajne razlike u dobijenim vrednostima kako između ponovnih merenja jednog operatera, tako i prilikom istovrsnog merenja između dva različita operatera (77-81).

Dugo vremena se smatralo da ehokardiografski parametri koji su se decenijama koristili za procenu sistolne funkcije - ejectiona frakcija i frakcija skraćanja leve komore, daju informacije o globalnoj sistolnoj funkciji leve komore. Međutim, istraživanja su tokom vremena pokazala da ejectiona frakcija zapravo predstavlja pumpnu funkciju leve komore, dakle samo jedan od aspekata sistolne funkcije. Shodno tome, funkcija leve komore predstavlja složen entitet koji je samo delom opisan kliničkim parametrima kao što su EF, kvalitativna promena u segmentnoj kinetici zidova i merama dijastolne funkcije određene transmitralnim protokom. Do sada je

poznato više modela koji objašnjavaju strukturu zida leve komore, pri čemu najčešće spominjani model podrazumeva tri sloja u zidu leve komore: subepikardni, srednji i subendokardni sloj (139). Bitno je naglasiti da kardiomiociti u ovim slojevima nisu jednako usmereni, pa su tako vlakna subepikardnog sloja raspoređena cirkumferentno, dok su vlakna medijalnog i subendokardnog sloja umerena koso (u pravcu kazaljke na satu i suprotno) (139). Ovakav raspored omogućava maksimalnu efikasnost kontrakcije leve komore, što je čini idealnom srčanom pumpom. Uzimajući u obzir da je funkcija srca kao pumpe u bliskoj vezi sa podupirućom vlaknastom strukturom miokarda, smatra se da procena deformacije srčanih struktura, pored određivanja EF, mase i volumena leve komore, predstavlja značajan diskriminirajući parametar prilikom procene stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom (93-97). Razvojem savremenih 2D i 3D ehokardiografskih metoda ukazala se mogućnost za kompletniji uvid u kvantitativnu deskripciju miokardne funkcije, procenu mehanike odnosno deformacije srčanih struktura. Savremene 2D i 3D ehokardiografske metode su zasnovane na *speckle tracking* tehnologiji, koja koristi dvodimenzionalne i trodimenzionalne slike da bi kvantifikovala pokrete miokarda u različitim ravnima. *Strain* kao mera deformacije ili naprezanja segmenta miokarda predstavlja novi ehokardiografski klinički indeks regionalne miokardne deformacije u cirkumferentnom, longitudinalnom i radijalnom pravcu. Tako da longitudinalni strain podrazumeva procenat skraćanja leve komore duž uzdužne ose leve komore – od baze prema vrhu, cirkumferentni strain podrazumeva procentualno skraćanje obima leve komore merenog u poprečnom preseku, dok radijalni strain podrazumeva procentualno sistolno zadebljanje miokarda leve komore (98-101, 140).

Analiza rezultata novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda pokazala je da su podgrupama pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti peak $\dot{V}O_2$ vrednosti parametara 2DS LP 2ch, 3D EF LK, 3D LS LK, 3D CS LK, 3D RS LK i 3D AS LK bile statistički značajno manje u podgrupi sa peak $\dot{V}O_2 \leq 15$ ml/kg/min u odnosu na podgrupu sa peak $\dot{V}O_2 > 15$ ml/kg/min ($p=.002$, $p=.011$, $p=.014$, $p=.037$, $p=.003$, $p=.010$). Dodatno, u podgrupama pacijenata podeljenih na osnovu vrednosti VE/VCO_2 slope izmerene su statistički značajno manje vrednosti 2D LS LK, 2DS LP 4ch, 2DS LP 2ch, 3D EF LK, 3D LS LK, 3D CS LK, 3D RS LK i 3D AS LK u podgrupi sa VE/VCO_2 slope ≥ 36 u odnosu na podgrupu VE/VCO_2 slope < 36 ($p=.023$, $p=.002$, $p=.010$, $p=.001$, $p=.002$,

p=.005, p=.038, p=.009, p=.009), kao i značajno veće vrednosti 3D ESV LK u podgrupi sa VE/VCO₂ slope ≥ 36 u odnosu na podgrupu VE/VCO₂ slope < 36 (p=.040).

Naši rezultati su u skladu sa rezultatima meta-analize Ma i saradnika (104). Naime, njihovi rezultati su pokazali da su vrednosti EFLK bile statistički značajno niže kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu na zdrave pacijente (P < .001, mean – 4.62; 95% CI, -6.2 – 3). Dodatno, vrednosti ESVLK i EDVVK bile su statistički značajno veće kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu na zdrave kontrole (P < .001; mean, 1.76; 95% CI, 1.1 – 2.4; P < .001, mean, 2; 95% CI, 1.3 – 2.8), dok su se dobijene vrednosti GLS, GCS i GRS takođe značajno razlikovale između posmatranih grupa ispitanika (P=.001, P=.001, P=.009).

3DE analiza deformacije leve komore ima brojne prednosti u odnosu na klasičnu 2DE, pa čak i u poređenju sa 2DE-STE metodom (98-101, 140). Naime, ova relativno nova metoda omogućava vrlo detaljan uvid u deformaciju svakog segmenta miokarda, i to u celom njegovom volumenu, a ne samo u snimljenom preseku, kao što to čini dvodimenzijski strain (98-101, 140). Takođe je potrebno napomenuti da se 3D strain može meriti u svakom delu srčanog ciklusa, a ne samo pri maksimalnoj sistoli („peak systolic strain“) kao 2D strain. Iz svega navedenog proizilazi i činjenica da je računanje globalnog 3D straina daleko bliže stvarnoj mehanici u odnosu na vrednosti dobijene 2D tehnikom koja skoro uvek dovodi do blagog precenjivanja straina (98-101, 140). Radi svojih karakteristika savremena 3D-ST ehokardiografija se smatra tačnijom, preciznijom i reproducibilnijom metodom u odnosu na standardnu 2D i savremenu 2D-ST ehokardiografiju (112). I pored toga što su istraživanja pokazala da je 3D-ST ehokardiografija daleko naprednija metoda u odnosu na sve ostale do sada spomenute ehokardiografske metode i dalje ne postoje referentne vrednosti strain-ova leve pretkomore i komore, procenjenih 3D-STE metodom, koji bi se koristili za stratifikaciju pacijenata sa srčanom insuficijencijom u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Upravo iz tog razloga u okviru ove doktorske disertacije ispitivana je senzitivnost i specifičnost standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve komore kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu na peak VO₂ i VE/VCO₂ slope primenom ROC analize. Od parametara za procenu leve komore u ROC analizu su uključeni EF biplane, procenjena standardnom 2DE, kao i 3DLK EF, LS, CS, RS i AS. U slučaju odnosa

navedenih parametara sa vrednostima peak VO_2 pokazalo se da najveću površinu ispod krive ime 3D RS LK, sa graničnom vrednošću od 24.5 %, pri senzitivnosti od 84%, specifičnosti 48.2%, pozitivnom odnosu verovatnoće 1.6 i negativnom odnosu verovatnoće 0.3. Dodatno, u slučaju odnosa navedenih parametara sa vrednostima VE/VCO_2 slope pokazalo se da najveću površinu ispod krive ime 3D EF LK sa graničnom vrednošću 36 %, pri senzitivnosti od 78.3%, specifičnosti 75.9%, pozitivnom odnosu verovatnoće 3.2 i negativnom odnosu verovatnoće 0.3.

U svetlu dosadašnjih istraživanja vrednosti strain-ova procenjih 2D i 3D-STE metodom publikovani su rezultati normalnih vrednosti u različitim populacijama (141-143). U istraživanju Park-a i saradnika iz 2016. godine (142) na 1003 zdrava pacijenta pokazano je da su prosečne vrednosti 2D LS LK iznosile $-20.4 \pm 2.2\%$. Dodatno, u meta-analizi koja je obuhvatila 2.597 pacijenata iz 24 studije pokazala je da je opseg 2D LS LK iznosio -15.9 do $-21.1 \pm -19.7\%$. Dobijene vrednosti 2D LS LK u našem istraživanju kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom bile su znatno niže, i to $-10.7 \pm 3.7\%$ u podgrupi peak $\text{VO}_2 \leq 15$ ml/kg/min i $-10.4 \pm 3.8\%$ u podgrupi VE/VCO_2 slope ≥ 36 . Treba uzeti u obzir da izmerene vrednosti navedenog parametra znatno zavise od uređaja i softvera na kom se merenje vrši, indeksa telesne mase i sistolnog krvnog pritiska individue. U istraživanju Kleijn-a i saradnika (143) iz 2015. godine određivane su prosečne vrednosti 3DE-ST procenjenih strain-ova na populaciji od 303 zdrava ispitanika. Rezultati istraživanja su pokazali da su prosečne vrednosti za 3DE LS iznosile $-15.9 \pm 2.4\%$, za 3DE CS $-30.6 \pm 2.6\%$, za 3DE RS $35.6 \pm 10.3\%$, i za 3DE AS $-40 \pm 2.4\%$. U poređenju sa prikazanim rezultatima, vrednosti 3DE LS, CS i AS kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u našem istraživanju u obe podgrupe sa lošijim ishodom (peak $\text{VO}_2 \leq 15$ ml/kg/min i VE/VCO_2 slope ≥ 36) bile su znatno niže ($-7.8 \pm 3.7\%$, $-8.1 \pm 3.3\%$; $-7.7 \pm 3.3\%$, $-7.7 \pm 3\%$; i $13.9 \pm 6\%$, $14.1 \pm 5.2\%$), dok su vrednosti 3DE RS bile manje ($18.3 \pm 9.3\%$, $19.4 \pm 7.9\%$) od dobijenih prosečnih vrednosti u spomenutom istraživanju. Dobijeni rezultati ukazuju na činjenicu da kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu na zdrave pacijente postoji manje skraćenje u longitudinalnom i cirkumferentnom pravcu leve komore, kao i manje zadebljanja miokarda leve komore shodno dobijenom nalazu radijalnog strain-a.

U okviru ove doktorske disertacije analizirana je i funkcija leve pretkomore kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Iako je u osnovi smatrana samo kao deo srčane pumpe koji služi za pasivan transport krvi, pokazalo se da odstupanja u normalnoj veličini leve komore predstavlja značajan prediktor ishoda različitih kardiovaskularnih oboljenja uključujući atrijalnu fibrilaciju, infarkt miokarda, srčanu insuficijenciju itd (144). Prethodna istraživanja su pokazala da povećanje zapremine i veličine leve pretkomore predstavljaju značajno lošije prognostičke parametre u srčanoj insuficijenciji (145-148). Tako su Tsai i saradnici (148) pokazali da postoji značajno povećanje dimenzije, sistolnog i dijastolnog volume leve pretkomore kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu na zdrave ispitanike (4.1 ± 0.6 naprema 3.0 ± 0.6 cm, 76 ± 28 naprema 40 ± 11 mL i 53 ± 26 naprema 16 ± 5 mL; $p = .001$, $p = .001$ i $p = .001$). Naši rezultati su u skladu sa navedenim istraživanjem, jer je pokazano da su dimenzije i volumen leve pretkomore veće u podgrupama pacijenata sa lošijim vrednostima peak VO_2 i VE/VCO_2 slope. Dodatno, za procenu mehanike leve pretkomore u našem istraživanju su određivane vrednosti strain-a leve pretkomore iz preseka četiri i dve šupljine primenom 2D-STE metode. Naši rezultati su pokazali da postoji statistički značajna razlika u vrednostima navedenih parametara između analiziranih podgrupa istraživanja, ali je dodatno važno napomenuti da su dobijene vrednosti bile znatno niže (2DS LP 4ch - $20.7 \pm 6.6\%$ i 2DS LP 2ch - $20.1 \pm 6.7\%$) u odnosu na prosečne vrednosti izmerene na 60 zdravih ispitanika koje su prikazane u istraživanju Cameli-ja i saradnika (149) (2DS LP 4ch - $40.1 \pm 7.9\%$ i 2DS LP 2ch - $44.3 \pm 6\%$). Takođe, u okviru doktorske disertacije ispitivana je senzitivnost i specifičnost standardnih i novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu na peak VO_2 i VE/VCO_2 slope parametre CPET-a primenom ROC analize. Od parametara za procenu leve pretkomore u ROC analizu su uključeni LP i VLP/bsa, procenjeni standardnom 2DE, kao i 2DS LP 4ch i 2DS LP 2ch procenjeni 2D-STE metodom. U slučaju odnosa navedenih parametara sa vrednostima peak VO_2 pokazano je da najveću površinu ispod krive ima 2DS LP 2ch, sa graničnom vrednošću od 20.7%, pri senzitivnosti od 64%, specifičnosti 78.5%, pozitivnom odnosu verovatnoće 3 i negativnom odnosu verovatnoće 0.5. Dodatno, u slučaju odnosa navedenih parametara sa vrednostima VE/VCO_2 slope pokazalo se da najveću površinu ispod krive ima 2DS LP 4ch sa graničnom vrednošću od 22.9%, pri senzitivnosti od 73.9%, specifičnosti

63.7%, pozitivnom odnosu verovatnoće 2 i negativnom odnosu verovatnoće 0.4. Isto kao i u slučaju ROC analize ehokardiografskih parametara leve komore potvrdilo se da su savremene ehokardiografske metode imaju prednost za procenu stanja leve pretkomore kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu na standardne metode, pri čemu dobijene granične vrednosti mogu poslužiti kao osnov za dalja ispitivanja u pogledu preciznije stratifikacije pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Prethodna istraživanja su potvrdila (88-90) da standardni 2D parametri koji služe za procenu veličine, volumena i funkcije leve komore nisu u značajnom odnosu sa stepenom oštećenja funkcionalnog kapaciteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, što se može objasniti velikom varijabilnosti u merenju vrednosti EFLK, te velikim uticaj srčane frekvencije, EDVVK i mitralne regurgitacije na udarni volumen tokom izvođenja CPET. Shodno tome, dodatni cilj ove doktorske disertacije bio je da se ispita postojanje međusobnog odnosa između novih 2D i 3D ehokardiografskih parametara levog srca i parametara funkcionalnog kapaciteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Naši rezultati su pokazali postojanje statistički značajnih umerenih pozitivnih korelacija između novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i komore i peak VO_2 parametra CPET-a, kao i statistički značajnih umerenih negativnih korelacija između novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i komore i VE/VCO_2 slope parametra CPET-a čime je potvrđena superiornost savremenih u odnosu na konvencionalne ehokardiografske metode. Uzimajući u obzir da savremene ehokardiografske metode nisu zasnovane na geometrijskom modelovanju oblika analiziranih struktura, da se analiza deformacije miokarda vrši kroz čitav posmatrani volumen i u svakom delu srčanog ciklusa, dobijeni rezultati su očekivani jer je reč o tačnijim, preciznijim i ponovljivijim metodama u odnosu na standardnu ehokardiografiju. Iako je mali broj studija (135-138) ispitivalo značajnost odnosa novih ehokardiografskih parametara i parametara procene funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom, pokazano je da su naši rezultati u skladu sa rezultatima sprovedenih istraživanja. Naime, Hasselberg i saradnici (135) su pokazali da dobijene vrednosti GLS značajno korelišu sa vrednostima peak VO_2 kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom gde je EFLK bila snižena, ali i očuvana. Dodatno je pokazano da su dobijene vrednosti GLS bile superiornije u odnosu na ostale parametre prilikom određivanja pacijenta sa povišenom intolerancijom napora,

te da su vrednosti GLS od -17.3% imale visoku senzitivnost (89%) i specifičnost (91%) u identifikovanju pacijenata sa vrednostima $VO_2 < 20 \text{ mL/kg/min}$. Istraživanje Zhang-a i saradnika (136) pokazalo je da je 2D deformacija leve komore u sve tri dimenzije (longitudinalnoj, cirkumferentnoj i radijalnoj) nezavisan prediktor lošeg ishoda kod pacijenata sa srčanom slabošću nezavisno od EFLK. Takođe, Petersen i saradnici (137) pokazali su da je globalna i regionalna funkcija leve komore, procenjena 3D-ST ehokardiografijom, u statistički značajnom odnosu sa funkcionalnim kapacitetom bolesnika sa očuvanom ili sniženom EFLK koji je procenjen DASI skorom. Uočeno je i da pojedini novi ehokardiografski parametri, poput indeksa dissinchronije ili 3D-ST procenjene EFLK pokazuju statistički značajan odnos sa sistolnom disfunkcijom leve komore (138). Međutim, jedno od potencijalnih ograničenja navedenih istraživanja je relativno mali broj ispitanika koji su uključeni u navedena istraživanja (ukupan broj pacijenata je varirao od 68 do 100). Istovremeno, u istraživanjima Zhang-a i saradnika (136), Petersen-a i saradnika (137), kao i D'Andrea-a i saradnika (138) nisu određene granične vrednosti strain-ova koje bi poslužile u dodatnoj stratifikaciji pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Prema tome, dobijene granične vrednosti strain-ova procenjenih 3D-STE u našem istraživanju možda mogu poslužiti kao osnova za dalja istraživanja u pogledu bolje stratifikacije pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Analiza humoralnog statusa pacijenata sa srčanom insuficijencijom pokazala je da su vrednosti kreatinina, CRP-a i NT-proBNP-a bile statistički značajno veće u podgrupi pacijenata sa $VE/VCO_2 \text{ slope} \geq 36$ u odnosu na podgupu sa $VE/VCO_2 \text{ slope} < 36$ (119 ± 63.5 naprema 91.3 ± 40.7 , $p=.019$; 8.6 ± 10.2 naprema 3.2 ± 4.3 , $p=.001$; 2221.5 ± 2697.5 naprema 789.3 ± 2303 , $p=.002$). Povećane vrednosti kreatinina ukazuju na pogoršanje renalne funkcije pacijenata sa srčanom insuficijencijom (150-153). Poznato je da je renalna disfunkcija jedan od najčešćih komorbiditeta i značajan pokazatelj ishoda kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (150-153). Pokazano je da razvoj srčane insuficijencije i renalne disfunkcije može uticati tako da dolazi do pogoršanja kliničke slike oba obolenja i to putem delovanja nekoliko mehanizama od kojih su najznačajniji: značajno povećanje zapremine tečnosti u telu, povećan venski pritisak, hipoperfuzija, neurohormonalni i zapaljenski poremećani, itd. Bez obzira na uzrok nastanka, nastanak renalne disfunkcije ili pogoršanje funkcije bubrega je čest nalaz kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (150-153). Naši rezultati su u skladu

sa prethodnim istraživanjima koja su potvrdila da su povećane vrednosti kreatinina u korelaciji sa lošijom prognozom pacijenata sa srčanom insuficijencijom (154).

Dobijeni rezultati u pogledu povećanih vrednosti CRP-a ukazuju da je kod pacijenata sa lošijom prognozom srčane insuficijencije značajnije izraženo prisustvo zapaljenske komponente . Smatra se da su povećanje vrednosti CRP-a kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom posledica ishemijske nekroze tkiva uzokovanom slabijom perfuzijom tkiva kiseonikom (155), jer upravo poremećena srčana struktura i/ili funkcija u pacijenata sa srčanom insuficijencijom jeste uzrok nemogućnosti srca da na adekvatan način zadovolji metaboličke potrebe tkiva za kiseonikom i energetskim materijama srazmerno fizičkoj aktivnosti. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja u kojima su potvrđene veće koncentracije CRP-a kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (156-158). Naime, Lui i saradnici (158) su pokazali pozitivnu korelaciju između povećanih vrednosti CRP-a i serumskih faktora sistema komplementa C3, C4, C5b9 u pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Scirica i saradnici (156) su pokazali da je kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i povišenim vrednostima CRP - a, skoro dva puta veća šansa za nastanak srčane insuficijencije u periodu od 30 dana .

Nivoi natriuretskih peptida precizno reflektuju stanje dekompenzovane cirkulacije. Pokazano je da promene u ekspresiji BNP mogu predstavljati reakciju na ishemijsku miokarda, nekrozu, oštećenje i lokalni mehanički stres komorskih miocita, čak i kada opšti hemodinamski parametri ostanu nepromenjeni (159). Naši rezultati su u skladu sa velikim brojem prethodno publikovanih studija koje su istraživale značaj BNP u pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Istraživanja su pokazala da je njihovo lučenje u direktnom odnosu sa povećanjem volumena komora i pritiska punjenja (33). Dodatno, BNP i NT-pro BNP smatraju se nezavisnim prediktorima povišenog end-dijastolnog pritiska leve komore (34). Rezultati meta-analize Savarese-a i saradnika (160) su pokazali da su povećane vrednosti BNP-a statistički značajno povezane sa produženom hospitalizacijom pacijenata sa srčanom insuficijencijom. U rezultatima Santaguida i saradnika (161) pokazano je da su vrednosti BNP i NT-pro BNP nezavisni i značajni prediktori mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Na kraju, treba istaći da iako je značaj CPET pri postavljanju dijagnoze srčane insuficijencije potvrđen u prethodnim istraživanjima, parametri koji se ispituju u okviru navedene analize nisu još uvek standardizovani. Shodno tome, u smernicama Evropskog udruženje kardiologa za dijagnostičku i prognostičku stratifikaciju pacijenata sa srčanom insuficijencijom navodi se da je opravdana upotreba parametara: peak VO_2 , VE/VCO_2 slope, EOV i PETCO_2 (10). U našem istraživanju odlučili smo se za podelu pacijenata sa srčanom insuficijencijom prema diskriminirajućim vrednostima za peak VO_2 (\leq i > 15 ml/kg/min) i VE/VCO_2 slope ($<$ i ≥ 36), kao što je predloženo u prethodnim istraživanjima (121, 122). Međutim, prethodna istraživanja su pokazala da je VE/VCO_2 slope potencijalno bolji prediktor u odnosu na peak VO_2 prilikom procene pacijenata sa srčanom insuficijencijom (126, 162). Osnovno ograničenje peak VO_2 je što dobijene vrednosti zavise od pacijentovog napora i uticaja perifernog metabolizma. S druge strane, pokazano je da na vrednosti VE/VCO_2 slope ne utiče napor pacijenta, tako da pokazuje veću značajnost u proceni stanja pacijenata i pri submaksimalnom naporu. Uzimajući u obzir celokupne rezultate doktorske disertacije važno je naglasiti da u identifikaciji i proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom svakako treba zadržati multiparametarski pristup (163), jer samo sveobuhvatna analiza konvencionalnih i novih ehokardiografskih parametara, parametara kardiopulmonalnog testa, kao i parametara procene humoralnog statusa pacijenata pruža celovit uvid u momentalno stanje, ali i prognozu pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

6 ZAKLJUČCI

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

1. Parametri novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda su superiorniji u diskriminaciji pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju prognostički lošije parametre kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem.
2. Parametri novih 2D i 3D ehokardiografskih metoda značajno korelišu sa parametrima kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.
3. Ispitivani parametri humoralnog statusa imaju značajno više izražene patološke vrednosti u podgrupama pacijenata sa težim oblikom srčane insuficijencije procenjene primenom kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem.

7 LITERATURA

1. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2007-2018.
2. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228-238.
3. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:1-20.
4. Braunwald E. Heart failure: an update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:430-2.
5. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet*. 2017;S0140-6736(17)31071-1.
6. Ostojić M. Srčana insuficijencija. U: *Interna medicina I*. Urednik: Manojlović D. Četvrto izdanje. Zavod za udžbenike: Beograd; 2006.
7. Mirić M. Poremećaji kardiovaskularnog sistema – kongestivan srčana insuficijencija. U: *Patološka fiziologija*. Urednik: Milenković P. Drugo izdanje. Univerzitet u Beogradu: Beograd; 2003.
8. Beleslin B. Poremećaji kardiovaskularnog sistema – srčana slabost. U: *Specijalna patološka fiziologija*. Urednik: Đerić BJ. Prvo izdanje. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva: Beograd; 2003.
9. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-46.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
11. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM et al. Incidence, clinical and etiologic features and outcomes advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *JACC* 1998;33:734-742.
12. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection

fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009;119:3070-7.

13. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*.2004;25:1614–1619.

14. Dunlay SM, Pereira NL, Kushwaha SS. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:662-76.

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

16. Gajić-Stevanović M. Dimitrijević S. Troškovi zdravstvene zaštite u Srbiji prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti za period 2003–2013. godine. Institut za javno zdravlje Srbije “dr Milan Jovanović Batut”; Beograd: 2014.

17. Chahal H, Bluemke DA, Wu CO, et al. Heart failure risk prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Heart*. 2015;101:58-64.

18. Cattadori G, Agostoni P, Corrà U, et al; MECKI score Research Group (appendix). Heart failure and anemia: Effects on prognostic variables. *Eur J Intern Med*. 2017;37:56-63.

19. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21:365-371.

20. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. *Cardiovasc Ther*. 2009;27:187-193.

21. Rea ME, Dunlap ME. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:87-92.

22. Nedeljković S. Patofiziologija i klinika srčane insuficijencije. U: *Kardiologija*. Nedeljković D. D.p. za izdavačko trgovinsku delatnost „Beograd“: Beograd; 2000.

23. Seferović P, Ristić A, Vasiljević Z et al. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije. Republička komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/April/Vodic%20za%20dijagnostku%20i%20lecenje%20srcane%20insuficijencije.pdf>
24. Association NYH, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; 1994.
25. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CS, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol.* 2015;38:621-8.
26. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev.* 2006;11:95-107.
27. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009;13:1-207.
28. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation.* 2011;124:2865-73.
29. Davie AP, Love MP, McMurray JJ. Value of ECGs in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ.* 1996;313:300-1.
30. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824-39.
31. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:729-34.
32. Muders F, Kromer EP, Griesse DP, et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 1997;134:442-9.

33. Johnson PA, Goldman L, Sacks DB, et al. Cardiac troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients seen at the emergency department for acute chest pain. *Am Heart J.* 1999;137:1137-44.
34. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol.* 1998;274:H1684-9.
35. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J; NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350:h910.
36. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract.* 2006;56:327-33.
37. Jurilj R, Božić I. *Ehokardiografija.* Medicinska naklada: Zagreb; 2007.
38. Donovan KD, Colreavy F. *Echocardiography in Intensive Care: The Basics. Part II.* *Crit Care Resusc.* 1999;1:296-310.
39. Wilson DB, Vacek JL. *Echocardiography. Basics for the primary care physician.* *Postgrad Med.* 1990;87:191-3, 196-202.
40. Mohamed AA, Arifi AA, Omran A. The basics of echocardiography. *J Saudi Heart Assoc.* 2010;22:71-6.
41. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002;112:437-45.
42. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:130-9.

43. Donal E, Lund LH, Oger E, et al; KaRen investigators. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:106-13.
44. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2614-62.
45. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:166-75.
46. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4:416-24.
47. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585-94.
48. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2002-12.
49. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
50. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvechio S, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2092-2100.

51. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al; EACPR; AHA. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J.* 2012;33:2917-27.
52. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD; Gruppo di Studio Fisiologia dell'Esercizio, Cardiologia dello Sport e Riabilitazione Cardiovascolare of the Italian Society of Cardiology. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J.* 2007;153:859-67.
53. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31:2715-26.
54. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2733-79.
55. Roma-Rodrigues C, Fernandes AR. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. *Appl Clin Genet.* 2014;7:195-208.
56. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2013;123:19-26.
57. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013;10:1932-63.
58. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:696-710.

59. Cohn JN. Prognostic factors in heart failure: poverty amidst a wealth of variables. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:571-2.
60. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-239.
61. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, et al; EACVI Imaging Task Force. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Feb;16(2):147-53.
62. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:220-7.
63. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233-70.
64. Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients \geq 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 1997;79:216-9.
65. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1948-55.
66. Pozzoli M, Capomolla S, Pinna G, Cobelli F, Tavazzi L. Doppler echocardiography reliably predicts pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure with and without mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:883-93.

67. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1993;72:62-5.
68. De Maria R, Gavazzi A, Caroli A, Ometto R, Biagini A, Camerini F. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC) Group. *Am J Cardiol.* 1992;69:1451-7.
69. Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MS, et al. Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2:403-10.
70. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, Laks H, Walden JA. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 1993;72:672-6.
71. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J.* 2000;21:1387-96.
72. Bellenger NG, Francis JM, Davies CL, Coats AJ, Pennell DJ. Establishment and performance of a magnetic resonance cardiac function clinic. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2000;2:15-22.
73. Møgelvang J, Stokholm KH, Saunamäki K, et al. Assessment of left ventricular volumes by magnetic resonance in comparison with radionuclide angiography, contrast angiography and echocardiography. *Eur Heart J.* 1992;13:1677-83.
74. Bloomgarden DC, Fayad ZA, Ferrari VA, Chin B, Sutton MG, Axel L. Global cardiac function using fast breath-hold MRI: validation of new acquisition and analysis techniques. *Magn Reson Med.* 1997;37:683-92.
75. Dewey M, Müller M, Eddicks S, et al. Evaluation of global and regional left ventricular function with 16-slice computed tomography, biplane cineventriculography,

and two-dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2034-44.

76. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med.* 2015;25:141-51.

77. Badano LP, Boccacini F, Muraru D, et al. Current clinical applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2012;20:1-22.

78. Sapin PM, Schröder KM, Gopal AS, Smith MD, King DL. Three-dimensional echocardiography: limitations of apical biplane imaging for measurement of left ventricular volume. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8:576-84.

79. Chukwu EO, Barasch E, Mihalatos DG. Relative importance of errors in left ventricular quantitation by two-dimensional echocardiography: Insights from three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:990–997.

80. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography.* 2014;31:87-100.

81. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J.* 1997;18:507-13.

82. Malm S, Frigstad S, Sagberg E, Larsson H, Skjaerpe T. Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1030-5.

83. Mizushige K, Furumoto W, Hirao K, Iwado Y, Ohmori K, Matsuo H. Quantitative evaluation of left ventricular regional wall motion using a real-time wall thickness curve system with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1999;84:1204-8.

84. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5:133-48.
85. Lang RM, Mor-Avi V, Sugeng L, Nieman PS, Sahn DJ. Three-dimensional echocardiography: the benefits of the additional dimension. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2053-69.
86. Fast JH. Limits of reproducibility of left ventricular wall thickness and mass by M-mode echocardiography. *Neth J Med.* 1989;34:297-301.
87. Haag UJ, Hess OM, Maier SE, et al. Left ventricular wall thickness measurements by magnetic resonance: a validation study. *Int J Card Imaging.* 1991;7:31-41.
88. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol.* 1981;47:33-9.
89. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23:806-14.
90. Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J.* 2005;149:152-8.
91. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13:301-19.
92. Kocica MJ, Corno AF, Carreras-Costa F, et al. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:S21-40.
93. Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation.* 2009;119:314-29.

94. Badano LP. The clinical benefits of adding a third dimension to assess the left ventricle with echocardiography. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:897431.
95. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:381-96.
96. Esposito R, Sorrentino R, Galderisi M. The use of transthoracic echocardiography for the assessment of left ventricular systolic and diastolic function in patients with suspected or ascertained chronic heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14:37-50.
97. Vujisić-Tešić B, Petrović M, Boričić M, Draganić G, Trifunović D. Trodimenzionana ehokardiografija u relanom vremenu: Značaj treće dimenzije u svakodnevnom kliničkom radu. *Srce i krvni sudovi*, 2012;31:258-62.
98. Perez de Isla L, Vivas D, Zamorano J. Three-dimensional speckle tracking. *Curr Cardio Imag Rep*. 2008;1:25-9.
99. Sorrentino R, Esposito R, Pezzulo E, Galderisi M. Real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography: technical aspects and clinical applications. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2016;7:147-58.
100. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1:154-70.
101. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1313-27.
102. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Torp HG, Skjaerpe T. Strain Rate Imaging by Ultrasound in the Diagnosis of Regional Dysfunction of the Left Ventricle. *Echocardiography*. 1999;16:321-329.
103. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:788-802.

104. Ma C, Chen J, Yang J, et al. Quantitative assessment of left ventricular function by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2014;33:287-95.
105. Tanaka H, Matsumoto K, Hiraishi M, et al. Multidirectional left ventricular performance detected with three-dimensional speckle-tracking strain in patients with chronic right ventricular pacing and preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13:849-56.
106. Wen H, Liang Z, Zhao Y, Yang K. Feasibility of detecting early left ventricular systolic dysfunction using global area strain: a novel index derived from three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:910-6.
107. Tatsumi K, Tanaka H, Matsumoto K, et al. Mechanical left ventricular dyssynchrony in heart failure patients with narrow QRS duration as assessed by three-dimensional speckle area tracking strain. *Am J Cardiol.* 2011;108:867-72.
108. Tanaka H, Hara H, Saba S, Gorcsan J 3rd. Usefulness of three-dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation. *Am J Cardiol.* 2010;105:235-42.
109. Yang Y, Qin SC, Zhang RF, Chen AL. Assessment of the short-term effects of cardiac resynchronization therapy via three-dimensional speckle tracking imaging. *J Chin Clin Med Imaging.* 2012;23:243-47.
110. Duan LK, Li L, Xie MX, et al. Evaluation of left ventricular rotation and twist in patients with chronic heart failure by three-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Chin Clin Med Imaging.* 2011;27:30-4.
111. Qin XJ, Xie MX, Lu Q, et al. Primary study of three-dimensional assessment of left ventricular globe strain in patients with chronic heart failure by ultra sound speckle tracking technology. *Chin J Med Ultrasound (Electronic Ed).* 2010;7:33-36.
112. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus

statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:167-205.

113. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1799-808.

114. Altman M, Bergerot C, Aussoleil A, et al. Assessment of left ventricular systolic function by deformation imaging derived from speckle tracking: a comparison between 2D and 3D echo modalities. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:316-23.

115. Xu TY, Sun JP, Lee AP, et al. Three-dimensional speckle strain echocardiography is more accurate and efficient than 2D strain in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol.* 2014;176:360-6.

116. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4:607-16.

117. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:929-41.

118. Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, et al. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:300-11.

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

120. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:191-225.
121. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982;65:1213-23.
122. 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;83:778-86.
123. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J*. 2000;139:78-84.
124. Parikh MN, Lund LH, Goda A, Mancini D. Usefulness of peak exercise oxygen consumption and the heart failure survival score to predict survival in patients >65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103:998-1002.
125. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation*. 2005;111:2313-8.
126. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004;147:354-60.
127. Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, et al. End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients: association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):242-9.

128. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: a prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest*. 2004;126:942-50.
129. Myers J, Oliveira R, Dewey F, et al. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:211-8.
130. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J*. 2010;160:1004-14.
131. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, Ashley E, West E, Forman DE, Pinkstaff S, Lavie CJ, Guazzi M. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18:79-94.
132. Cornelis J, Taeymans J, Hens W, Beckers P, Vrints C, Vissers D. Prognostic respiratory parameters in heart failure patients with and without exercise oscillatory ventilation - a systematic review and descriptive meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;182:476-86.
133. Corrà U, Giordano A, Bosimini E, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest*. 2002;121:1572-80.
134. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: prevalence and prognostic insights. *Eur Heart J*. 2008;29:2751-9.
135. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:217-24.
136. Zhang KW, French B, May Khan A, et al. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000550.

137. Petersen JW, Nazir TF, Lee L, Garvan CS, Karimi A. Speckle tracking echocardiography-determined measures of global and regional left ventricular function correlate with functional capacity in patients with and without preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11:20.
138. D'Andrea A, Gravino R, Riegler L, et al. Right ventricular ejection fraction and left ventricular dyssynchrony by 3D echo correlate with functional impairment in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2011;17:309-17.
139. Buckberg G, Hoffman JI, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation*. 2008;118:2571-87.
140. Urbano-Moral JA, Patel AR, Maron MS, Arias-Godinez JA, Pandian NG. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: methodological aspects and clinical potential. *Echocardiography*. 2012;29:997-1010.
141. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:185-91.
142. Park JH, Lee JH, Lee SY, Choi JO, Shin MS, Kim MJ, et al. Normal 2-Dimensional Strain Values of the Left Ventricle: A Substudy of the Normal Echocardiographic Measurements in Korean Population Study. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24:285-293.
143. Kleijn SA, Pandian NG, Thomas JD, Perez de Isla L, Kamp O, et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:410-6.
144. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:421-30.
145. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1425.

146. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;94:760-3.
147. Ariyaratnam V, Malinski M, Zieroth S, Harizi R, Morris A, Spodick DH. Risk stratification for recurrent heart failure in patients post-myocardial infarction with electrocardiographic and echocardiographic left atrial abnormality. *Am J Cardiol.* 2008;101:1373-8.
148. Tsai WC, Liu YW, Huang YY, Tsai LM, Lin LJ. Decreased mechanical function of left atrium assessed by speckle tracking and tissue Doppler echocardiography in patients with congestive heart failure. *J Med Ultras.* 2012;20:32-42.
149. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7:6.
150. Damman K, Kalra PR, Hillege H. Pathophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure. *J Ren Care.* 2010; 36 Suppl 1: 18-26.
151. Carubelli V, Metra M, Lombardi C, et al. Renal dysfunction in acute heart failure: epidemiology, mechanisms and assessment. *Heart Fail Rev.* 2012;17:271-82.
152. Metra M, Cotter G, Gheorghiade M, Dei Cas L, Voors AA. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33:2135-42.
153. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Butler J, et al. Epidemiology and importance of renal dysfunction in heart failure patients. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10:411-20.
154. Stanojević D, Apostolović S, Janković-Tomasević R, et al. Prevalence of renal dysfunction and its influence on functional capacity in elderly patients with stable chronic heart failure. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69:840-5.
155. Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, Arslan F, Appelman Y, de Kleijn DP. The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovasc Res.* 2012;94:276-83.

156. Scirica BM, Cannon CP, Sabatine MS, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death. *Clin Chem*. 2009;55:265-73.
157. Tang WH, Shrestha K, Troughton RW, Borowski AG, Klein AL. Integrating plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase for risk prediction in chronic systolic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2011;17:105-9.
158. Liu D, Qi X, Li Q, Jia W, Wei L, Huang A, Liu K, Li Z. Increased complements and high-sensitivity C-reactive protein predict heart failure in acute myocardial infarction. *Biomed Rep*. 2016;5:761-5.
159. Matunović R, Stojanović A, Mijailović Z, Cosić Z. Natriuretic peptides and multimarker approach to risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Med Pregl*. 2006;59:248-52.
160. Savarese G, Musella F, D'Amore C, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2014;2:148-58.
161. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19:453-70.
162. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO₂ slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:463-8.
163. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:618-24.

BIOGRAFIJA

Milena Pavlović - Kleut je rođena 26.10 .1969. godine u Smederevu gde je završila osnovnu i srednju školu. Upisala Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1988. .godine, diplomirala 1994. godine sa odličnim uspehom. Specijalizaciju iz interne medicine završila 2002. godine. Subspecijalizaciju iz kardiologije završila 2010. godine.

Magistarski rad iz oblasti kardiologije odbranila 2010. godine pod naslovom “Odnos oksidativnog stresa , funkcije leve komore i kardiopulmonalnog kapaciteta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom nakon prvog infarkta miokarda.”

Vise od 20 godina radnog iskustva, aktuelno zaposlena na na odeljenju kardiologije, odsek funkcionalne dijagnostike , KBC “Dr.Dragiša Mišović-Dedinje “.

Učestvovala u objavljivanju i prezentovanju više radova na nacionalnim i internacionalnim naučnim skupovima iz oblasti hipertenzije, oksidativnog stresa i srčane insuficijencije

Udata, ima dvoje dece.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Милена Павловић-Клеут _____

број индекса _____

Изјављујем

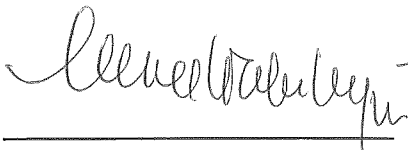
да је докторска дисертација под насловом:

„Могућност нових 2Д и 3Д ехокардиографских техника у иденитифкацији ниског функционалног капацитета болесника са срчаном инсуфицијенцијом“

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, _____



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Милена Павловић-Клеут

Број индекса _____

Студијски програм Докторске академске студије

Наслов рада Могућност нових 2Д и 3Д ехокардиографских техника у
идентификацији ниског функционалног капацитета болесника са срчаном
инсуфицијенцијом

Ментор Проф. др Вера Ћелић

Потписани/а Милена Павловић-Клеут

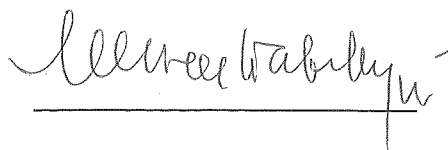
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, _____



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Могућност нових 2Д и 3Д ехокардиографских техника у идентификацији ниског функционалног капацитета болесника са срчаном инсуфицијенцијом“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

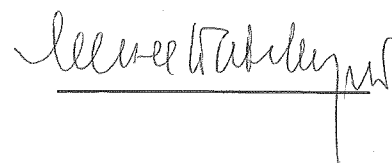
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, _____



1. Ауторство - Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.