

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**FARMACEUTSKI FAKULTET**



**Tea M. Đorđević**

**EVALUACIJA DINAMIKE I PROGNOŠTIČKE  
VREDNOSTI N-TERMINALNOG-PRO-B TIP  
NATRIURETSKOG PEPTIDA TOKOM  
NAPORA I OPORAVKA KOD ISHEMIJOM  
IZAZVANE SRČANE SLABOSTI**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2023.**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF PHARMACY**



**Tea M. Đorđević**

**EVALUATION OF DYNAMICS AND  
PROGNOSTIC VALUE OF N-TERMINAL-  
PRO-B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE  
DURING EXERCISE AND RECOVERY IN  
PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART  
FAILURE**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2023.**

Doktorska disertacija je urađena na Katedri za fiziologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

MENTOR

---

Dr Dejana Popović, vanredni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

ČLANOVI KOMISIJE

1. \_\_\_\_\_

Dr Vesna Pešić, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

2. \_\_\_\_\_

Dr Arsen Ristić, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

3. \_\_\_\_\_

Dr Marija Macura, redovni profesor  
Univerzitet u Beogradu – Fakultet sporta i fizičke kulture

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

## **Zahvalnica**

*Neizmerno se zahvaljujem svojoj mentorki profesorki Dejani Popović, na stručnoj podršci i neumornoj motivaciji, koju mi je pružala tokom izrade doktorske disertacije, kao i na pruženoj pomoći kad god mi je bila potrebna, i bez koje sve ovo ne bi bilo moguće. Malo je reči kojima ih opisala koliko sam Vam zahvalna na svemu. Hvala Vam na ukazanom poverenju, pruženom znanju i stručnim savetima, i na svemu što ste me naučili tokom ovih godina. I najveće hvala na strpljenju i razumevanju, i bezrezervnoj podršci u svakom trenutku! Hvala Vam što ste moj mentor u svakom smislu te reči.*

*Zahvaljujem se svim članovima komisije na pomoći pri istraživanjima i izradi doktorske disertacije, koji su svojim korisnim savetima, komentarima i sugestijama značajno doprineli poboljšanju konačne verzije ove doktorske disertacije. Takođe, veliku zahvalnost dugujem i svojim koleginicama i kolegama, posebno prijateljici Dejani Vidojević, na nesebičnom trudu, sjajnim idejama i iskustvu koje nikada nisu štedeli te su time značajno doprinele ovom istraživanju.*

*Takođe se zahvaljujem kolegama i koleginicama iz Kliničkog centra Srbije, bez čije pomoći ostvarenje ovog rada ne bi bilo moguće.*

*Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici – suprugu, roditeljima i bratu, koji su me pratili na ovom putu i imali razumevanja i strpljenja za sve što on sa sobom nosi. Hvala vam neizmerno što verujete u mene i kad ostali sumnjaju i hvala vam na bezgraničnoj ljubavi, vi ste me doveli tu gde jesam. Takođe, veliko hvala i mojoj kumi Tamari Stanojev, koja je doprinela ovom radu i više nego što misli. I na kraju, najveće hvala mom sinu, koji je moja najveća podrška, ovo je posvećeno tebi!*

## SAŽETAK

Uvod: Ishemijska bolest srca izaziva srčanu slabost (HF) i predstavlja jedan od značajnih uzroka visokog sveukupnog morbiditeta i mortaliteta, uprkos napretku u dijagnozi i lečenju. Povišena vrednost N-terminalnog-pro-B-tip natriuretskog peptida (NT-pro-BNP) u miru je prepoznata kao značajni pokazatelj kompromitovanog minutnog volumena (MV) srca i dijagnoze srčane slabosti sa smanjenom ejeckionom frakcijom leve komore srca (LVEF) (HF<sub>r</sub>EF), a predstavlja i prognostički marker ove bolesti. Značaj ovog parametra je još uvek nedovoljno ispitan kod pacijenata sa srčanom slabošću sa očuvanom (HF<sub>p</sub>EF) i srednje očuvanom LVEF (HF<sub>mr</sub>EF). Kako je nedovoljno povećanje MV tokom napora zajedničko za sve fenotipove HF, cilj je bio da se evaluiira dinamika i prognostički značaj plazma nivoa NT-pro-BNP tokom napora, kao i oporavka od napora, kod bolesnika sa ishemijskom HF<sub>r</sub>EF i HF<sub>mr</sub>EF/HF<sub>p</sub>EF.

Materijal i metode: Ukupno 213 pacijenata (123 pacijenta sa ishemijskom HF<sub>r</sub>EF i 90 pacijenata sa ishemijskom HF<sub>mr</sub>EF/HF<sub>p</sub>EF) je bilo uključeno u studijsku kohortu. Pacijenti koji su bili uključeni su bili podvrgnuti 2-D i dopler ehokardiografiji, u cilju procene sistolnog pritiska plućne arterije (PASP) u miru i amplitude sistolne pokretljivosti anulusa trikuspidne valvule (TAPSE), kao i kardiopulmonalnom testu opterećenja (CPET) sa uzorkovanjem krvi u tri vremenske odrednice: 1) u miru, 2) u piku napora, i 3) nakon prvog minuta oporavka nakon napora, a iz njih su bile merene vrednosti plazma nivoa NT-pro-BNP. Pacijenti su bili praćeni nakon momenta uzorkovanja krvi u cilju procene otkrivanja ozbiljnih srčanih neželjenih događaja, kao što su smrt kao posledica srčanih uzroka i transplantacija srca, odnosno ugradnja mehaničke pumpe za pomoć levoj komori (LVAD).

Rezultati: TAPSE/PASP je bio veći kod pacijenata sa HF<sub>mr</sub>EF/HF<sub>p</sub>EF u odnosu na one sa HF<sub>r</sub>EF. Srčana frekvencija (HR) u mirovanju i maksimalnom opterećenju se nije razlikovala među bolesnicima sa HF. Pacijenti sa HF<sub>r</sub>EF su imali lošiji CPET odgovor, uključujući nižu rezervu HR u 1. minutu oporavka, toleranciju napora (pik  $\text{VO}_2$ ) i parcijalni pritisak  $\text{CO}_2$  na kraju izdisaja; ventilatorna efikasnost je bila lošija i češća pojava oscilatorne ventilacije. Pacijenti sa HF<sub>r</sub>EF su imali više plazma nivoa NT-pro-BNP u miru, piku napora i oporavku od napora, u odnosu na HF<sub>mr</sub>EF/HF<sub>p</sub>EF ( $p < 0.001$ ), dok je porast tokom napora ( $\Delta\text{NT-pro-BNP}$  pik/mir) i pad nivoa ovog hormona u oporavku od napora ( $\Delta\text{NT-pro-BNP}$  oporavak/pik) bio sličan. Pacijenti sa zaravnjenom  $\text{VO}_2/\text{HR}$  krivom tokom CPET, koja je pokazatelj porasta udarnog volumena, su imali više nivoa NT-pro-BNP u plazmi u miru, piku napora i oporavku od napora, kao i veći porast plazma nivoa ovog hormona tokom napora. Tokom perioda praćenja ( $22.4 \pm 20.3$  meseca) 34 pacijenta su umrli, izvršene su 2 srčane transplantacije, 3 LVAD implantacije. ROC analiza je pokazala snažnu prediktivnu vrednost  $\Delta\text{NT-pro-BNP}$  pik/mir i NT-pro-BNP oporavak za nastanak kardiovaskularnih događaja (površina ispod ROC 0.82, 0.86; SE=0.04, 0.03;  $p < 0.001$ , respektivno). Optimalna vrednost praga  $\Delta\text{NT-pro-BNP}$  pik/mir i NT-pro-BNP u oporavku za identifikaciju pacijenata sa rizikom za pojavu neželjenih srčanih događaja je bila  $\geq 108$  pg/ml i  $\geq 1115$  pg/ml, respektivno, kod svih fenotipova HF. Pokazano da je NT-pro-BNP  $\geq 1115$  pg/ml tokom oporavka od napora bolji prediktor nastanka neželjenih srčanih događaja nego već

dokazani pokazatelj loše prognoze TAPSE/PASP <0.36 mm/mmHg. Štaviše, udruženo prisutne vrednosti NT-pro-BNP oporavak  $\geq 1115$  pg/ml i TAPSE/PASP <0.36 mm/mmHg su pokazatelj najlošije prognoze kod svih tipova srčane slabosti zajedno.

Zaključak: Promena vrednosti NT-pro-BNP tokom napora i plazma nivo NT-pro-BNP u oporavku od napora predstavljaju nove snažne prediktore neželjenih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa ishemijskom HF bez obzira na vrednost LVEF.

Ključne reči: N-terminalni-pro-B-tip natriuretički peptid, srčana insuficijencija sa smanjenom, srednje-očuvanom i očuvanom ejakcionom frakcijom, prognoza, kardiopulmonalni test

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Farmakologija

## ABSTRACT

Background: Ischemic heart disease leading heart failure (HF) portends a high overall morbidity and mortality despite considerable improvements in diagnosis and treatment. A higher N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) values at rest is a significant indicator of compromised cardiac output and a HF diagnosis, most likely secondary to reduced ejection fraction (HFrEF), as well as prognostic marker, however its value in patient with HF of mid-ranged/preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) (HFmrEF/HFpEF) is not well established. As an insufficient increase in cardiac output during exertion is common in all HF phenotypes, we examined the value of NT-pro-BNP during exercise testing as a risk stratification index for ischemic HF secondary to either reduced (HFrEF) or mid-ranged/preserved LVEF (HFmrEF/HFpEF). We also examined the prognostic value of NT-pro-BNP during recovery from exercise in patients with ischemic HF of any LVEF.

Materials and Methods: In total, 213 patients with ischemic HF (123 HFrEF and 90 HFmrEF/HFpEF) were included in study cohort. Patients who were included underwent Doppler echocardiography which was used to estimate resting pulmonary artery systolic pressure (PASP) and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), as well as cardiopulmonary test (CPET) with three blood sampling: 1) at rest, 2) at peak exercise, and 3) after first minute of recovery in order to measure NT-pro-BNP levels. Follow-up of all patients was performed in order of detecting any cardiac adverse events, such as death due to cardiac reasons, heart transplantation and left ventricular assist device (LVAD).

Results: TAPSE/PASP was lower in patients with HFmrEF/HFpEF than in HFrEF. Heart rate (HR) at rest and peak did not differentiate significantly between patients with HF, while the ones with HFrEF had worse CPET response, including lower values of HR reserve during first minute of recovery, exercise tolerance (peak  $\text{VO}_2$ ) and end-tidal partial pressure  $\text{CO}_2$ . Ventilatory efficacy was lower and more frequent oscillatory breathing. Patients with HFrEF had higher plasma levels of NT-pro-BNP at rest, peak exercise and recovery than those with HFmrEF/HFpEF ( $p < 0.001$ ), whereas the increase of this hormone during exercise and decrease during recovery ( $\Delta\text{NT-pro-BNP peak/rest}$  and  $\Delta\text{NT-pro-BNP recovery/peak}$ ) were similar. Patients with flattening of  $\text{VO}_2$  trajectory showed higher levels of NT-pro-BNP at rest, peak and recovery, as well as higher increase of it during exercise. During the tracking period ( $22.4 \pm 20.3$  mo), 34 patients died, 2 underwent cardiac transplantation, and 3 LVAD implantation. ROC analysis demonstrated strong predictive value of  $\Delta\text{NT-pro-BNP peak/rest}$  and NT-pro-BNP in recovery for adverse cardiac events (surface under the ROC 0.82, 0.86; SE=0.04, 0.03;  $p < 0.001$ , respectively). Optimal value of  $\Delta\text{NT-pro-BNP peak/rest}$  and NT-pro-BNP in recovery for identification of patients with increased risk of cardiac adverse events was  $\geq 108$  pg/ml and  $\geq 1115$  pg/ml, respectively, in all HF phenotypes. It is also shown that NT-pro-BNP  $\geq 1115$  pg/ml during recovery is better predictor of cardiac adverse events than already proved marker of bad prognosis TAPSE/PASP  $< 0.36$  mm/mmHg. Moreover, both values together, NT-pro-BNP  $\geq 1115$

pg/ml during recovery and TAPSE/PASP <0.36 mm/mmHg are predictors of the worse prognosis in all phenotypes of HF.

Conclusions: The change of NT-pro-BNP during effort and plasma NT-pro-BNP level in recovery after effort are new and strong predictors of adverse events in ischemic HF of any EF.

Key words: N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide; heart failure of reduced, mid-ranged and preserved ejection fraction; prognosis, cardiopulmonary exercise test

Scientific field: Pharmacy

Specific scientific field: Pharmacology



## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1.0 Uvod.....  | 1  |
| 1.1 B-tip natriuretski peptid .....  | 1  |
| 1.2 Ishemijska bolest srca i srčana slabost .....  | 2  |
| 1.3 Ehokardiografija u ishemijskoj srčanoj slabosti.....   | 5  |
| 1.3.1 Dijagnostička i prognostička uloga ehokardiografije ishemijskoj srčanoj slabosti.....  | 5  |
| 1.3.2 Uloga procene kuplunga desne komore srca i plućne arterije u ishemijskoj srčanoj slabosti.....                               | 6  |
| 1.4 Kardipulmonalni test opterećenja u ishemijskoj srčanoj slabosti .....  | 6  |
| 1.4.1 Značaj kardipulmonalnog testa opterećenja u ishemijskoj bolesti i srčanoj slabosti ....                                      | 6  |
| 1.4.2 Značaj krive kiseoničnog pulsa i potrošnje kiseonika tokom kardipulmonalnog testa u ishemijskoj srčanoj slabosti.....        | 11 |
| 1.4.3 Kardipulmonalni test opterećenja u ishemijskoj bolesti i srčanoj slabosti – faza oporavka .....                              | 12 |
| 1.5 B-tip natriuretski peptid i srčana funkcija .....  | 13 |
| 1.5.1 Plazma nivoi B-tip natriuretskog peptida u proceni srčane funkcije.....  | 13 |
| 1.5.2 Prognostički značaj B-tip natriuretskog peptida kod srčanog popuštanja.....  | 15 |
| 1.5.3 Potencijalni značaj merenja B-tip natriuretskog peptida u naporu kod bolesnika sa ishemijskom srčanom insuficijencijom ..... | 16 |
| 1.6 Predmet izučavanja doktorske disertacije .....   | 17 |
| 2.0 Cilj.....  | 18 |
| 3.0 Metodologija naučnog istraživanja .....  | 19 |
| 3.1 Protokol kliničke studije.....   | 19 |
| 3.2 Metode.....  | 20 |
| 3.2.1 Studijska kohorta .....  | 20 |
| 3.2.2 Izvođenje ehokardiografije srca .....  | 21 |
| 3.2.3 Procedure kardipulmonalnog testa .....   | 23 |
| 3.2.3.1 Izvođenje kardipulmonalnog testa opterećenja.....  | 23 |
| 3.2.3.2 Parametri kardipulmonalnog testa opterećenja .....   | 25 |
| 3.2.3.3 Izvođenje šestominutnog testa hodom .....  | 27 |
| 3.2.4 Procedura uzorkovanja krvi i biohemijskih analiza .....  | 27 |
| 3.2.4.1 Princip testiranja .....   | 27 |
| 3.2.4.2 Reagensi – radni rastvori .....  | 28 |
| 3.2.4.3 Sakupljanje i priprema uzorka .....  | 29 |
| 3.2.4.4 Dobijanje rezultata .....  | 30 |

|   |    |
|---|----|
| 3.2.5 Statistička analiza podataka.....   | 33 |
| 3.2.6 Praćenje pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja.....  | 34 |
| 4.0 Rezultati .....   | 35 |
| 4.1 Klinički, ehokardiografski i CPET parametri kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću i redukovanom odnosno, srednje-očuvanom i očuvanom e젝cionom frakcijom leve komore srca .....   | 35 |
| 4.2 Klinički, ehokardiografski i CPET parametri kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću sa i bez zaravnjenja trajektorije potrošnje kiseonika tokom CPET .....   | 38 |
| 4.3 Praćenje zdravstvenih ishoda pacijenata .....   | 47 |
| 4.4 Procena prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP .....  | 47 |
| 4.4.1 Cox analiza za procenu prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP .....   | 47 |
| 4.4.2 ROC analiza za procenu prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP .....   | 49 |
| 4.4.3 Kaplan-Meier analiza za procenu prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP.....   | 52 |
| 4.4.4 Kaplan-Meier analiza za procenu prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP u odnosu na pojavu zaravnjenja trajektorije potrošnje kiseonika .....  | 56 |
| 4.4.5 Kaplan-Meier analiza za procenu prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP u odnosu na ehokardiografski parametar TAPSE/PASP .....  | 58 |
| 5.0 Diskusija .....   | 60 |
| 5.1. Rezime dobijenih rezultata u odnosu na postavljene ciljeve .....   | 60 |
| 5.1.1. Evaluacija vrednosti u miru i dinamika NT-pro-BNP tokom napora i oporavka nakon napora kod bolesnika sa ishemijskom slabošću srca, i podgrupama ovih bolesnika sa redukovanom, srednje očuvanom i očuvanom LVEF .....  | 60 |
| 5.1.2. Evaluacija prognostičkog značaja NT-pro-BNP merenog tokom napora i oporavka nakon napora kod bolesnika sa ishemijskom slabošću srca, i podgrupama ovih bolesnika sa redukovanom, srednje očuvanom i očuvanom LVEF .....  | 60 |
| 5.1.3. Evaluacija prognostičkog značaja NT-pro-BNP merenog tokom napora i oporavka nakon napora u odnosu na pojavu zaravnjenja trajektorije VO <sub>2</sub> i odnos TAPSE/PASP kod bolesnika sa ishemijskom slabošću srca, i podgrupama ovih bolesnika sa redukovanom, srednje očuvanom i očuvanom LVEF ..... | 60 |
| 5.2. Sličnosti i razlike ishemijske srčane slabosti različitih LVEF .....   | 61 |
| 5.3. B-tip natriuretski peptid – fiziološke uloge i dinamika kod bolesnika sa različitim fenotipovima ishemijske srčane slabosti .....  | 67 |
| 5.4 Prognostička vrednost CPET varijabli .....  | 71 |
| 5.5 Prognostička vrednost plazma nivoa NT-pro-BNP u odnosu na CPET parametre / zaravnjenje VO <sub>2</sub> trajektorije .....   | 74 |
| 5.5.1 Prognostička vrednost nivoa NT-pro-BNP u piku napora .....  | 74 |
| 5.5.2 Prognostička vrednost nivoa NT-pro-BNP u fazi oporavka nakon napora.....  | 75 |
| 5.5.3 Prognostička vrednost NT-pro-BNP i količnika TAPSE/PASP .....   | 77 |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 5.6 Kliničke implikacije ..... | 79 |
| 5.7 Ograničenja .....          | 79 |
| 6.0 Zaključak.....             | 81 |
| 7.0 Literatura.....            | 82 |
| 8.0 Prilozi.....               | 99 |
| 8.1 Prilog 1 – Skraćenice..... | 99 |

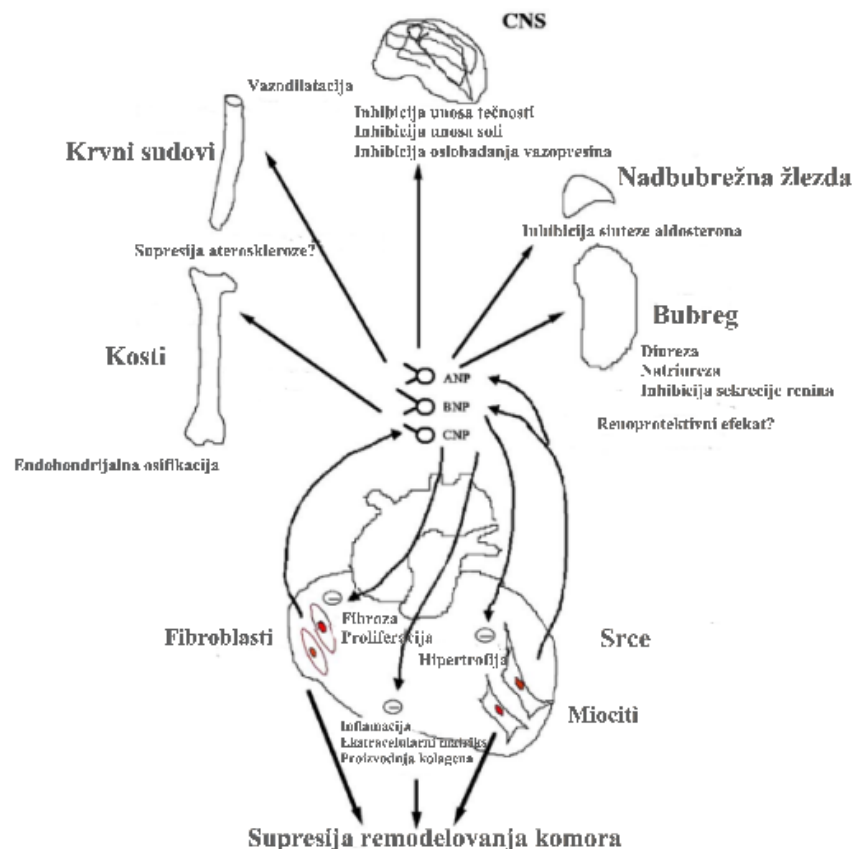
# 1. UVOD

## 1.1 B-tip natriuretski peptid

Natriuretski peptid B-tip (BNP) ili moždani natriuretski peptid je primarno izolovan iz moždanih ekstrakta svinja, ali je nakon toga ustanovljeno da se njegova sekrecija i sinteza odvija u srčanom mišiću, pa je tako definisan kao srčani natriuretski hormon, koji zajedno sa atrijalnim natriuretskim hormonom predstavlja natriuretski sistem srca. Pretpostavka da srce može imati endokrinu funkciju je potvrđena pre više desetina godina. U inicijalnim radovima je pokazana veza produkcije srčanih natriuretskih hormona i dilatacije srca. (Henry, Gauer, Reeves, 1956) Dalje, uz pomoć elektronskog mikroskopa pokazano je prisustvo intracelularnih granula u miocitima, sličnih onim u endokrinim ćelijama, što ide u prilog tvrdnji da je srce endokrini organ. (Kisch, 1956) Definitivnu potvrdu dali su De Bold i saradnici u njihovom eksperimentu izvedenom 1981. godine (De Bold, Borenstein, Veress, i sar., 1981) Oni su ubrizgali injekcije ekstrakata iz atrijalnih miocita u pacove, nakon čega je došlo do izražene natriureze i diureze. Flynn je sa saradnicima kasnije pokazao da je aktivni faktor koji dovodi do natriureze i diureze terminalni atrijalni natriuretski faktor (ANF), kasnije nazvan atrijalni natriuretski peptid (ANP), peptid od 28 aminokiselina organizovanih u prstenastu strukturu sa disulfidnim mostom. (Flynn, De Bold, De Bold, 1983) Ovo otkriće je promenilo dotadašnje stavove da je srce prosta mehanička pumpa, i uspostavilo sasvim novi pristup, a to je da srce ima endokrinu ulogu i da svojom funkcijom utiče na homeostatske procese. Natriuretski peptidi su postali zapaženi faktori koji doprinose kontroli hemodinamskih kardiovaskularnih procesa, primarnog remodelovanja srčanih komora, kao i balansa nivoa vode i natrijuma u organizmu. Danas se zna da je glavni stimulus za sintezu i sekreciju ovih peptida istezanje miocita, ali i drugi neurohormoni mogu dovesti do stimulacije produkcije BNP u srcu. (Tsuruda, Boerrigter, Huntley i sar., 2002) Dodatno, postoje studije koje pokazuje da nisu miociti isključivo zaslužni za produkciju natriuretskih hormona, već da i drugi tipovi srčanih ćelija, kao na primer srčani fibroblasti, takođe mogu proizvoditi BNP. (Tsuruda, Boerrigter, Huntley i sar., 2002.)

Familija natriuretskih peptida sastoji se iz tri biološki aktivna peptida: ANP, BNP i C-tip natriuretski peptid (CNP). Oni su strukturno slični, ali genetski različiti peptidi. Od tri natriuretska peptida, ANP i BNP se sekretuju u srcu, smatraju se srčanim hormonima, i tako i ponašaju, dok je CNP ispoljen u različitim delovima centralnog nervnog sistema i perifernim tkivima. (Nakagawa, Nishikimi, Kuwahara, 2019) Njihova mesta sekrecije, način delovanja, kao i posledice njihove aktivnosti su prikazane na **Slici 1**. Osim što imaju periferno delovanje, oni deluju i na organ u kojem su nastali. Kontroverza da li hormoni koji se sekretuju u srcu imaju i ciljno mesto delovanja u srčanim ćelijama, je dugo trajala, na kraju, pokazano je da je jedan od njihovih efekata supresija remodelovanja srčanog mišića. Dakle, ovi hormoni deluju na srce i periferne organe, kao što su bubrezi, centralni nervni sistem, koštani sistem, krvni sudovi, nadbubrežne žlezde itd.

Kao što je već pomenuto, danas je poznato da srce sekretuje dva natriuretska peptida sa homologom strukturom, ANP i BNP. Sva tri natriuretska peptida, ANP, BNP i CNP dovode do diureze, natriureze, vazodilatacije, inhibicije sinteze aldosterona i sekrecije renina, te tako imaju važnu ulogu u kontroli srčanog pritiska i volumena krvi.



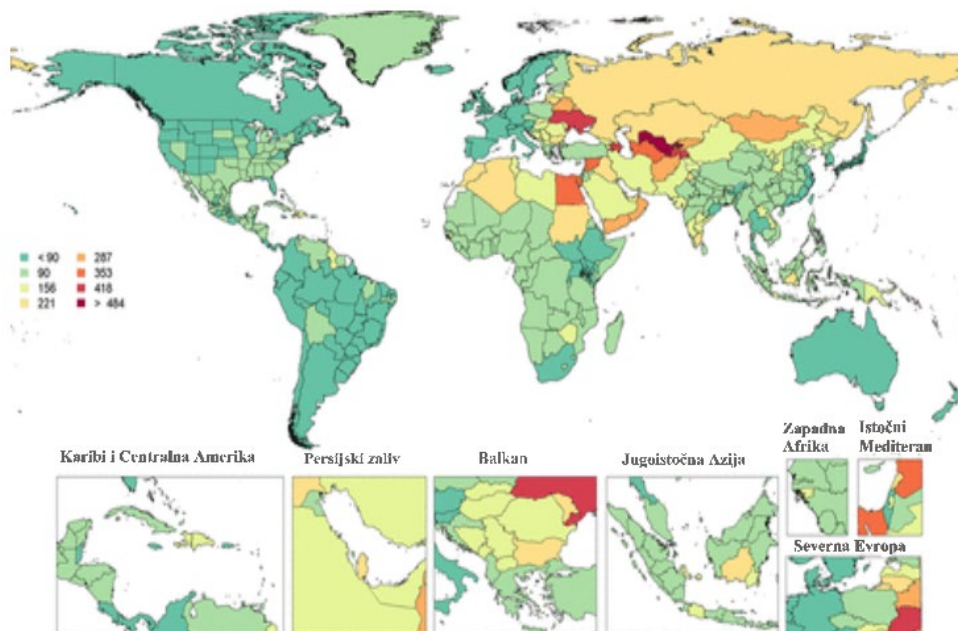
Adaptirano prema: T. Nishikimi et al. *Cardiovascular Research*. 2006; 69:318 – 328.

Slika 1. Šematski prikaz aktivnosti i mehanizma delovanja natriuretskih peptida (ANP, BNP i CNP) kao kardioprotektiva

## 1.2 Ishemijska bolest srca i srčana slabost

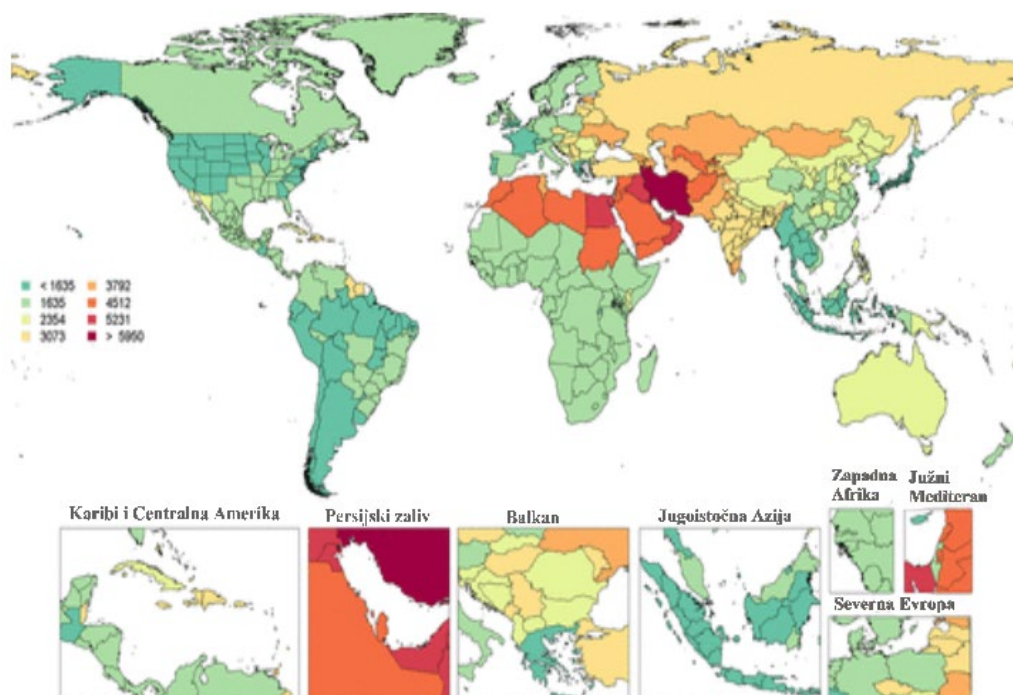
Bolesti srca i krvnih sudova su već decenijama unazad vodeći uzrok obolevanja, radne nesposobnosti, izostajanja sa posla i prevremene smrtnosti (pre 65. godine) u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju. (Mackay, Mensah, 2004) Kardiovaskularne bolesti predstavljaju veliku i heterogenu grupu oboljenja, a ishemijska bolest srca je najčešća iz ove grupe. Kao najteži oblik ishemijske bolesti srca, akutni koronarni sindrom (AKS) je jedan od najčešćih uzroka hitnog prijema i iznenadne smrti u razvijenim delovima sveta, a poslednjih decenija i u zemljama u razvoju (Bertrand, Simoons, Fox i sar., 2002; Hadsai, Behar, Wallentin i sar., 2002) Još uvek nije u potpunosti razjašnjena etiopatogeneza ishemijske bolesti srca, pa se govori o faktorima rizika koji predisponiraju određene osobe/populaciju da obole od te bolesti sa većom učestalošću. Neki od glavnih faktora za povećan rizik od nastanka ishemijske bolesti srca su pušenje duvana, povišen krvni pritisak, povećani serumski (ukupni i LDL) holesterol, nizak HDL holesterol, dijabetes melitus, starije životno doba (muškarci starosti > 55 godina i žene posle menopauze i starosti > 65 god). (Mickovski, Jakovljević, Lapčević, 2011)

Američko udruženje kardiologa (AHA), zajedno sa Nacionalnim institutom zdravlja (NHI), svake godine objavljuje najnovije podatke vezane za bolesti srca, moždani udar i kardiovaskularne faktore rizika koji doprinose kardiovaskularnim oboljenjima, uključujući faktore ponašanja, kao što su pušenje, fizička aktivnost, ishrana i telesna težina, i zdravstvene faktore, kao što su nivo holesterola, nivo glukoze, arterijski pritisak itd. U najnovijem izveštaju iz 2021. godine, pokazane su globalna stopa mortaliteta (**Slika 2**) i globalna prevalenca za ishemijsku bolest srca (**Slika 3**), što ide u prilog tvrdnjama da su kardiovaskularne bolesti visoko pozicionirane kada je reč o uzrocima prevremene smrtnosti, radne nesposobnosti i narušavanja kvaliteta života.



*Adaptirano prema: Salim S. Virani. Circulation. Heart Disease and Stroke Statistics. 2021. 143(8): e254-e743.*

*Slika 2. Globalna stopa mortaliteta od ishemijske bolesti srca na 100 000, za oba pola, usklađena sa godinama starosti iz 2019. Izvor podataka: Global Burden of Disease Study 2019, Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington. Detaljni rezultati su dostupni na internet stranici Global Burden of Disease Study.*



Adaptirano prema: Salim S. Virani. *Circulation. Heart Disease and Stroke Statistics*. 2021. 143(8): e254-e743.

Slika 3. Globalna prevalencija ishemijske bolesti srca na 100 000, za oba pola, usklađena sa godinama starosti iz 2019. Izvor podataka: *Global Burden of Disease Study 2019*, Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington. Detaljni rezultati su dostupni na internet stranici *Global Burden of Disease Study*.

Ishemijska bolest srca u visokom procentu dovodi do srčane slabosti, tj insuficijencije, što je jedno od najbrže napredujućih kardiovaskularnih oboljenja. Srčana slabost može biti klasifikovana u tri tipa na osnovu procenta ejeckione frakcije leve komore srca (LVEF): srčana slabost sa smanjenom LVEF (HFrEF), srčana slabost sa srednje očuvanom LVEF (HFmrEF) i srčana slabost sa očuvanom LVEF (HFpEF). HFmrEF može progredirati i u HFrEF, ili se poboljšati u HFpEF. HFrEF i HFpEF pokazuju različit razvoj i progresiju bolesti, kao i različite promene na molekularnom i ćelijskom nivou, iako su im faktori rizika slični. HFrEF je prevashodno bolest miokardnih ćelija, a HFpEF posledica endotelne disfunkcije i različitih inflamatornih procesa. (Paulus i Tschöpe, 2013) Patofiziologija HFmrEF još uvek nije potpuno objašnjena, pa je neophodno razjasniti da li je ona sličnija HFrEF ili HFpEF. Prisustvo ishemijske bolesti srca je uzrok povećanog sveukupnog morbiditeta i mortaliteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom. (Madonna, Van Laake, Davidson i sar., 2017)R

Rana dijagnoza, fenotipizacija i stratifikacija rizika srčane slabosti kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca važni su za optimizaciju strategije lečenja. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021) Generalno govoreći, ehokardiografska procena u kombinaciji sa analizom simptoma i vrednostima NT-pro-BNP omogućava jasnu dijagnozu HFrEF, dok kod većine pacijenata sa HFmrEF i HFpEF nijedna od ovih metoda nije dovoljna sama za sebe. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021; Shah, 2018) Trebalo bi proučiti još dodatnih

markera koji bi pomogli u dijagnozi, stratifikaciji rizika i praćenju efekata terapije pacijenata obolelih od HFpEF i HFmrEF. Takođe, nema adekvatnih studija koje bi definisale dijagnostičke i prognostičke kriterijume konkretno za bolesnike sa ishemijskom srčanom slabošću, te su u tom smislu potrebna dodatna istraživanja.

## 1.3 Ehokardiografija u ishemijskoj srčanoj slabosti

### 1.3.1 Dijagnostička i prognostička uloga ehokardiografije ishemijskoj srčanoj slabosti

Dvodimenzionalna (2-D) ehokardiografija se koristi za identifikovanje lezija na srcu i velikim krvnim sudovima, kao i da se proceni srčana funkcija. M-mod ehokardiografije se koristi za merenje dimenzija srčanih zidova i šupljina. Veliki broj srčanih poremećaja može biti identifikovan i procenjen ehokardiografijom, uključujući srčane malformacije, oboljenja srčanih zalistaka, kardiomiopatije, bakterijski endokarditis, perikardijalnu efuziju i kongestivnu srčanu bolest. (Bonagura i Blissitt, 1995) Napredak ehokardiografije je značajan i pokazao se korisnim i u dijagnozi i praćenju srčane slabosti. (Nakatani, 2006) Ukoliko se kombinuje sa detaljnim kliničkim pregledom i podacima, anamnezom, elektrokardiografijom i testom fizičkim opterećenjem, ehokardiografija ima snažnu dijagnostičku i prognostičku moć. Ehokardiografija je trenutno glavna *imaging* tehnika za identifikovanje prelaska u uznapredovalo stanje bolesti i vodič donošenje odluka o terapiji srčane slabosti. (Melillo, Masarone, Oh i sar., 2021) Napredak u tehnologiji omogućava dobijanje novih informacija o strukturi i funkciji srca, što zajedno sa hemodinamskim parametrima ili drugim naprednim *imaging* tehnikama omogućava precizniju orijentaciju u kliničkim uslovima. Prema aktuelnim preporukama, pacijente sa dijagnozom srčane slabosti je potrebno ehokardiografski pratiti. Prva kontrola se planira nakon 3-6 meseci od postizanja optimuma terapije radi procene kliničkog statusa. Druga kontrola se izvodi nakon 12-24 meseca, u cilju analiziranja odgovora funkcije leve i desne komore srca i njihovih dimenzija na propisanu farmakološku i nefarmakološku terapiju. Dakle, izvodi se serija kontrolnih ehokardiografskih pregleda, ali ponekad tok bolesti diktira učestalost pregleda, pa recimo dodatne preglede izvodimo ako je došlo do pogoršanja leve i/ili desne ventrikularne funkcije ili pojave novih simptoma. (Di Lenarda, Sabbadini, Pinamonti i sar., 2000)

Do sada korišćeni dijagnostički i prognostički ehokardiografski parametri u menadžmentu ishemijske srčane slabosti podrazumevali su klasične parametre sistolne i dijastolne funkcije leve komore srca. Najviše su se pratile vrednosti LVEF i udarnog volumena leve komore, indeksi mišićne funkcije poput Tei indexa, morfološke promene srčanih komora i pretkomora i šupljih vena, kao i indeksi punjenja leve komore. (53. La Canna G i Scarfo' I, 2022)



### **1.3.2 Uloga procene kuplunga desne komore srca i plućne arterije u ishemijskoj srčanoj slabosti**

Nedavno, otkriven je snažni ehokardiografski dijagnostički i prognostički parametar u srčanoj slabosti, i to kod svih njenih fenotipova, a to je parametar procene kuplunga desne komore (RV) i plućne arterije. Radi se o odnosu ehokardiografski merene trikuspidne anularne sistolne ekskurzije (TAPSE) i sistolnog pritiska u plućnoj arteriji (PASP). (Bandera, Generati, Pellegrino i sar., 2014) Moć ovog parametra pokazuje da uloga RV, a posledično i desne pretkomore ne može biti zanemarena. Njihova uzurpiranost utiče i na sekreciju NT-pro-BNP, jer povećan plućni arterijski pritisak povećava sekreciju NT-pro-BNP zbog istezanja desne pretkomore. Najnovije preporuke za menadžment srčane insuficijencije (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021) i plućne hipertenzije (Humbert, Kovacs, Hoeper i sar., 2022) ovaj parametar smatraju nezaobilaznim u proceni težine bolesti i prognoze ovih bolesnika., a za graničnu vrednost uzeta je vrednost 0.36 mm/mmHg.

Novije studije pokazuju da je kod ishemijske srčane slabosti nizak TAPSE/PASP povezan sa disfunkcijom i dilatacijom desne i leve komore, kao i višim nivoima NT-proBNP, što je još važnije povećanim mortalitetom. Tačnije, ovaj parametar snažan je nezavisni prediktor povećanog mortaliteta kod bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću. (Keranov, Haen, Vietheer i sar., 2021)

## **1.4 Kardiopulmonalni test opterećenja u ishemijskoj srčanoj slabosti**

### **1.4.1 Značaj kardiopulmonalnog testa opterećenja u ishemijskoj bolesti i srčanoj slabosti**

Kardiopulmonalni test opterećenja (CPET) se koristi za izazivanje stresa u laboratorijskim uslovima, i na taj način nam pruža informacije vezane za ponašanje kardiovaskularnog sistema u uslovima stresa, a time i potrebne informacije za dijagnozu, fenotipizaciju i stratifikaciju rizika kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca i srčanom slabošću. (Fletcher, Ades, Kligfield i sar., 2013) Postao je važan deo funkcionalne procene kardiovaskularnih oboljenja širom sveta. On daje detaljne analitičke podatke koji omogućavaju kompletnu procenu ne samo kardiovaskularnog sistema, već i respiratornog, mišićnog i metaboličkog sistema tokom napora. Čak, smatra se zlatnim standardnom procene kardiorespiratorne funkcije. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010; Herdy i Uhnlerdorf, 2011; Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Piepoli, Corra, Agostoni i sar., 2006; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention, 2006; Wasserman i Whipp, 1975) Kardiopulmonalni test opterećenja se smatra najboljim metodom za procenu aerobne sposobnosti, tj. nivoa aerobnog napora koji se može tolerisati. (Araújo, 2012; Araújo, Herdy i Stein, 2013) U prevodu, analizom CPET parametara registruje se tolerancija napora, odnosno funkcionalni kapacitet, kao i pojava simptoma, a to se potom sve stavlja u klinički kontekst, i

determiniše predominantni uzrok tegoba (kardijalni, plućni, metabolički ili psihički). Analizom gasova tokom napora, zajedno sa analizom ponašanja hemodinamskih varijabli, može se dobiti sveobuhvatna funkcionalna procena. Zdrave osobe koje planiraju da budu uključene u intenzivno aerobne vežbanje mogu imati benefit od CPET u pogledu procene sposobnosti i preskripcije treninga. (Araújo, Herdy i Stein, 2013) CPET, osim dijagnostičke, ima i prognostičku vrednost kod različitih bolesti, a ima veliki značaj u planiranju rehabilitacije i praćenju efekata terapije.

Postoji veliki broj protokola koji se mogu primeniti i kod zdravih osoba i kod osoba sa različitim bolestima. (Araújo, 1998) Protokoli koji se koriste mogu biti tzv. "steady-state", koje karakteriše tesitranje pri jednom određenom intenzitetu napora, ili pak intervalni, koje karakteriše promena ritma i intenziteta napora, kao što su na pr. smenjivanje hodanja i trčanja, podizanje i spuštanje nagiba tredmila, promena brzine obrtaja pri vožnji bicikla i slično. Određeni parametri mereni tokom testa opterećenja pokazuju robusnu dijagnostičku i prognostičku vrednost, kao što su kapacitet vežbanja, tj. maksimalna potrošnja kiseonika ( $VO_2$ ), promene u ST segmentu, ponašanje krvnog pritiska itd.. (Fletcher, Ades, Kligfield i sar., 2013)

Hronična srčana slabost podrazumeva smanjen funkcionalni kapacitet, i poremećaj u radu ne samo kardiovaskularnog sistema, već i drugih organskih sistema, kao što su respiratorni sistem, bubrežni i skeletni mišićni sistem. Kardiopulmonalni test opterećenja se smatra zlatnim standardom za funkcionalnu procenu pacijenata sa srčanom slabošću, ima dijagnostički značaj, i pruža prognostičke informacije. Ovo je omogućeno direktnim merenjem potrošnje kiseonika ( $VO_2$ ), produkcije ugljen-dioksida ( $VCO_2$ ) i plućne minutne ventilacije (VE). Vršna, ili pik  $VO_2$  je potrošnja kiseonika merena pri maksimalnom naporu, i ona je direktna mera funkcionalnog kapaciteta. Ventilatorni ekvivalent kiseonika ( $VE/VO_2$ ), ventilatorni ekvivalent ugljen-dioksida ( $VE/CO_2$ ), kiseonični puls ( $O_2$  puls= $VO_2$ /srčana frekvenca), respiratorni koeficijent ( $RER=VCO_2/VO_2$ ), kao i anaerobni prag (AT), su korisni izvedeni parametri za procenu funkcionalnosti, praćenje odgovora na terapiju, kao i za planiranje adekvatnog trenažnog opterećenja. (Herdy, Ritt, Stein i sar., 2016) Karakteristike odgovora na kardiopulmonalni test kod pacijenata sa srčanom slabošću jesu smanjena  $VO_2$ ,  $AT < 40\%$  od predviđene  $VO_{2max}$ , zaravnjena kriva  $O_2$  pulsa, smanjena ventilatorna efikasnost (povećan odnos  $VE/VCO_2$ ), smanjena kriva efikasnosti preuzimanja kiseonika (OUES), normalna ili diskretno niža saturacija kiseonika. (Herdy i Uhnlerdorf, 2011) Još neki od parametara koji imaju važan dijagnostički i prognostički značaj su oporavak srčanog pulsa u prvom minutu nakon napora, prisustvo periodičnog disanja, kao i ponašanje end-tidalnog parcijalnog pritiska ugljen-dioksida ( $P_{ET}CO_2$ ).

Pik  $VO_2$  ima široku primenu u proceni ozbiljnosti bolesti kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, plućnom hipertenzijom, hipertrofičkom kardiomiopatijom, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP) i restriktivnom bolesti pluća, uzimajući u obzir nivo fizičke spreme. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010; Herdy i Uhnlerdorf, 2011; Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Piepoli, Corra, Agostoni i sar., 2006; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention, 2006; Sorajja, Allison, Hayes i sar., 2012)

Vrednosti AT su od važnosti prilikom određivanja trenažnih opterećenja, u stratifikaciji rizika bolesnika sa srčanom insuficijencijom, i kardiomiopatijom, a pomaže i u preoperativnoj proceni. (Herdy i Uhnlerdorf, 2011; Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Piepoli, Corra,

Agostoni i sar., 2006; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention, 2006; Wasserman i Whipp, 1975)

Pokazano je da se uz pomoć CPET, merenjem ventilatorne efikasnosti (nagib krive  $VE/VCO_2 > 34$ ), kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću može proceniti veći rizik od hospitalizacije zbog dekompenzovanja srca, kao i smrti. (Chua, Ponikowski, Harrington i sar., 1997) Nezavisna prognostička vrednost  $VE/VCO_2$  krive u hroničnoj srčanoj slabosti nadmašuje najčešće korišćeni parametar pik  $VO_2$ , a poseban značaj ima kod pacijenata koji nisu u mogućnosti da postignu maksimalni napor. (Arena, Myers, Aslam i sar., 2004; Francis, Shamim, Davies i sar., 2000; Corra, Mezzani, Bosimini i sar., 2002)  $VE/VCO_2$  kriva pokazuje težinu bolesti i prognozu kod pacijenata sa srčanom slabošću, plućnom hipertenzijom, hipertrofičnom kardiomiopatijom, HOBP, kao i restriktivnim plućnim bolestima. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010; Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention, 2006; Sorajja, Allison, Hayes i sar., 2012; Arena, Myers i Guazzi, 2008; Torchio, Guglielmo, Giardino i sar., 2010)

Arena i saradnici su klasifikovali ventilatorne klase prema vrednostima  $VE/VCO_2$  krive kao:

- 1) klasa I, gde je  $VE/VCO_2 \leq 29.9$ ;
- 2) klasa II, gde je  $VE/VCO_2$  između 30-35.9;
- 3) klasa III, gde je  $VE/VCO_2$  između 36-44.9; i
- 4) klasa IV, gde je  $VE/VCO_2 \geq 45$ . (Arena, Myers, Abella i sar., 2007)

U toku dve godine procenat preživljavanja bez neželjenih događaja (smrt, transplantacija ili implantacija uređaja za podršku leve komore srca) je bila 97.2% za prvu klasu, 85.2% za drugu klasu, 72.3% za treću klasu i 44.2% za četvrtu klasu. Prilikom korišćenja CPET za procenu pacijenata za transplantaciju srca, pokazano je da je "cut off" vrednost  $VE/VCO_2$  krive  $\geq 43$  idealna za određivanje da li je transplantacija indikovana ili ne. (Ferreira, Tabet, Frankenstein i sar., 2010) Korišćenje  $VE/VCO_2$  krive kao kriterijuma za selekciju kandidata za transplantaciju srca može tačno klasifikovati 18.3% više pacijenata u poređenju sa klasičnim kriterijumom na osnovu vrednosti pik  $VO_2$ . (Ferreira, Tabet, Frankenstein i sar., 2010)

Dodatno, OUES ima nezavisnu prognostičku vrednost kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. (Baba, Nagashima, Goto i sar., 1996) Vrednost OUES  $< 1.47$  l/min određuje grupu pacijenata sa ozbiljnijom slabošću srca. (Hollenberg i Tager, 2000; Davies, Wensel, Georgiadou i sar., 2006)

Kinetika potrošnje kiseonika ( $t_{1/2} VO_2$ ), tj. vreme za koje potrošnja kiseonika padne na pola pik vrednosti, je još jedna od varijabli koje mogu pomoći u stratifikaciji rizika bolesnika sa srčanom slabošću. Kod pacijenata sa  $VO_2 \geq 15$ , između 10.1 i 14.9, i  $\leq 10$  mL/kg/min, bile su pokazane vrednosti  $t_{1/2} VO_2$  od  $108 \pm 44.6$ ,  $137 \pm 58.7$ , i  $176 \pm 75$  sekundi, respektivno. (De Groot, Millaire, Decoux i sar., 1996) Kod zdravih osoba, bez srčanih oboljenja,  $t_{1/2} VO_2$  je obično  $< 90$  sekundi. (Reddy, Weber, Janicki i sar., 1988) Smanjuje se sa fizičkim treningom i njen rast je negativno povezan sa prognozom pacijenata sa srčanom slabošću. (Scrutinio, Passantino, Lagioia i sar., 1998)

Oporavak srčane frekvence, ili rezerva srčane frekvence (HRR) je snažan prognostički faktor ishemijske bolesti srca. (Nishime, Cole, Blackstone i sar., 2000) Kod srčane slabosti, takođe je nezavisan prediktor mortaliteta, čak i kod pacijenata koji su na terapiji beta-blokatorima. (Arena, Myers, Abella i sar., 2010) Pad srčane frekvence u oporavku nakon napora  $\leq 16$  udara/min se smatra lošim prognostičkim znakom [hazard količnik (HR): 4.6; 95% interval poverenja (CI): 2.8–7.5;  $p < 0.001$ ]. Klinička značajnost ovog parametra je bila potvrđena i kod pacijenata kojima je bila indikovana transplantacija srca i čija je  $VO_2$  bila 10.1-13.9 ml/kg/min, gde je HRR vrednost značajno korelisala sa pikom  $VO_2$  i nagibom VE/VCO<sub>2</sub> krive. HRR i nagib VE/VCO<sub>2</sub> krive zajedno imaju komparabilnu prognostičku vrednost sa  $VO_2 < 10$  ml/kg/min. (Ritt, Oliveira, Myers i sar., 2012)

Oscilatorno disanje još jedan je od parametara koji snažno koreliše sa kardiovaskularnim događajima i mortalitetom kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću. Tačnije, pojava oscilatornog disanja tokom napora, koje se karakteriše promenom amplitude disanja za  $> 5$  l/min u poslednja tri ciklusa, povezana je sa tri puta većim stepenom mortaliteta kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću (HR: 3.0; 95% CI: 1.3–6.5;  $p < 0.007$ ) (Corra, Giordano, Bosimini i sar., 2002; Leite, Mansur, De Freitas i sar., 2003; Murphy, Shah, Malhotra i sar., 2011) Postojanje periodičnog disanja u kombinaciji sa smanjenom  $VO_2$  i povećanim nagibom krive VE/VCO<sub>2</sub> pokazatelj je veoma loše prognoze. (Sun, Hansen, Beshai i sar., 2010)

Još jedan od značajnih CPET parametara je  $P_{ET}CO_2$  u miru, indeks koji pokazuje dinamiku plućne razmene i difuziju ugljen-dioksida na nivou alveola. Srednja vrednost  $< 33$  mmHg u miru korelira sa lošijom sveukupnom prognozom i povećanim mortalitetom kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću (HR: 2.2; 95%CI: 1.5-3.2;  $p < 0.001$ ). (Arena, Guazzi i Myers, 2007) Abnormalne vrednosti pokazuju ozbiljnost bolesti kod pacijenata sa srčanom slabošću, HCM, plućnom hipertenzijom, HOBP i restriktivnim plućnim bolestima. (Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Piepoli, Corra, Agostoni i sar., 2006; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention, 2006; Wasserman i Whipp, 1975; Sorajja, Allison, Hayes i sar., 2012; Torchio, Guglielmo, Giardino i sar., 2010)

Kiseonični puls ( $O_2$  puls) i njegova kinetika tokom napora takođe daju korisne dijagnostičke i prognostičke podatke. (Oliveira, Myers, Araújo 2009) Pod određenim okolnostima morfološka analiza krive  $O_2$  pulsa pomaže u dijagnostici disfunkcije komora i ishemijske miokarda izazvane naporom. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010; Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Piepoli, Corra, Agostoni i sar., 2006; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention, 2006; Wasserman i Whipp, 1975)

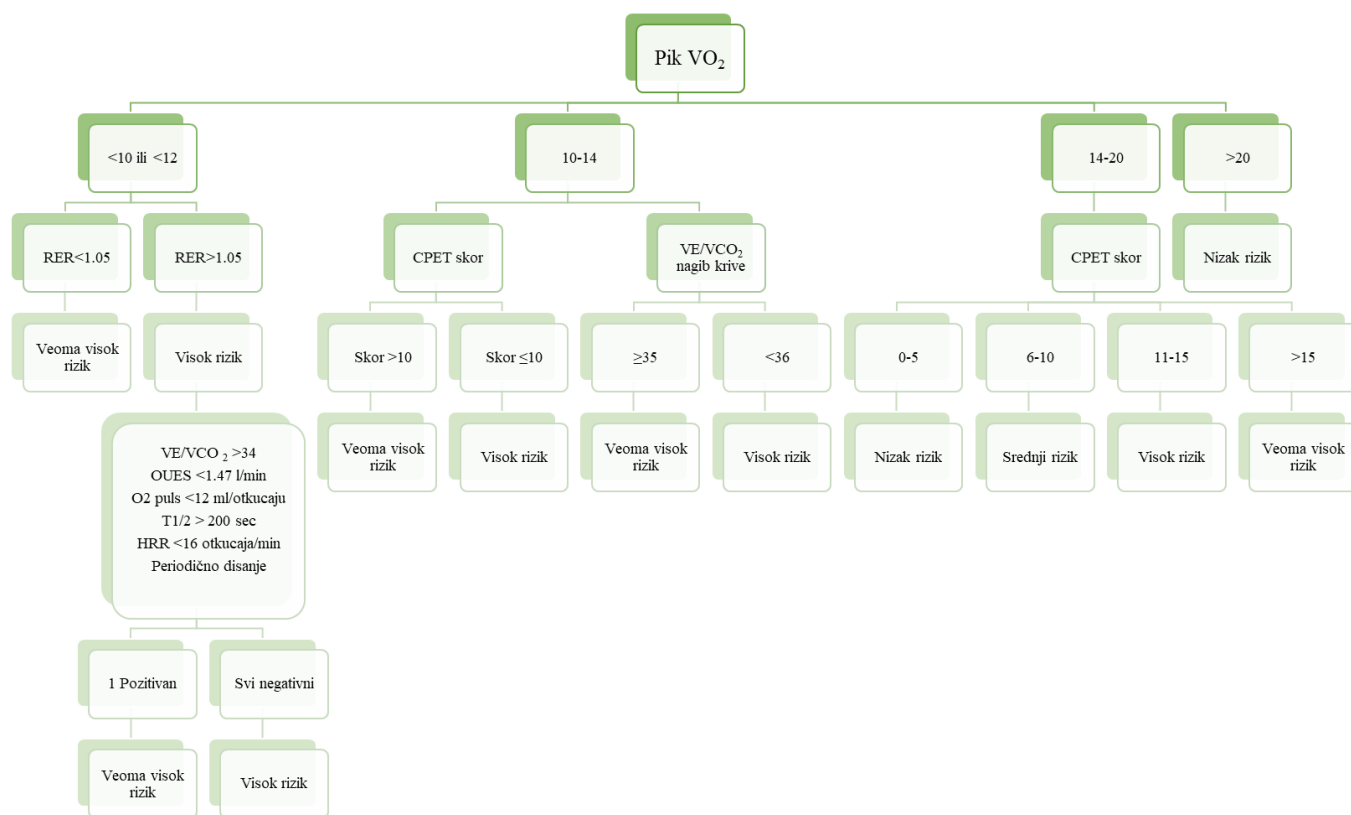
Cirkulatorna snaga je proizvod pika sistolnog krvnog pritiska (SBP) i pik  $VO_2$ , dok je ventilatorna snaga pik SBP podeljen sa nagibom krive VE/VCO<sub>2</sub>. Oba parametra imaju prognostičku vrednost kod pacijenata sa srčanom slabošću. (Forman, Guazzi, Myers i sar., 2012)

CPET omogućava sveobuhvatnu procenu stanja organizma - srca, pluća, periferne muskulature, sveukupnog metabolizma. Stoga, zajednička analiza CPET varijabli omogućava preciznu stratifikaciju rizika bolesnika sa srčanom insuficijencijom. CPET parametri, odnosno varijable mogu biti kombinovane u skor rizika kod hronične srčane slabosti. Konačno, kao što je već napomenuto, CPET igra značajnu ulogu u proceni pacijenata sa srčanom slabošću, ne samo u cilju određivanja pacijenata kao kandidata za transplantaciju, već i prilikom stratifikacije rizika i

kao pomoć u donošenju odluke prilikom određivanja terapije. **Shema 1** pokazuje strategiju stratifikacije koja kombinuje varijable dobijene tokom CPET.

Takođe, za one koji se ne susreću svakodnevno sa CPET, procena svake varijable pojedinačno može biti nepraktična. Zato je razvijen skor koji kombinuje informacije glavnih CPET parametara u brojeve. (Myers, Oliveira, Dewey i sar., 2013) Bodovi se dodeljuju na sledeći način: nagib  $VE/VCO_2 \geq 34$  - 7 poena;  $HRR \leq 16 \text{ min}^{-1}$  - 5 poena;  $OUES \leq 1.4$  - 3 poena;  $P_{ET}CO_2 < 33 \text{ mmHg}$  - 3 poena, pik  $VO_2 \leq 14 \text{ ml/kg/min}$  - 2 poena. Skor može biti od 0 do 20 poena, gde je normalna vrednost 0-5 poena. Ostalo korelira sa povećanim rizikom od smrti, transplantacije ili ugradnje uređaja za podršku leve komore srca. Tokom tri godine, sveukupni rizik pacijenata sa skorom  $>15$  je bio 12.2%, dok je onih sa skorom  $<5$  bio 1.2%. Novija studija je primenila taj skor na klasu B pacijenata prema Weberovoj klasifikaciji srčane slabosti, što je analogno klasi II NYHA klasifikacije. (Ritt, Myers, Stein i sar., 2015) Tokom tri godine praćenja, pacijenti sa skorom  $\geq 10$  su imali stopu preživaljavanja bez neželjenih događaja ekvivalentnu Weberovoj klasi C, a oni sa skorom  $<10$  su imali prognozu ekvivalentnu pacijentima Weberove klase A.

*Shema 1. Stratifikacija rizika u zavisnosti od CPET rezultata kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću (preuzeto iz Herdy, Ritt, Stein i sar., 2016; modifikovano iz Ribeiro, Stein i Chiappa, 2006). CPET: kardiopulmonalni test opterećenja;  $VO_2$ : potrošnja kiseonika; RER: odnos respiratorne razmene;  $VE/VCO_2$  nagib krive: odnos između plućne ventilacije i proizvodnje ugljen-dioksida;  $P_{ET}CO_2$ : ekstrapolirana vrednost end-tidalne tenzije ugljen-dioksida;  $t_{1/2}$ : vreme neophodno za pad potrošnje kiseonika od 50% nakon napora; OUES: kriva efikasnosti preuzimanja kiseonika; HRR: oporavak srčanog pulsa*



#### 1.4.2 Značaj krive kiseoničnog pulsa i potrošnje kiseonika tokom kardiopulmonalnog testa u ishemijskoj srčanoj slabosti

Kiseonični puls ( $O_2$  puls) predstavlja količnik pik  $VO_2$  i srčane frekvence, i kao takav smatra se pokazateljem minutnog volumena. Ishemijska srčana slabost karakteriše se nedovoljnošću porasta minutnog volumena tokom napora. Plato, odnosno zaravnjenje krive kiseoničnog pulsa korelira sa ovim nedovoljnim povećanjem minutnog volumena tokom napora. (Belardinelli, Lecalaprice, Tiano i sar., 2014) Kod ishemijske bolesti srca i srčane slabosti javlja se tzv. “znak duplog nagiba” kiseoničnog pulsa, koji je zasnovan na fenomenu nedovoljnog porasta minutnog volumena tokom napora. Naime, koronarni krvni sudovi koji nisu adekvatno prohodni, u uslovima mirovanja, uspevaju da dopreme dovoljnu količinu hrane i kiseonika miokardu, ali kada metabolički zahtev tokom napora postane veći, oni to nisu u mogućnosti. Tada, delovi miokarda koji su nedovoljno opskrbljeni nisu u mogućnosti da se kontrahuju, nastaje ispad u kinetici i pumpnoj sposobnosti srca, što se manifestuje smanjenim minutnim volumenom. Zaravnjenje krive potrošnje kiseonika (“flattening”  $VO_2$ ) prati fenomen zaravnjenja krive kiseonilnog pulsa, i definisano je kao zaravnjenje krive  $VO_2$  u odnosu na radno opterećenje (WR).

Ukoliko je O<sub>2</sub> puls <85% od predviđenog za pol i godine, rizik za nastanka kardiovaskularnog događaja se uvećava kod bolesnika sa srčanom slabošću. Kod pacijenata sa pik VO<sub>2</sub> <14.3 mL/kgmin i O<sub>2</sub> pulsom <85% od predviđenih vrednosti za pol i godine, pokazan je veći mortalitet među onima koji su imali oba parametra smanjena u odnosu na one koji su imali smanjen samo jedan parametar (HR: 4.76 nasuprot 2.31, retrospektivno). O<sub>2</sub> puls pomaže i u dodatnoj stratifikaciji rizika kod pacijenata indikovanih za transplantaciju srca sa intermedijarnim vrednostima pik VO<sub>2</sub> (10-14 ml/kg/min). Takođe, pokazano je da su pacijenti sa O<sub>2</sub> pulsom <85% su imali sličnu smrtnost kao oni sa VO<sub>2</sub> <10 ml/kg/min. (Oliveira, Myers, Araújo 2009)

### **1.4.3 Kardiopulmonalni test opterećenja u ishemijskoj bolesti i srčanoj slabosti – faza oporavka**

Implikacije CPET kontinuirano rastu. Faza oporavka predstavlja njegov integralni deo. U poslednje vreme, pridaje se veliki značaj analizi fazi oporavka nakon napora kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca i srčanom slabošću. (Cole, Blackstone, Pashkow i sar., 1999; Gayda, Bourassa, Tardif i sar., 2012; Carlson, Libbus, Amurthur i sar., 2017; Maldonado-Martín, Brubaker, Ozemek i sar., 2019) Parametri CPET u oporavku značajno korelišu sa parametrima tokom napora, i daju važne informacije o ozbiljnosti bolesti i prognozi. Takođe, poznato je da se pacijentima sa srčanom slabošću preporučuje fizička aktivnost, pa ovi parametri mogu doprineti i razvijanju programa za vežbanje. Prethodna istraživanja su pokazala da je povećanje troponina I nakon napora posledica blagog miokardnog oštećenja kod pacijenata sa srčanom slabošću. (Schulz, Kromer, 2002) Tokom faze oporavka nakon napora, ćelijsko disanje je u sprezi sa kardiovaskularnim i ventilatornim mehanizmima u cilju obnavljanja energetske depoa. (Fletcher, Ades, Kligfield i sar., 2013) Poznato je da je karakteristika ishemijske bolesti srca i srčane slabosti odložen oporavak energetske rezervi u perifernim mišićima, što utiče na rad kardiovaskularnog sistema. (Cohen-Solal, Laperche, Morvan i sar., 1995; Pavia, Myers, Cesare, 1999)

Prethodne studije su pokazale da minutni volumen opada sporije tokom oporavka nakon napora kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca i srčanom slabošću u odnosu na zdravu populaciju, što nam daje značajnu prognostičku informaciju. (Cole, Blackstone, Pashkow i sar., 1999; Gayda, Bourassa, Tardif i sar., 2012; Carlson, Libbus, Amurthur i sar., 2017; Maldonado-Martín, Brubaker, Ozemek i sar., 2019) Takođe, HRR smatra se indikatorom mortaliteta kod pacijenata sa srčanom slabošću. Oporavak srčane frekvence u prvih nekoliko minuta oporavka nakon gradiranog opterećenja povezan je sa lošijim kliničkim ishodom kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću. Arena i saradnici su pokazali da HRR meren 1 minut nakon maksimalnog CPET predstavlja čak bolji prognostički parametar u smislu mortaliteta i broja hospitalizacija od pik VO<sub>2</sub>, EF i etiologije, kod bolesnika sa srčanom slabošću. (Arena, Guazzi, Myers i sar., 2006) Pokazano je da ovaj parametar prvih 90 sekundi i 120 sekundi oporavka korelira sa vrednostima pik VO<sub>2</sub> i povezan je sa povećanim rizikom napredovanja bolesti. (Sheppard, Racine, Roof i sar., 2007) S obzirom da se vrlo lako meri, ovo ga čini pogodnim markerom za predviđanje morbiditeta bolesti. Dalje, naglo povećanje O<sub>2</sub> pulsa nakon završetka aktivnog napora se smatra znakom ozbiljne srčane slabosti. Slično, prolongirano vreme vraćanja

vrednosti  $VO_2$  na nivo pre napora je znak srčanog popuštanja. I kinetika potrošnje kiseonika tokom faze oporavka snažno korelira sa pikom  $VO_2$  i srčanim indeksom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom slabošću. (Gibbons, Balady, Bricker i sar., 2002) Od parametara u oporavku dijagnostička i prognostička značajnost je pokazana još za odgovor krvnog pritiska, ventrikularnu ektopiju i ST promene u EKG-u. (Gibbons, Balady, Bricker i sar., 2002; Lacasse, Maltais, Poirier i sar., 2005; Lauer, Froelicher, Williams i sar., 2005) Informacije dobijene iz proučavanja faze oporavka nakon testa opterećenja mogu pomoći u interpretiranju rezultata CPET. U jednom od naših prethodnih radova, i mi smo pokazali da gasna analiza tokom oporavka nakon napora ima dijagnostičku i prognostičku vrednost kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. (Popovic, Martić, Djordjević i sar., 2017) Novije studije su pokazale dijagnostičku ulogu invazivne procene plućne hemodinamike tokom oporavka nakon napora kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom, koja je često udružena sa HFpEF. (Oliveira, Waxman, Agarwal i sar., 2016) Međutim, iako trenutno postoji nekoliko dostupnih istraživanja koje pokazuju prognostičku vrednost podataka dobijenih tokom faze oporavka, još dodatnih ispitivanja je neophodno, kako bi se prikupilo što više detaljnih informacije koje će pomoći u stratifikaciji rizika i planiranju terapijski strategija.

Mi pretpostavljamo da stres nametnut srcu tokom napora utiče na sekreciju NT-pro-BNP tokom oporavka, što nam omogućava dodatne informacije o kliničkom statusu i prognozi. Stoga, u ovom radu je pretpostavljena i vrednost NT-pro-BNP merenog tokom oporavka u fenotipizaciji i stratifikaciji rizika kod pacijenata sa HFrEF i HFmrEF/HFpEF i ishemijskom bolešću srca.

## **1.5 B-tip natriuretski peptid i srčana funkcija**

### **1.5.1 Plazma nivoi B-tip natriuretskog peptida u proceni srčane funkcije**

Disfunkcija srčanih komora je uvod u srčano popuštanje i može se javiti usled ishemijske bolesti srca, arterijske hipertenzije, valvularne bolesti i primarne bolesti miokarda. Ukoliko se disfunkcija srčanih komora, tj. početna srčana slabost, ne leči i ukoliko je ona progresivna, smrtnost je visoka. Hronična srčana slabost ili insuficijencija je klinički sindrom koji nastaje progresijom disfunkcije srčanih komora, odnosno umanjenom pumpnom sposobnošću srca. Na osnovu simptoma, težina srčane insuficijencije je klasifikovana po stupnjevima (klasifikacija Njujorškog udruženja za srce -NYHA I-IV). Kada se izvrši grupisanje pacijenata prema njihovoj NYHA klasifikaciji, NT-pro-BNP nivoi povećavaju se zajedno sa povećanjem broja klase i pokazuju težinu poremećaja srčane funkcije. (Hunt, Richards, Nicholls i sar., 1997) Kliničke informacije i *imaging* procedure koriste se u postavljanju dijagnoze disfunkcije leve komore, ali nisu dovoljne. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021) Visoka senzitivnost NT-pro-BNP omogućava utvrđivanje blagih formi srčane disfunkcije kod pacijenata bez simptoma sa strukturalnim srčanim oboljenjem. (Mueller, Gegenhuber, Poelz i sar., 2004; Prontera, Emdin, Zucchel i sar., 2004; Pfister, Scholz, Wielckens i sar., 2004; Seino, Ogawa, Yamashita i sar., 2004) Određivanje plazma nivoa NT-pro-BNP pomaže u razlikovanju simptoma srčanih ili nesrčanih uzroka, i na taj način pomaže u identifikovanju osoba sa disfunkcijom srca. Vredno je pomenuti i da starenje doprinosi srčanom popuštanju kroz napredovanje procesa ateroskleroze i fibroznih promena. Razvoj srčane disfunkcije je



individualno različit i klinički je bez simptoma u svojim ranim fazama. (Cowie, Jourdain, Maisel i sar., 2003; Nielsen, Svanegaard i sar., 2004) Sa starenjem povećanje vrednosti nivoa NT-pro-BNP je moguće i kod naizgled zdravih pojedinaca, što odražava mogući početak srčanog popuštanja. NT-pro-BNP vrednosti moraju se interpretirati zajedno sa zdravstvenom istorijom, kliničkim nalazima i drugim informacijama (na pr. nalazima imaging metoda, laboratorijskim nalazima, pratećim poremećajima, efektima terapije). (Cowie, Jourdain, Maisel i sar., 2003) Radna grupa Evropskog udruženja kardiologa za dijagnostiku i lečenje hronične srčane insuficijencije, u svojim smernicama preporučuje da natriuretski peptidi, uključujući NT-pro-BNP, “mogu klinički biti korisni kao test za isključivanje srčane insuficijencije zbog svoje velike negativne prediktivne vrednosti”. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021) Na primer, pokazano je da je negativna prediktivna vrednost Elecsys pro-BNP testa u opsegu od 97% do 100% u zavisnosti od godina starosti i pola. (Sokoll, Lori, Baum i sar., 2004) Stoga, značaj natriuretskih peptida u dijagnostici funkcije kardiovaskularnog sistema, posebno srčane disfunkcije i slabosti, je veliki. (Richards, Nicholls, Yandle i sar., 1998)

Iz svega navedenog vidi se da su natriuretski peptidi značajni pokazatelji srčane funkcije. U poslednje dve decenije svest o njihovom značaju u fiziologiji, patofiziologiji, stratifikaciji rizika i praćenju efekata terapije podignuta je na viši nivo. Poslednjih godina, NT-pro-BNP se koristi kao kriterijum za uključivanje ili isključivanje pacijenata u pojedinim kliničkim studijama. Otkrivena je i veća kompleksnost u njihovim mehanizmima sinteze, kontroli ovih mehanizama, kao i njihovom delovanju. Broj projekata i kliničkih studija koje se bave i doprinose pojašnjenju njihovog značaja u dijagnozi, proceni rizika i vođenju terapije kod kardiovaskularnih bolesti, je u stalnom porastu. Analiza BNP i NT-pro-BNP kod bolesnika sa srčanom slabošću koristi se u cilju dijagnoze, skrininga, stratifikacije rizika, kao i monitoringa terapije. Biološki aktivan BNP i preostali deo prohormona, NT-pro-BNP (76 aminokiselina) mogu se meriti imunoesej tehnikama u humanoj krvi. (Hall, 2004) Vrednost NT-pro-BNP >300pg/mL u miru je klinički prepoznat dijagnostički kriterijum za akutnu srčanu slabost, bez obzira na LVEF. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021; Richards, Januzzi, Troughton, 2014) Vrednosti >125 pg/mL ukazuju na hroničnu srčanu slabost. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021) Povišena vrednost NT-pro-BNP u stanju mirovanja je značajan pokazatelj kompromitovanog minutnog volumena srca i ukazuje na dijagnozu HF<sub>r</sub>EF, dok je njegov dijagnostički značaj kod bolesnika sa HF<sub>m</sub>rEF/HF<sub>p</sub>EF nedovoljno jasan. Kod HF<sub>m</sub>rEF/HF<sub>p</sub>EF, vrednosti NT-pro-BNP u miru su ispod prethodno navedenih graničnih vrednosti kod oko jedne trećine pacijenata. (Shah, 2018; Richards, Januzzi, Troughton, 2014; Khalid, Wruck, Quibrera i sar., 2017) Sa druge strane, neke bolesti mogu uzrokovati povećane vrednosti NT-pro-BNP, pa on može biti povećan čak i u odsustvu srčane slabosti. (Shah, 2018; Richards, Januzzi, Troughton, 2014; Lam, Rienstra, Tay i sar., 2017) Tačnije, kod većine pacijenata sa HF<sub>p</sub>EF vrednost NT-pro-BNP u miru je ili povećana ili smanjena usled ostalih komorbiditeta, što utiče na njegovu vrednost kao kliničkog markera. (Shah, 2018; Richards, Januzzi, Troughton, 2014; Khalid, Wruck, Quibrera i sar., 2017; Lam, Rienstra, Tay i sar., 2017; Kang, Park, Choi i sar., 2015; Tanase, Radu, Al Shurbaji i sar., 2019) Stoga, dijagnoza HF<sub>m</sub>rEF/HF<sub>p</sub>EF bazirana na vrednostima plazma nivoa NT-pro-BNP u stanju mirovanja ostaje teška.

Ishemijska bolest srca je, kao što je već pomenuto, povezana sa svim tipovima srčane slabosti. (Madonna, Van Laake, Davidson i sar., 2016) Kako bi se optimizovala terapijska strategija, neophodno je poboljšati dijagnostikovanje, fenotipizaciju i stratifikaciju rizika kod

pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021) Sa hroničnim istežanjem miocita, kao što se dešava u hroničnoj ishemijskoj srčanoj slabosti, dolazi do sekrecije i atrijalnog i ventrikularnog NT-pro-BNP. (Hall, 2004) Činjenica je i da je produkcija NT-pro-BNP povećana nakon infarkta miokarda, verovatno sekundarno, kao posledica lokalnih mehanizama istežanja u okolini obuhvaćene površine. (Sumida, Yasue, Yoshimura, 1995) NT-pro-BNP, sekretovan kao odgovor na istežanje miocita zbog povećanog pritiska i/ili prevelike zapremine, reflektujući kompromitovan srčani rad u ishemijskoj srčanoj slabosti, je marker čije su vrednosti u miru široko upotrebljavane za dijagnozu i determinisanje prognoze kod pacijenata sa HFrEF. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021; Greenberg, Peterson, Berger i sar., 2019; Volpe, Carnovali, MastroMarino, 2016) Nema mnogo podataka o značaju NT-pro-BNP u ishemijskoj HFmrEF/HFpEF.

## **1.5.2 Prognostički značaj B-tip natriuretskog peptida kod srčanog popuštanja**

Kao što je već pomenuto, opisani su sledeći natriuretski peptidi: ANP, BNP i CNP. (de Bold, 1985; Valli, Gobinet i Bordenave, 1999) ANP i BNP kao antagonisti renin-angiotenzin-aldosteron sistema, vrše uticaj svojim natriuretskim i diuretskim dejstvom na ravnotežu elektrolita i tečnosti u organizmu. (de Bold, Borenstein, Veress i sar., 1981; Epstein, Loutzenhiser, Friedland i sar., 1987) Kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore srca, koncentracije BNP u serumu i plazmi se povećavaju kao što se povećava i koncentracija neaktivnog amino-terminalnog fragmenta, NT-pro-BNP. Pro-BNP, koji se sastoji od 108 amino kiselina, uglavnom se izlučuje iz komore i u ovom procesu se cepa na fiziološki aktivni BNP (77-108) i na N-terminalni fragment NT-pro-BNP (1-76). (Tsai, Lin, Chu i sar., 2010) Studije pokazuju da se NT-pro-BNP može koristiti ne samo u dijagnostičke, nego i u prognostičke svrhe kod bolesnika sa srčanom slabošću. (Struthers, 1999; Hunt, Richards, Nicholls i sar., 1997; Talwar, Squire, Davies i sar., 1999) NT-pro-BNP je dijagnostički i prognostički marker kod pacijenata sa HFrEF (Anand, Rector, Cleland i sar., 2011; Savarese, Hage, Orsini i sar., 2016; Savarese, Musella, D'Amore i sar., 2014; Zile, Claggett, Prescott i sar., 2016), a pokazan je njegov značaj i kod ostalih fenotipova srčane slabosti. (Ponikowski, Voors, Anker i sar., 2016; Savarese, Hage, Orsini i sar., 2016; Savarese, Musella, D'Amore i sar., 2014) Visoke vrednosti NT-pro-BNP su povezane sa povećanim rizikom od srčanih i nesrčanih neželjenih događaja. (Savarese, Orsini, Hage i sar., 2018) Fisher i autori su ustanovili da pacijenati sa zastojskim popuštanjem srca koji imaju vrednosti NT-pro-BNP iznad medijane imaju smrtnost u toku jedne godine od 53% u poređenju sa 11% kod pacijenata sa vrednostima koje se nalaze ispod medijane. (Fisher, Berry, Blue i sar., 2003) U GUSTO IV studiji, u koju je bilo uključeno više od 6800 pacijenata pokazano je da je NT-pro-BNP najsnažniji nezavisni pokazatelj smrtnosti u toku jedne godine kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, koji obično prethodi srčanoj slabosti. (James, Lindahl, Siegbahn i sar., 2003)

Promene u koncentraciji NT-pro-BNP se mogu koristiti u proceni uspešnosti lečenja pacijenata sa disfunkcijom leve komore srca. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021) Pored toga, NT-pro-BNP je pogodan da se koristi u procenivanju stepena remodelovanja leve komore, a koristi se i u propisivanju i praćenju efekata individualnih rehabilitacionih procedura. (Lubien, DeMaria, Krishnaswamy i sar., 2022; Kragelund, Gronning i sar., 2005) Takođe, NT-

pro-BNP može ukazati na povišen rizik kod pacijenata kojima su propisani kardiotoksični lekovi ili planirane intervencije koje uzrokuju zadržavanje tečnosti ili povećanje volumena (na pr. COX2 inhibitori, nestereoidni antiinflamatorni lekovi). (Yeo, Wu, Apple i sar., 2003; Cowie, Jourdain, Maisel i sar., 2003; Nielsen, Svanegaard i sar., 2004; Al-Barjas, Nair, Ayrton i sar., 2004; Gustafsson, Badskjær, Stensgaard i sar., 2003)

Slično dijagnostičkoj, prognostička vrednost NT-pro-BNP je intrigantna u različitim fenotipovima srčane slabosti. Postoje podaci koji pokazuju da su povećane vrednosti NT-pro-BNP povezane sa lošom prognozom kod bolesnika sa HFrEF (Kang, Park, Choi i sar., 2015; Greenberg, Peterson, Berger i sar., 2019), ali prognostički značaj vrednosti NT-pro-BNP u miru kod bolesnika sa HFmrEF/HFpEF je manje dokazan. (Kang, Park, Choi i sar., 2015; Tanase, Radu, Al Shurbaji i sar., 2019) Takođe, nema mnogo relevantnih podataka o prognostičkoj vrednosti NT-pro-BNP kod bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću.

### **1.5.3 Potencijalni značaj merenja B-tip natriuretskog peptida u naporu kod bolesnika sa ishemijskom srčanom insuficijencijom**

Prethodne studije su pokazale da fizički napor dovodi do povećanja natriuretskih peptida, što je povezano sa intenzitetom i trajanjem napora, a ta pojava je pokazana i kod velikog broja pacijenata kardiovaskularnim bolestima. (Benda, Eijsvogels, Van Dijk i sar., 2015) Pronađeno je da je odgovor NT-pro-BNP na napor povećan kod pacijenata sa mikrovaskularnom ili epikardijalnom koronarnom arterijskom disfunkcijom. (Yurtdaş, Ozcan, Camsar i sar., 2012) Napor uzrokuje povećanje nivoa NT-pro-BNP kod pacijenata sa srčanom slabošću i pokazano je da je pouzdan parametar za predikciju niske LVEF, a dodatno može pomoći u identifikaciji pacijenata sa povećanim rizikom od mortaliteta. (Koç, Bozkurt, Acartürk i sar., 2008) Pokazano je da je povećanje NT-pro-BNP u naporu prognostički značajno u srčanoj slabosti, bez obzira na LVEF. (Savarese, Orsini, Hage i sar., 2018)

Najnovije studije pokazuju da zajednički pokazatelj svih fenotipova srčane slabosti može biti nedovoljno povećanje minutnog volumena tokom napora. (Przewlocka-Kosmala, Marwick, Dabrowski i sar., 2018; Jain, Borlaug, 2019) Prethodna istraživanja su pokazala da je zaravnjivanje krive potrošnje kiseonika tokom kardiopulmonalnog testa opterećenja (VO<sub>2</sub> “flattening”), pokazatelja smanjenog minutnog volumena srca tokom napora, visoko prediktivan za pojavu neželjenih događaja u srčanoj slabosti, bez obzira na LVEF. (Popovic, Arena, Guazzi, 2018) S obzirom da smanjeni minutni volumen može biti detektovan povećanim cirkulišućim NT-pro-BNP, što je posledica istežanja srčane komore usled opterećenja pritiskom ili volumenom (prethodnog ili naknadnog opterećenja komore) (Tanase, Radu, Al Shurbaji i sar., 2019; Volpe, Carnovali, Mastromarino, 2016; Magini, Farina, Riggio i sar., 2018), razumno je pretpostaviti da dinamika NT-pro-BNP tokom napora može pomoći u proceni ozbiljnosti srčane slabosti i stratifikaciji rizika.

S obzirom da je nedovoljno povećanje minutnog volumena srca tokom testa fizičkim opterećenjem zajedničko za sve fenotipove srčane insuficijencije, može se pretpostaviti da bi NT-pro-BNP meren tokom testa fizičkim opterećenjem, mogao imati prognostički značaj kako kod bolesnika sa ishemijskom HFrEF, tako i kod bolesnika sa ishemijskom HFmrEF/HFpEF.

Dodatno, period oporavka nakon fizičkog opterećenja se karakteriše složenim patofiziološkim procesima čiji monitoring doprinosi boljoj stratifikaciji rizika bolesnika sa kardiološkim oboljenjima, te bi bilo razumno da bi merenje NT-pro-BNP i u ovoj situaciji omogućilo bolju stratifikaciju rizika bolesnika sa ishemijskom srčanom insuficijencijom, bez obzira na vrednost LVEF.

## **1.6 Predmet izučavanja doktorske disertacije**

Stoga, predmet naučnog istraživanja predložene teme doktorske disertacije je evaluacija dinamike i prognostičke vrednosti NT-pro-BNP tokom napora i oporavka od napora kod pacijenata sa ishemijskom HFrEF i HFmrEF/HFpEF.

S obzirom da se vrednosti NT-pro-BNP u miru koriste kao prediktori neželjenih srčanih događaja, zajedno sa vrednostima  $VO_2$  pik, odnosa TAPSE/PASP ili prisustvom zaravnjenja  $VO_2$  trajektorije u naporu, u svim tipovima srčane insuficijencije, očekujemo da rezultati ove disertacije pokažu da specifična dinamika promena NT-pro-BNP u naporu i tokom oporavka od napora koreliše sa ovim već poznatim prognostičkim parametrima, što će dovesti do potencijalnog ustanovljenja NT-pro-BNP kao novog prognostičkog markera, kao i potvrde značajnosti merenja vrednosti NT-pro-BNP tokom napora i oporavka od napora kod pacijenata sa ishemijskom srčanom insuficijencijom.

Rezultati ove disertacije predstavljaju uvod u buduće studije koje bi na većem broju ispitanika donele jače zaključke o prognostičkoj vrednosti NT-pro-BNP merenog tokom napora i oporavka od napora u svim podgrupama srčane insuficijencije.

Ovaj pristup može popraviti dijagnostikovanje i stratifikaciju rizika ishemijske srčane insuficijencije, a može pomoći i identifikovanju pacijenata sa rizikom od razvoja srčane insuficijencije i time smanjenju visokog nivoa morbiditeta i mortaliteta.

## 2.0 CILJ

Cilj naučnog ispitivanja predložene disertacije je:

1. Da se evaluiraju vrednosti u miru i dinamika NT-pro-BNP tokom napora i oporavka nakon napora kod bolesnika sa ishemijskom slabošću srca, i podgrupama ovih bolesnika sa redukovanom, srednje očuvanom i očuvanom LVEF
2. Da se evaluira prognostički značaj NT-pro-BNP merenog tokom napora i oporavka nakon napora kod bolesnika sa ishemijskom slabošću srca, i podgrupama ovih bolesnika sa redukovanom, srednje očuvanom i očuvanom LVEF
3. Da se evaluira prognostička vrednost NT-pro-BNP merenog tokom napora i oporavka nakon napora u odnosu na pojavu zaravnjenja krive potrošnje kiseonika i odnos TAPSE/PASP kod bolesnika sa ishemijskom slabošću srca, i podgrupama ovih bolesnika sa redukovanom, srednje očuvanom i očuvanom LVEF

## 3.0 METODOLOGIJA NAUČNOG ISTRAŽIVANJA

### 3.1 Protokol kliničke studije

U cilju ispitivanja studijske pretpostavke sačinjen je protokol prospektivne kliničke studije koji obuhvata analizu nalaza na kardiopulmonalnom testu opterećenja, kao i vrednosti NT-pro-BNP u miru, maksimalnom opterećenju i oporavku kod bolesnika sa ishemijskom srčanom insuficijencijom. Takođe, on obuhvata i analizu pojave neželjenih efekata tokom određenog perioda praćenja nakon kardiopulmonalnog testa.

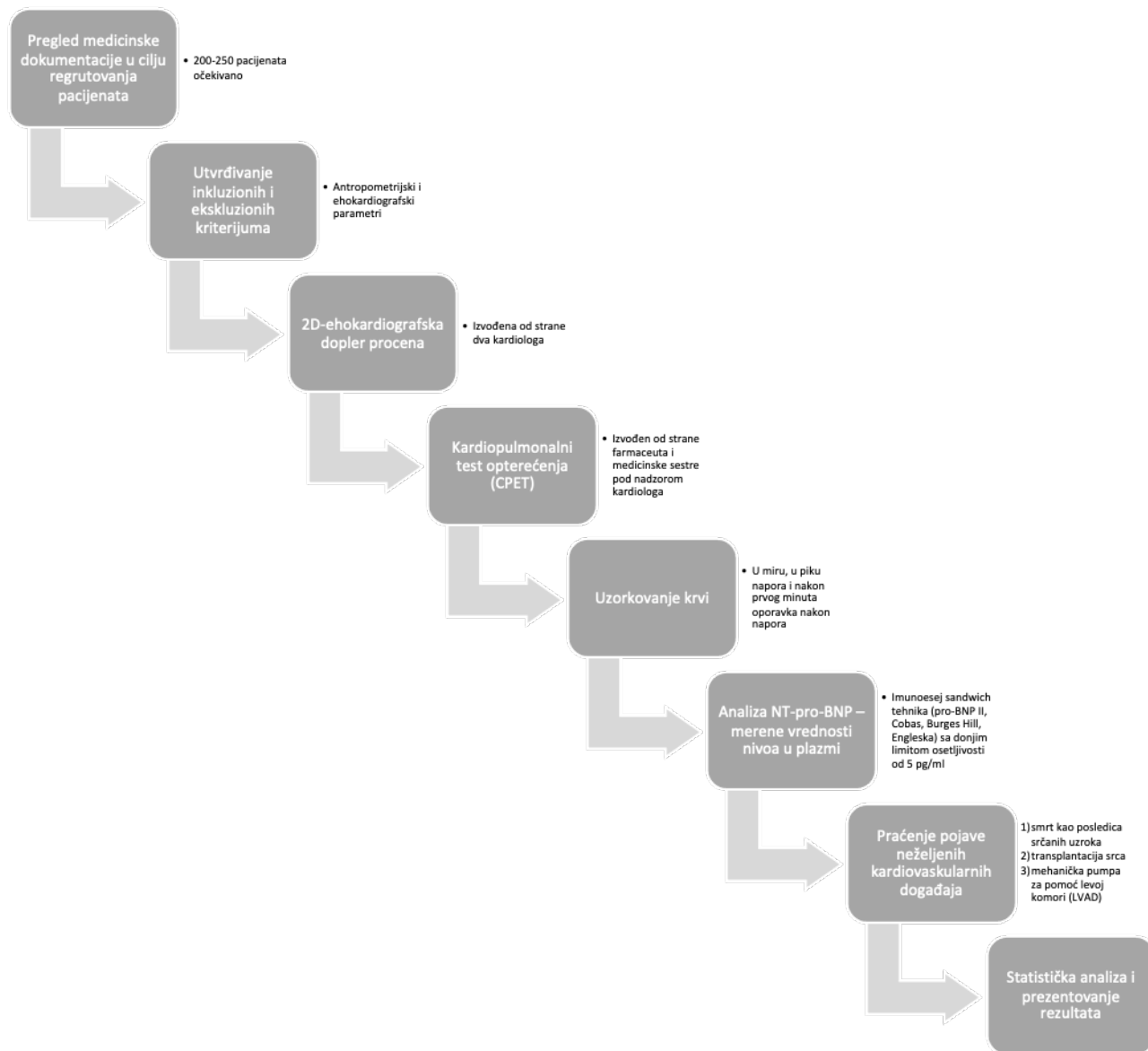
Ekperimentalni rad se izvodio u Poliklinici Univerzitetskog kliničkog Centra Srbije u Beogradu uz odobrenje nadležnog Etičkog komiteta (Broj Odluke odobrenja Etičkog komiteta: 717/4). Nakon što su informisani, upoznati sa protokolom, procedurama i obavezama, pacijenti su potpisali pismene saglasnosti za učešće u istraživanju u formi Obrasca informisanog pristanka.

Protokol ove prospektivne studije podrazumevao je identifikovanje između 200 i 250 ispitanika oba pola sa dijagnostikovanom ishemijskom bolešću srca. Pregledana je medicinska dokumentacija u cilju registrovanja postojanja znakova i simptoma srčane slabosti, antropometrijskih i ehokardiografskih parametara, te postojanja komorbiditeta kao i primenjene terapije. Iz medicinskih istorija pacijenata su preuzeti klinički podaci o godištu, visini, težini, kao i informacije o aktuelnoj terapiji pacijenata u cilju uključivanja u studiju.

Nakon utvrđivanja inkluzionih i ekskluzionih kriterijuma, pacijenti koji odgovaraju kriterijumima su bili podvrgnuti kontrolnoj 2-D ehokardiografskoj/dopler proceni od strane dva iskusna kardiologa radi procene opterećenja plućne cirkulacije i desnog srca. Nakon toga urađen je CPET, koji su izvodili medicinska sestra i farmaceut, pod supervizijom kardiologa (Myers, Arena i sar., 2014) na jednom modalitetu (ergobiciklu), da bi se simulirali uslovi stresa, sa uzorkovanjem krvi u tri vremenske odrednice: 1) u miru, 2) u piku napora, i 3) nakon prvog minuta oporavka nakon napora, a iz ovih uzoraka su merene vrednosti plazma nivoa NT-pro-BNP u laboratoriji Univerzitetskog kliničkog Centra Srbije.

Takođe, pacijenti su bili praćeni nakon momenta uzorkovanja krvi u cilju procene otkrivanja ozbiljnih srčanih neželjenih događaja, kao što su smrt kao posledica srčanih uzroka i transplantacija srca, odnosno ugradnja mehaničke pumpe za pomoć levoj komori.

Na **Shemi 2.** može se videti nacrt faza protokola kliničke studije koji je odobren od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.



Shema 2. Prikaz protokola kliničke studije

## 3.2 Metode

### 3.2.1 Studijska kohorta

U ovu prospektivnu opservacionu studiju je bilo uključeno 213 pacijenata sa dijagnostikovanom srčanom slabošću kao posledicom ishemijske bolesti srca. Bili su uključeni pacijenti oba pola, starosti između 50 i 75 godina. Ovi pacijenti su deo multicentričnog registra koji prospektivno regrutuje pacijente sa srčanom slabošću, a koji prolaze rutinsku 2-D

ehokardiografsku/dopler procenu, koja se izvodi od strane dva iskusna kardiologa. Uključujući kriterijumi su bili:

- 1) potpisan Obrazac informisanog pristanka
- 2) starost od 18 do 75 godina, bez obzira na pol
- 3) znaci i simptomi srčane slabosti uz istovremeno postojanje dokumentovane ishemijske bolesti srca (prethodni infarkt miokarda, revaskularizacija srca, smanjenje luminalnog dijametra  $\geq 50\%$  na koronarnoj angiografiji) i
- 4) mogućnost adekvatne ehokardiografske procene.

Isključujući kriterijumi su bili:

- 1) trudnoća
- 2) nepokretnost
- 3) drugi uzroci nemogućnosti vežbanja i
- 4) postojanje hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP).

Dijagnoza srčane slabosti se bazirala na tada važećim kriterijumima Evropskog udruženja kardiologa. (Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al., 2016) Kada je LVEF bila  $\geq 50\%$ , zajedno sa dodatnim predloženim kriterijumima, smatralo se da pacijenti imaju HFpEF, kada je LVEF bila 40 - 49% oni su bili klasifikovani kao HFmrEF, i kada je LVEF bila  $< 40\%$  pacijenti su bili klasifikovani kao HFrEF. Smatrano je da svi pacijenti sa dokumentovanom koronarnom bolešću (prethodni infarkt miokarda, revaskularizacija, smanjenje luminalnog dijametra  $\geq 50\%$  na koronarnoj angiografiji) imaju srčanu slabost kao posledicu ishemijske bolesti srca. Informisani pristanci su bili prikupljeni od svih pacijenata. Studija je odobrena od strane nadležnog Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

### 3.2.2 Izvođenje ehokardiografije srca

Ehokardiografija se izvodila na aparatima Hewlett-Packard 77020/A (Andover, MA) and Philips IE33 (Andover, MA) od strane dva iskusna kardiologa prema aktuelnim preporukama. (Lang, Badano, Mor-Avi i sar., 2015) (**Slika 4**).





<https://cardomedical.com/product/philips-ie33/>

*Slika 4. Philips IE33 ultrazvučni aparat*

Sveobuhvatna 2-D, M-mode, dopler i tkivna dopler ehokardiografija je urađena u skladu sa važećim smernicama. (Lang, Badano, Mor-Avi i sar., 2015) Merenja su izvedena pomoću Hewlett-Packard 77020/A (Andover, MA) i Philips IE33 (Andover, MA) uređaja, od strane dva iskusna kardiologa. Volumeni leve komore na kraju sistole (LVESV) i kraju dijastole (LVEDV) i LVEF su određeni Simpsonovom metodom, a takođe su i indeksirani prema površini tela.

Mitralna rana dijastolna brzina punjenja (E) je registrovana korišćenjem pulsnoeg Doplera. Rana dijastolna anularna brzina punjenje leve komore i sistolna anularna brzina leve komore (LV e', LV s', respektivno) dobijeni su tkivnim doplerom iz apikalnog 4-komornog prikaza sa zapreminom uzorka od 2 do 5 mm postavljenom na septalni i bočni ugao mitralnog prstena, i izračunat je njihov prosek. Za dobijanje brzine trikuspidne regurgitacije (TR) korišćeni su unapred specificirani ehokardiografski protokol i prikazi posebno dizajnirani za optimizaciju snimanja desnog srca, odnosno RV. (Rudski, Lai, Afilalo i sar., 2010) Za dobijanje TAPSE, korišćen je apikalni četvorokomorni prikaz, a kursor M-moda je postavljen kroz lateralni trikuspidni prsten u realnom vremenu. Sistolna funkcija desne komore je još procenjena u apikalnom četvorokomornom preseku merenjem trikuspidne anularne sistolne brzine (RV s'). Sve mere predstavljaju srednju vrednost merenja u 3 srčana ciklusa za subjekte u sinusnom ritmu i srednju vrednost od 5 srčanih ciklusa za pacijente sa atrijalnom fibrilacijom. PASP je procenjen Dopler ehokardiografijom od sistolnog gradijenta pritiska između desne komore i desne pretkomore korišćenjem modifikovane Bernulijeve jednačine. (Rudski, Lai, Afilalo i sar., 2010) Pritisak u desnoj pretkomori (procenjeni jugularni venski pritisak), određen je na osnovu veličine i respiratorne kolapsibilnosti vene cavae inferior, i pridodat gradijentu da bi se dobio PASP. (Rudski, Lai, Afilalo i sar., 2010) Odnos TAPSE/PASP, mera kuplunga desne komore i plućne vaskulature (RV-PV) (Guazzi, Bandera, Pelissero i sar., 2013) je izvedena od prethodnih

parametara. U slučajevima HFpEF vodilo se računa da se identifikuje odgovarajuća etiologija koegzistentne plućne hipertenzije isključujući idiopatsku plućnu arterijsku hipertenziju. Shodno tome, pozvali smo se na metod koji su opisali Opatovski i saradnici. (Opatowsky, Ojeda, Rogers i sar., 2012) On je predložio korišćenje skora čiji je sastavni deo LV E/e', antero-posteriorni prečnik leve pretkomore i nazubljenost i/ili skraćeno vreme akceleracije plućnog protoka.

### 3.2.3 Procedura kardiopulmonalnog testa

CPET podrazumeva test opterećenja sa maskom koja se stavlja preko lica i koja omogućava gasne analize. Sastoji iz postepenog povećanja intenziteta napora do iscrpljenja ili do pojave limitirajućih simptoma ili znakova.

#### 3.2.3.1 Izvođenje kardiopulmonalnog testa opterećenja

Za potrebe ove studije svi pacijenti su radili CPET na biciklu sa uzorkovanjem krvi, izvođen od strane medicinskog tehničara i farmaceuta (**Slika 5**), a pod supervizijom supspecijaliste kardiologa, u skladu sa aktuelnim vodičima. (Myers, Arena i sar., 2014; Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012) Test je izvođen u jutarnjim časovima, dva sata nakon buđenja, prema ramp protokolu, a bio je ograničen simptomima ili prekinut kada je respiratorni količnik (RER) bio veći od 1. Propisana farmakološka terapija se nije ukidala tokom CPET. Analiza izdahnutog vazduha (gasova) je bila izvođena pomoću Sensormedics (Vmax, Yorba Linda, CA) ili Cardiovit CS 200 (Schiller, Baar, Švajcarska) metaboličkog uređaja. Kriterijumi za završetak testa su bili sledeći:

- 1) pojava simptoma (dispnea i/ili zamor),
- 2) dugotrajne ventrikularne tahikardije,
- 3) kratkotrajne ventrikularne tahikardije sa uticajem na hemodinamsku stabilnost,
- 4) horizontalna ili nishodna depresija ST segmenta  $>2$  mm, ili
- 5) pad sistolnog krvnog pritiska  $>20$  mmHg tokom progresivnog napora
- 6)  $RER \geq 1.0$ .



*Slika 5. Izvođenje kardiopulmonalnog testa u skladu sa protokolom*

Srčana frekvenca (HR) je bila određivana u miru, u piku napora i nakon prvog minuta oporavka (HRR-1).  $VO_2$ ,  $VCO_2$ , VE i  $P_{ET}CO_2$  su bili dobijeni metodom “dah-po-dah” i štampani u intervalima od 10 sekundi. Pik  $VO_2$  i pik RER (količnik  $VCO_2$  i  $VO_2$ ) su bili izraženi kao najviši 10-sekundni prosečni uzorak dobijen tokom poslednjih 20 sekundi testa. Nagib VE/ $VCO_2$  krive (VE/ $VCO_2$  slope) je bio izračunat koristeći tabelarni proračun (Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA) uz pomoć linearne regresije najmanjih kvadrata ( $y = mx + b$ ,  $m$ =nagib). Zaravnjenje krive potrošnje kiseonika (“flattening”  $VO_2$ ) je definisano kao zaravnjenje krive  $VO_2$  u odnosu na radno opterećenje (WR). Nagib  $VO_2$ /WR (ili  $\Delta VO_2/\Delta WR$ ) je automatski bio računat pomoću CPET opreme i softverskog paketa prema formuli:  $\text{pik}VO_2/T - 0.75 \times S$ , gde je T je vreme povećanja napora; S nagib povećanja WR u Watt/min. Značajnim zaravnjenjem se smatralo kada je drugi nagib smanjen za  $>35\%$  u poređenju sa prvim, tokom  $\geq 30$  s, pri predviđenom  $VO_2 < 85\%$ . (Belardinelli, Lacalaprice, Carle i sar., 2003) Periodično disanje tokom CPET je definisano kao što je opisano u literaturi. (Mezzani, Agostoni, Cohen-Solal i sar., 2009)

### 3.2.3.2 Parametri kardiopulmonalnog testa opterećenja

Najznačajniji parametri koji se dobijaju prilikom CPET su sledeći:

- **Potrošnja kiseonika ( $VO_2$ )** – predstavlja količinu kiseonika koja se udahne iz vazduha plućnom ventilacijom tokom određenom vremenskog perioda. Uglavnom se izražava u ml/min. Maksimalna potrošnja kiseonika ( $VO_{2max}$ ) se definiše kao najveća postignuta vrednost potrošnje kiseonika, uprkos progresivnom povećanju opterećenja koje se primenjuje, ali ukoliko su dostignuti kriterijumi maksimalnosti testa. Ova vrednost uglavnom predstavlja vrednost platoa  $VO_2$  krive tokom testa. U slučajevima kada plato ne može da se identifikuje, pik  $VO_2$  predstavlja najvišu vrednost dobijenu na kraju testiranja i to je uglavnom vrednost kojom se rukovodimo u kliničkoj praksi. Odgovor na opterećenje zavisi od funkcije kardiovaskularnog, pulmonalnog sistema i periferne muskulature. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010; Herdy i Uhnlerdorf, 2011; Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Piepoli, Corra, Agostoni i sar., 2006; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention, 2006; Wasserman i Whipp, 1975) Vrednosti pik  $VO_2$  zavise i od godina starosti, pola, telesne težine, visine, nivoa fizičke aktivnosti, genetske predispozicije i etničkog porekla, pa je praksa da se dobijena vrednost normalizuje za telesnu masu. Najčešće korišćena jednačina za predviđanje normalnog nivoa pik  $VO_2$  ili  $VO_{2max}$  je prodležena od strane Wassermana i Whippa. (Wasserman i Whipp, 1975) Pik  $VO_2$  se smatra normalnim kada je iznad 85% predviđene vredosti. (Wasserman i Whipp, 1975)
- **Anaerobni ili ventilatorni prag (AT)** – Vrednosti  $VO_2$  merene u prvom ventilatornom pragu ( $VT_1$ ) ili anaerobnom pragu određene su nelinearnim rastom plućne ventilacije (VE) u odnosu na  $VO_2$ . (Herdy, Ritt, Stein i sar., 2016) Sa fiziološke tačke gledišta, anaerobni prag predstavlja najvisi nivo opterećenja koji može biti dostignut bez porasta laktata u krvi i posledične plućne hiperventilacije. (Wasserman i Whipp, 1975) Normalne vrednosti AT kod odraslih osoba su 40-65% vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika. (Wasserman i Whipp, 1975)
- **Minutna ventilacija (VE)** – izražena je u litrima po minuti i predstavlja volumen vazduha koji se udiše i izdiše iz pluća prilikom disanja. U miru se normalno ventilira 7-9 l/min, dok se kod sportista može dostići i vrednost od 200l/min tokom maksimalnog napora. (Wasserman i Whipp, 1975) Ventilacija se povećava tokom povećanja opterećenja tokom CPET, i pokazano je da zdrava osoba nikada nije ograničena plućnom ventilacijom u naporu.
- **Periodično ili oscilatorno disanje (EOV)** je veoma značajan fenomen, koji je pokazatelj loše prognoze kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Definiše se kao oscilirajući šablon disanja koji postoji u 60% vremena tokom napora, sa amplitudom od  $\geq 15\%$  u poređenju sa srednjim vrednostima u miru. (Corra, Giordano, Bosimini i sar., 2002) Takođe, potrebne su barem tri varijacije amplitude disanja, da bi se disanje zvalo oscilatornim. (Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Piepoli, Corra, Agostoni i sar., 2006; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention, 2006)

- **Respiratorni koeficijent ili količnik (RER)** – pokazuje odnos između proizvodnje CO<sub>2</sub> i potrošnje O<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>). On je trenutno najbolji neinvazivni pokazatelj maksimalnog intenziteta opterećenja. Vrednosti iznad 1.0 dovoljno dobro pokazuju zadovoljenje kriterijuma maksimalnosti, međutim vrednosti CPET ≥ 1.1 se ipak standardno smatraju maksimalnim, ali se u praksi retko postižu. (Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Almeida, Stefani, Nascimento i sar., 2014)
  
- **Ventilatorni ekvivalent kiseonika (VE/VO<sub>2</sub>) i ugljen dioksida (VE/VCO<sub>2</sub>)** – predstavljaju odnos između minutne ventilacije i potrošnje kiseonika (VE/VO<sub>2</sub>) i između minutne ventilacije i produkcije ugljen-dioksida (VE/VCO<sub>2</sub>), respektivno. Oba odnosa se smanjuju sa intezitetom napora, VE/VO<sub>2</sub> dostiže svoj minimum pre AT, a onda sa povećanjem napora, povećava se ventilacija kako bi se eliminisala povećana količina ugljen-dioksida koja se stvara, ipak količina stvorenog ugljen-dioksida je velika. Ovo rezultira puferovanjem laktata bikarbonatima u krvi. (Wasserman i Whipp, 1975) Kasnije, VE/VCO<sub>2</sub> se povećava (tačka respiratorne kompenzacije ili drugi ventilacioni prag – VT2), što vodi povećanoj ventilaciji (kompenzatornoj respiratornoj alkalozii, koja je odgovor na smanjenje pH u krvi zbog progresivnog nakupljanja mlečne kiseline u skeletnim mišićima). (Wasserman i Whipp, 1975) VE/VO<sub>2</sub> pokazuje ventilatornu potrebu za određenim nivoom potrošnje kiseonika, dajući tako indeks ventilatorne efikasnosti. Pacijenti sa neadekvatnim odnosom pulmonalne ventilacije i pulmonalne perfuzije (povećanim fiziološki mrtvim prostorom) ventiliraju neefikasno i imaju visoke vrednosti VE/VO<sub>2</sub>, što se uočava kod plućnih oboljenja i srčane slabosti. (Wasserman i Whipp, 1975) VE/VCO<sub>2</sub> pokazuje ventilatornu potrebu da eliminiše određenu količinu ugljen-dioksida koju proizvode aktivna tkiva. Dodatno, nagib krive VE/VCO<sub>2</sub> je veza između VE na y-osi i VCO<sub>2</sub> na x-osi i može biti određena i prilikom submaksimalnog testa. (Arena, Myers i Guazzi, 2008)
  
- **End-tidalni parcijalni pritisak ugljen-dioksida (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>)** – pokazuje odnos ventilacije i perfuzije pulmonalnog sistema, pa tako i srčanu funkciju. (Wasserman i Whipp, 1975) Vrednosti ispod 30 mmHg u miru se smatraju abnormalnim, a takođe porast u naporu manji od 3-8 mmHg nije adekvatan i ukazuje na problem.
  
- **Kiseonični puls (O<sub>2</sub> puls)** – predstavlja odnos između VO<sub>2</sub> (ml/min) i srčane frekvence. Pokazatelj je udarnog volumena srca tokom napora.
  
- **Disajna rezerva (VE/MVV ili BR)** – predstavlja odnos između maksimalne minutne ventilacije tokom napora (VE) i maksimalne voljne ventilacije (MMV) u miru, izražene u l/min. MVV može biti pretpostavljena koristeći određene jednačine ili merena direktno pomoću spirometrijskog testa neposredno pre testa opterećenja. Normalne vrednosti su više od 0.20. (Herdy, Ritt, Stein i sar., 2016) Međutim, disajna rezerva može biti iscrpljena u fiziološkim uslovima, zbog povećane motivacije za test i po pravilu većeg nivoa napora, kao na primer kod sportista. Ovaj parametar se koristi u rasvetljavanju uzroka dispneje, i kada je smanjen, dispneja je uzrokovana poremećajem plućne funkcije, tj. ventilacije. (Wasserman i Whipp, 1975)
  
- **Kriva radne efikasnosti (ΔVO<sub>2</sub>/ΔWR)** – predstavlja vezu između VO<sub>2</sub> u ml/min i radnog opterećenja (WR) u W i može se meriti samo tokom testa opterećenja na

cikličnom ergometru po ramp protokolu. Njena vrednost u normalnim uslovima progresivo i linerano raste do maksimalnog napora. Normalne vrednosti kod odraslih su 9 ml/minW (najniži limit je 8.6 ml/minW). (Herdy, Ritt, Stein i sar., 2016) Vrednosti manje od ovih ukazuju na to da je uzrok smanjene tolerancije napora smanjena radna efikasnost srca.

- **Kriva efikasnosti preuzimanja kiseonika (OUES)** je takođe proučavana i merena kao veza  $O_2$  i logaritamske transformacije VE (baza 10). OUES daje informacije o težini srčane slabosti. (Davies, Wensel, Georgiadou i sar., 2006) Slično nagibu krive VE/VCO<sub>2</sub>, ne zahteva maksimalan test.
- **T<sub>1/2</sub> VO<sub>2</sub>** je vreme potrebno za pad nivoa  $O_2$  za 50% mereno tokom vremena od pika napora (od početka faze oporavka). (Scrutinio, Passantino, Lagioia i sar., 1998.)

### 3.2.3.3 Izvođenje šestominutnog testa hodom

Šestominutni test hodanja (6MWT) se izvodio kao dodatak CPET testu na biciklu u našem ispitivaju, koristeći standardne procedure. (American Thoracic Society; American College of Chest Physicians, 2003)

### 3.2.4 Procedura uzorkovanja krvi i biohemijskih analiza

Uzorci krvi za analizu NT-pro-BNP (20 ml) su bili uzeti u miru i u piku CPET, kao i nakon prvog minuta odmora nakon testa, pomoću braunile plasirane u brahijalnu venu pacijenta 30 minuta pre testa. Uzorci su bili čuvani na -80°C i centrifugirani na 4000 Hz. NT-pro-BNP je bio meren u plazmi u svim uzorcima pomoću imunoesej “sandwich” tehnike (pro-BNP II, Cobas, Burges Hill, Engleska) sa donjim limitom osetljivosti od 5 pg/ml.

Korišćen je Elecsys pro-BNP imunitest. On se pokazao optimalnim za in vitro kvantitativno određivanje NT-pro-BNP u humanom serumu i plazmi, a indikovao je kada postoji sumnja da postoji kongestivno oboljenje srca ili neki blaži oblik srčane disfunkcije. (Mueller, Gegenhuber, Poelz i sar., 2004; Prontera, Emdin, Zucchelli i sar., 2004; Pfister, Scholz, Wielckens i sar., 2004; Seino, Ogawa, Yamashita i sar., 2004; Costello-Boerrigter, Redfield, Rodeheffer i sar., 2004; Fonseca, Sarmiento, Minez i sar., 2004; Hunt, Richards, Nicholls i sar., 1997) Elecsys pro-BNP test je takođe indikovao za stratifikaciju rizika kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i kongestivnim oboljenjem srca, a takođe se može koristiti i u praćenju terapije kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore. (Troughton, Frampton, Yandle i sar., 2000; Troughton, Prior, Pereira i sar., 2004) Elektrohemitluminescentni imunitest “ECLIA” je predviđen za upotrebu na Elecsys i Cobas e-analizatorima.

#### 3.2.4.1 Princip testiranja

Korišćen je imunoesej sandwich princip. Ukupno trajanje testa: 18 minuta.

- Prva inkubacija: antigen u uzorku (20  $\mu$ L biotinom obeleženo poliklonsko NTproBNP-specifično poliklonsko antitelo i NT-pro-BNP-specifično antitelo obeleženo rutenijum kompleksom Tris(2,2'-bipiridil)rutenium(II)-kompleks – (Ru(bpy)) reaguju i formiraju sendvič kompleks.
- Druga inkubacija: Nakon dodavanja mikročestica obeleženih streptavidinom kompleks se vezuje za čvrstu fazu interakcijom biotina i streptavidina.
- Reakciona smeša se usisa u mernu ćeliju gde se mikročestice magnetski vezuju za površinu elektrode. Nevezane substance se zatim uklanjaju ProCell-om. Primenom napona na elektrodi, indukuje se hemiluminiscentna emisija, koja se meri pomocu fotomultiplikatora.
- Rezultati se određuju pomoću kalibracione krive koja je instrument specifična i dobija se kalibracijom dve tačke i master krive obezbeđene preko barkoda reagensa.

### 3.2.4.2 Reagensi – radni rastvori

M – Streptavidinom obložene mikročestice (providan poklopac), 1 boca, 6,5 mL: Streptavidinom obložene mikročestice, 0,72 mg/mL; vezivni kapacitet: 470 ng biotin/mg mikročestica; konzervans.

R1 – Anti-NT-proBNP-At~biotin (sivi poklopac), 1 boca, 9 mL: Biotinilizovano poliklonsko anti-NT-pro-BNP antitelo (ovce) 1,5  $\mu$ g/mL; fosfatni pufer 40 mmol/L, pH 7,4; konzervans.

R2 – Anti-NT- proBNP-At~Ru(bpy) (crni poklopac), 1 boca, 9 mL: Poliklonsko anti-NT-pro-BNP antitelo (ovce) obeleženo rutenijum kompleksom 1,7  $\mu$ g/mL; fosfatni pufer 40 mmol/L, pH 7,4; konzervans.

Primenjene su sve mere opreza uobičajne za rukovanje laboratorijskim reagensima. Odlaganje celokupnog materijala je bilo u skladu sa lokalnim propisima. Podaci o sigurnosti su mogli biti dostavljeni profesionalnom korisniku na zahtev. Sa svim reagensima i tipovima uzoraka izbegavano je stvaranje pene (uzorci, kalibratori i kontrole). Reagensi su se čuvali na 2-8°C. Elecsys pro-BNP reagens kit se čuvao uspravno da bi se obezbedila potpuna raspoloživost mikročestica tokom automatskog mešanja pre upotrebe. Reagensi su bili stabilni na 2-8°C neotvoreni do označenog roka trajanja, a nakon otvaranja na 2-8°C tokom 12 nedelja. Na Cobas e analizatorima (**Slika 6**) su bili stabilni 8 nedelja. Svaki Elecsys pro-BNP II reagens set posedovao je barkod etiketu koja je sadržala specifičnu informaciju za kalibraciju određenog lota reagensa. Kalibracija se morala izvoditi jednom za svaki lot reagensa korišćenjem svežeg reagensa (tj. ne više od 24 časa od kada je reagens kit postavljen na analizator). Ponavljanje kalibracije se izvodilo nakon 1 meseca (28 dana) kada su se koristili reagensi istog lota, odnosno nakon 7 dana (kada je korišćen isti reagens kit na analizatoru), kao i prema potrebi, na primer, kada su rezultati kontrole kvaliteta bili izvan određenih granica. Za kontrolu kvaliteta koristili su se Elecsys PreciControl II Cardiac 1 i 2. Kontrole za različite raspone koncentracija su se radile kao pojedinačna određivanja najmanje jednom u toku 24 časa upotrebe jednog testa, jednom po reagens kitu i posle svake kalibracije. Kontrolni intervali su bili prilagođeni zahtevima svake

laboratorije. Dobijene vrednosti su bile u okviru definisanih opsega. Određene su korektivne mere koje su trebale da se primenjuju za slučaj da su vrednosti bile van opsega.

### 3.2.4.3 Sakupljanje i priprema uzorka

Kao što je već pomenuto, uzorci krvi za analizu NT-pro-BNP (20 ml) su bili uzeti u miru i u piku CPET, kao i nakon prvog minuta odmora nakon testa. Korišćeni su samo uzorci seruma prikupljeni korišćenjem standardnih epruveta za uzorke ili epruveta koje sadrže separacioni gel. Li- i NH- heparin plazma su bili prihvaćeni i ispitani. Uzeto je u obzir da kada se koristi K3-EDTA plazma, dobijene vrednosti mogu biti do 10% niže. (Data on file at Roche Diagnostics) Reprezentativni rezultat je bio: 95% interval pouzdanosti za oporavak u serumu = 74-94%. Kriterijum: Oporavak u okviru od 90-110% serumske vrednosti ili nagiba 0.9-1.1 + odsečak u okviru  $< \pm 2 \times$  analitička senzitivnost (LDL) + koeficijent korelacije  $> 0.95$ . Uzorci su bili stabilni tri dana na 20-25°C, šest dana na 2-8°C. 24 (Yeo, Wu, Apple i sar., 2003), 12 meseci na - 20°C, dok su uzeti uzorci koji su bili čuvani duže od godinu dana morali biti čuvani na - 80°C. Navedene vrste uzoraka bile su testirane korišćenjem odabrane grupe epruveta za sakupljanje uzoraka koje su bile komercijalno dostupne u vreme testiranja, što ne znači da su sve dostupne epruvete svih proizvođača bile i ispitane. Za postupanje sa uzorcima u primarnim epruvetama (sistemima za sakupljanje uzoraka), sledili smo uputstva proizvođača epruveta. Uzorci koji su sadržali precipitate pre izvođenja analize bili su centrifugirani na 4000 Hz. Nisu korišćeni toplotom-inaktivirani uzorci. Takođe nisu korišćeni ni uzorci i kontrole stabilizovane azidima. Uzorci pacijenata, kalibratori i kontrole bili su dovedeni na sobnu temperaturu (20-25°C) pre merenja. Zbog mogućeg efekta isparavanja, uzorci, kalibratori i kontrole na analizatorima su bile izmerene u roku od 2 sata.



<https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/cobas-e-411-ins-502.html>

*Slika 6. Cobas e analizator*



### 3.2.4.4 Dobijanje rezultata

Analizator je automatski izračunavao koncentracije analita svakog uzorka (bilo u pmol/L ili u pg/mL; faktori konverzije: pmol/L x 8,457 = pg/mL i pg/mL x 0,118 = pmol/L).

Opseg merenja (Data on file at Roche Diagnostics) je bio 0.6-4130 pmol/L ili 5-35000 pg/mL (definisano donjom detekcionom granicom i maksimumom master krive). Vrednosti ispod detekcione granice označavale su se kao <0.6 pmol/L (<5 pg/mL). Vrednosti iznad raspona opsega merenja označavale su se >4130 pmol/L (>35000 pg/mL) ili do 8277 pmol/L (70000 pg/mL) za 2x razblažene uzorke. Uzorci u kojima je NT-pro-BNP koncentracija bila iznad opsega merenja razblaživani su sa Elecsys Diluent Universal. Preporučeno razblaženje je bilo u odnosu 1:2 (automatski kod Cobas e analizatora, ili ručno). Koncentracija razblaženog uzorka morale su biti >1770 pmol/L ili >15000 pg/mL. Posle ručnog razblaženja neophodno je bilo pomnožiti rezultat faktorom razblaženja. Ukoliko je razblaženje vršio instrument Cobas e, softver je automatski uzimao razblaženje u obzir prilikom utvrđivanja koncentracije u uzorku. Razblaženje u odnosu 1:10 podrazumevalo je maksimum devijacije od 25% u odnosu na teorijsku vrednost.

Prema uputstvu, na određivanje koncentracije NT-pro-BNP ne utiču ikterus (bilirubin <599 µmol/L, odnosno <35 mg/dL), hemoliza (Hb <0.869 mmol/L ili <1.4 g/dL), lipemija (trigliceridi <45.6 mmol/L ili <4000 mg/dL), i biotin <123 nmol/L ili <30 ng/mL. Kod pacijenata koji primaju terapiju sa visokim dozama biotina (tj. >5 mg/dnevno), nije bilo preporučljivo uzimati uzorak najmanje 8 sati nakon poslednjeg unošenja biotina. Nije primećena interferencija od strane reumatoidnih faktora u koncentraciji do 1500 IU/mL i uzorcima pacijenata na dijalizi. Nije primećen "hook efekat" visoke doze kod koncentracija NT-pro-BNP do 33.400 pmol/L (300000 pg/mL). In vitro testovi izvršeni su u našoj laboratoriji na 51 uobičajeno korišćenih lekova i nije primećena bilo kakva interferencija. Rizik od interferencije zbog potencijalnih imunoloških reakcija između komponenata testova i retkih seruma, sveden je na minimum dodavanjem pogodnih aditiva. S obzirom da je u retkim slučajevima moglo doći do interferencije usled izuzetno visokih titrova antitela na streptavidin i rutenijum., ovaj test je ojačan aditivima koji svode pomenute efekte na minimum. U dijagnostičke svrhe, rezultate smo procenjivali zajedno sa istorijom bolesti pacijenta, zajedno sa kliničkim pregledom i drugim nalazima.

Već je pomenuto da je prag uobičajenih vrednosti NT-pro-BNP 125 pg/mL. NT-pro-BNP vrednosti ispod 125 pg/mL isključuju srčanu disfunkciju sa visokim procentom sigurnosti kod pacijenata sa simptomima koji ukazuju na srčanu insuficijenciju kao što je na primer dispnea. (Al-Barjas, Nair, Ayrton i sar., 2004) NT-pro-BNP vrednosti iznad 125 pg/mL mogu ukazivati na srčanu disfunkciju i povezane su sa povećanim rizikom od srčanih komplikacija (infarkt miokarda, srčana insuficijencija, smrt). Mada su polno specifične razlike u NT-pro-BNP vrednostima praga kod muškaraca (100 pg/mL) i žena (150 pg/mL) bile primećene, klinički cutoff od 125 pg/mL daje dovoljnu dijagnostičku preciznost za oba pola. (Al-Barjas, Nair, Ayrton i sar., 2004; Gustafsson, Badsckjær, Stensgaard i sar., 2003)

NT-pro-BNP koncentracije u referentnoj populaciji prikazane su u tabelama 3,4 i 5, i izračunate su u laboratoriji u kojoj su obrađivani uzorci pacijenata koji su učestvovali u studiji. Koncentracija NT-pro-BNP određena je kod 1981 dobrovoljnog davaoca krvi starosti između 18 i 65 godina, kao i kod 283 starija pacijenta starosti između 50 i 90 godina, bez poznatog srčanog

rizika, simptoma ili medicinske istorije. Opisna statistika za NT-pro-BNP koncentracije (pg/mL) i tri referentne grupe prikazana je u tabelama koje slede.

*Tabela 1. Vrednosti NT-pro-BNP koncentracija (pg/mL) kod osoba oba pola. SD – standardna devijacija*

| Osobe oba pola   |      |       |       |       |      |        |
|------------------|------|-------|-------|-------|------|--------|
| Starost (godine) | > 45 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | ≥ 75 | Ukupno |
| Broj (N)         | 1321 | 408   | 398   | 102   | 33   | 2264   |
| Srednja vrednost | 36   | 49    | 73    | 107   | 211  | 50     |
| SD               | 30   | 63    | 84    | 85    | 152  | 62     |
| Medijana         | 20   | 31    | 47    | 95    | 174  | 28     |
| 95 percentil     | 97   | 121   | 198   | 285   | 526  | 149    |
| 97,5 percentil   | 115  | 172   | 263   | 349   | 738  | 196    |

*Tabela 2. NT-pro-BNP koncentracije (pg/mL) kod muškaraca. SD – standardna devijacija*

| Muškarci         |      |       |       |       |      |        |
|------------------|------|-------|-------|-------|------|--------|
| Starost (godine) | > 45 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | ≥ 75 | Ukupno |
| Broj (N)         | 815  | 278   | 259   | 61    | 13   | 1426   |
| Srednja vrednost | 28   | 39    | 57    | 105   | 163  | 40     |
| SD               | 26   | 64    | 74    | 88    | 116  | 55     |
| Medijana         | 20   | 22    | 38    | 84    | 151  | 20     |
| 95 percentil     | 63   | 84    | 161   | 241   | 486  | 113    |
| 97,5 percentil   | 86   | 121   | 210   | 376   | 486  | 169    |

Tabela 3. NT-pro-BNP koncentracije (pg/mL) kod žena. SD – standardna devijacija

| Žene             |      |       |       |       |      |        |
|------------------|------|-------|-------|-------|------|--------|
| Starost (godine) | > 45 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | ≥ 75 | Ukupno |
| Broj (N)         | 508  | 130   | 139   | 41    | 20   | 838    |
| Srednja vrednost | 48   | 72    | 101   | 109   | 243  | 68     |
| SD               | 33   | 57    | 94    | 84    | 167  | 69     |
| Medijana         | 37   | 55    | 80    | 85    | 191  | 48     |
| 95 percentil     | 116  | 169   | 247   | 285   | 738  | 177    |
| 97,5 percentil   | 130  | 249   | 287   | 301   | 738  | 254    |

Korelacija NT-pro-BNP sa NYHA klasifikacijom kod pacijenata sa postavljenom dijagnozom hronične srčane insuficijencije kod pacijenata sa smanjenom LVEF (najveći broj pod terapijom), je prikazana u **Tabeli 4**.

Tabela 4. Vrednosti NT-pro-BNP (pg/mL) kod pacijenata sa srčanom slabošću i smanjenom ejectionom frakcijom leve komore. SD – Standardna devijacija

| NYHA funkcionalna klasa |      |      |       |       |
|-------------------------|------|------|-------|-------|
|                         | I    | II   | III   | IV    |
| Broj (N)                | 182  | 250  | 234   | 35    |
| Srednja vrednost        | 1016 | 1666 | 3029  | 3465  |
| SD                      | 1951 | 2035 | 4600  | 4453  |
| Medijana                | 342  | 951  | 1571  | 1707  |
| 5 percentil             | 33,0 | 103  | 126   | 148   |
| 95 percentil            | 3410 | 6567 | 10449 | 12188 |
| % > 125 pg/ml           | 79   | 94   | 95    | 97    |

Elecsys pro-BNP II test ne pokazuje nikakve značajne ukrštene reakcije sa supstancama datim u **Tabeli 5.** (testirano za NT-pro-BNP koncentracije od približno 230 pg/mL odnosno 2300 pg/mL).

*Tabela 5. Supstance koje ne pokazuju značaje ukrštene reakcije sa Elecsys pro-BNP II testom*

| Supstance  | Maksimalna korišćena koncentracija | Ukrštena reakcija % |
|--|------------------------------------|---------------------|
| Adrenomedulin  | 1,0 ng/mL                          | < 0,001             |
| Aldosteron   | 0,6 ng/mL                          | < 0,001             |
| Angiotenzin I  | 0,6 ng/mL                          | < 0,001             |
| Angiotenzin II   | 0,6 ng/mL                          | < 0,001             |
| Angiotenzin III  | 1,0 ng/mL                          | < 0,001             |
| ANP28  | 3,1 µg/mL                          | < 0,001             |
| Arg-Vazopresin   | 1,0 ng/mL                          | < 0,001             |
| BNP 32   | 3,5 µg/mL                          | < 0,001             |
| CNP 22   | 2,2 µg/mL                          | < 0,001             |
| Endotelin  | 20 pg/ml                           | < 0,001             |
| NT-pro-ANP (prepro-ANP <sub>26-55</sub> )                    | 3,5 µg/mL                          | < 0,001             |
| NT-pro-ANP <sub>31-67</sub> (prepro-ANP <sub>56-92</sub> )   | 1,0 ng/mL                          | < 0,001             |
| NT-pro-ANP <sub>79-98</sub> (prepro-ANP <sub>104-123</sub> ) | 1,0 ng/mL                          | < 0,001             |
| Renin  | 50 ng/mL                           | < 0,001             |
| Urodilatin   | 3.5 µg/mL                          | < 0,001             |

### 3.2.5 Statistička analiza podataka

Rezultati su izraženi kao srednja vrednost i standardna devijacija (SD) za parametarske varijable, kao i medijana i interkvartilni opseg (IQR) za varijable koje nisu imale normalnu distribuciju.

Analiza distribucije je urađena pomoću Kolmogorov – Smirnov testa, u cilju transformacije podataka koji nisu normalno distribuirani. Kategorički podaci su izraženi u procentima.

Studentov t-test je korišćen da se proceni razlika u ključnim kontinuiranim varijablama između pacijenata koji imaju HFrEF i koji imaju HFmrEF/HFpEF. Razlika u kategoričkim podacima između ovih podgrupa je bila procenjena testom Chi-kvadrat. Korelacija između varijabli je bila izvedena pomoću Pearson-ovog i Spearman-ovog testa u zavisnosti od raspodele.

Univarijantna i multivarijantna Cox regresiona analiza je bila korišćena za procenu prognostičkih vrednosti ključnih CPET i biohemijskih parametara. Za multivarijantnu regresiju korišćen je kondicionalni model sa stepenastim unosom.

Hijerarhijski modeli su bili definisani razmatrajući statističku značajnost i kliničku relevantnost nezavisnih varijabli, uzimajući u obzir primarne efekte i sekundarne nivoe interakcije u svakom modelu. Oni su bili poređeni koristeći površinu ispod Receiver Operating Characteristic (ROC) krive, kao mere prediktivne sposobnosti. Dve po dve tabele su bile formirane za procenu senzitivnosti (Sn), specifičnosti (Sp), prediktivne vrednosti i 95% intervala pouzdanosti za NT-pro-BNP.

Kaplan-Meier analiza je korišćena za procenu prognostičke vrednosti odgovora NT-pro-BNP.

Prilikom statističke analize korišćen je statistički softverski paket SPSS 27.0 (IBM, Armonk, New York). Statistički softverski paket je korišćen za sve navedene analize. Svi testovi sa p-vrednošću  $<0.05$  su smatrani statistički značajnima.

### **3.2.6 Praćenje pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja**

Nakon izvedenog CPET, pacijenti su bili praćeni u cilju otkrivanja ozbiljnih srčanih neželjenih događaja kroz posete bolnici ili pregled medicinskog kartona pacijenata tokom perioda praćenja. Ozbiljnim srčanim neželjenim događajima smatrali su se:

- 1) smrt iz srčanih razloga
- 2) transplantacija srca
- 3) mehanička pumpa za pomoć levoj komori (LVAD)

## 4.0 REZULTATI

### 4.1 Klinički, ehokardiografski i CPET parametri kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću i redukovanom odnosno, srednje-očuvanom i očuvanom ejectionom frakcijom leve komore srca

Srednja starost ispitanika je bila  $64 \pm 9$  godina; 85% je bilo muškog pola. Od ukupno 213 pacijenata, 123 (57.7%) su bili sa dijagnozom ishemijske HFrEF, a 90 (42.3%) sa dijagnozom ishemijske HFmrEF/HFpEF.

Odabrani klinički, ehokardiografski i CPET podaci ispitanika sa HFrEF i HFmrEF/HFpEF navedeni su u **Tabelama 6 i 7**.

Ispitanici sa HFrEF i HFmrEF/HFpEF bili su sličnih godina, distribucije po polu i indeksa telesne mase (BMI). Pacijentima sa dijagnozom HFrEF češće su bili propisani beta blokatori, statini, inhibitori renin-angiotenzinskog sistema i antagonisti mineralokortikoidnih receptora. Ovi bolesnici su takođe imali višu NYHA klasu, pokazali su značajno veći PASP, dok je odnos TAPSE i TAPSE/PASP bio niži ( $p < 0.001$ ).

Tokom ergospirometrijskog testiranja nije bilo neželjenih kardiovaskularnih događaja. Dostignuti RER je bio nešto viši kod bolesnika sa HFmrEF/HFpEF u odnosu na one sa HFrEF, ali su obe grupe imale  $RER > 1$ , što je pokazatelj maksimalnosti testa.

Dok se HR u mirovanju i maksimalnom opterećenju nije razlikovao među bolesnicima sa HF, u proseku, oni sa HFrEF su imali lošiji odgovor na CPET, uključujući nižu HRR-1, pik  $VO_2$  i  $P_{ET}CO_2$ . Ventilatorna efikasnost je bila lošija, što se manifestovalo većim nagibom  $VE/VCO_2$  krive, kao i češćom pojavom oscilatorne ventilacije.

Pacijenti sa HFrEF su imali više plazma nivoa NT-pro-BNP u miru, piku napora i oporavku od napora, u odnosu na HFmrEF/HFpEF ( $p < 0.001$ ), dok je porast tokom napora i pad nivoa ovog hormona u oporavku od napora bio sličan ( $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir i  $\Delta$ NT-pro-BNP oporavak/pik) (**Tabela 8**).

Tabela 6. Kliničke i ehokardiografske karakteristike pacijenata sa dijagnozom ishemijske HFrEF i HFmrEF/HFpEF

|                                     | <b>HFrEF<br/>(n=123)</b> | <b>HFmrEH/HFpEF<br/>(n=90)</b> | <b>P vrednost</b> |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>Kliničke karakteristike</b>      |                          |                                |                   |
| <b>Starost, godine</b>              | 63 ± 10                  | 64 ± 9                         | ns                |
| <b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>        | 26.6 ± 4.4               | 26.7 ± 4.4                     | ns                |
| <b>Ženski pol, n (%)</b>            | 18 (14.6%)               | 13 (14.4%)                     | ns                |
| <b>NYHA klasa I, n (%)</b>          | 14 (11.4%)               | 33 (37.1%)                     | <0.001            |
| <b>NYHA klasa II, n (%)</b>         | 62 (50.4%)               | 35 (39.3%)                     | ns                |
| <b>NYHA klasa III, n (%)</b>        | 43 (35.0%)               | 18 (20.2%)                     | 0.022             |
| <b>NYHA klasa IV, n (%)</b>         | 3 (2.4%)                 | 2 (2.2%)                       | ns                |
| <b>6MWT, m</b>                      | 351 ± 84                 | 369 ± 98                       | ns                |
| <b>Lekovi u terapiji</b>            |                          |                                |                   |
| <b>Beta blokatori, n (%)</b>        | 87 (70.7%)               | 52 (57.8%)                     | <0.001            |
| <b>ACE-inhibitor ili ARB, n (%)</b> | 100 (81.3%)              | 62 (68.9%)                     | <0.001            |
| <b>MRA, n (%)</b>                   | 66 (53.7%)               | 35 (38.9%)                     | <0.001            |
| <b>Statini, n (%)</b>               | 98 (79.7%)               | 65 (72.2%)                     | <0.001            |
| <b>Ehokardiografija</b>             |                          |                                |                   |
| <b>LV EF, %</b>                     | 30 ± 6                   | 47 ± 7                         | <0.001            |
| <b>PASP, mmHg</b>                   | 4 ± 11                   | 37 ± 11                        | 0.005             |
| <b>TAPSE, mm</b>                    | 17 ± 3                   | 19 ± 3                         | 0.001             |
| <b>TAPSE/PASP, mm/mmHg</b>          | 0.46 ± 0.17              | 0.56 ± 0.21                    | <0.001            |

ACE – angiotenzin konvertujući enzim, ARB – blokator angiotenzin II receptora, BMI – indeks telesne mase, LV EF – ejectiona frakcija leve komore, HFrEF – srčana slabost sa smanjenom ejectionom frakcijom, HFmrEF/HFpEF – srčana slabost sa srednje očuvanom i očuvanom ejectionom frakcijom, NYHA – New York Heart Association, MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptora, 6MWT – šestominutni test hodanja, PASP – sistolni pritisak plućne arterije, TAPSE – trikuspidni anularni sistolni pokret. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD), odnosno broj (%).

Tabela 7. Ergospirometrijski parametri pacijenata sa dijagnozom ishemijske HFrEF i HFmrEF/HFpEF

|  | <b>HFrEF<br/>(n=123)</b> | <b>HFmrEH/HFpEF<br/>(n=90)</b> | <b>P vrednost</b> |
|--|--------------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>HR u miru, min<sup>-1</sup></b>                             | 74 ± 9                   | 73 ± 9                         | ns                |
| <b>Pik HR, min<sup>-1</sup></b>                                | 125 ± 16                 | 126 ± 20                       | ns                |
| <b>HRR-1, min<sup>-1</sup></b>                                 | 16 ± 5                   | 18 ± 4                         | 0.042             |
| <b>SAP u miru, mmHg</b>  | 121 ± 11                 | 127 ± 16                       | 0.001             |
| <b>Pik SAP, mmHg</b>   | 174 ± 14                 | 180 ± 13                       | 0.002             |
| <b>Pik VO<sub>2</sub>, ml•min<sup>-1</sup>•kg<sup>-1</sup></b> | 14.3 ± 4.2               | 15.7 ± 5.0                     | 0.037             |
| <b>VE/VCO<sub>2</sub> nagib</b>                                | 36 ± 9                   | 33 ± 8                         | 0.004             |
| <b>P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> u miru, mmHg</b>               | 33 ± 4                   | 34 ± 4                         | ns                |
| <b>Pik P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, mmHg</b>                  | 32 ± 5                   | 34 ± 6                         | 0.005             |
| <b>ΔP<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> pik/mir, mmHg</b>             | -1 ± 3                   | 0 ± 3                          | 0.001             |
| <b>RER</b>   | 1.04 ± 0.14              | 1.07 ± 0.11                    | 0.040             |
| <b>EOV, n (%)</b>  | 61 (49.6%)               | 23 (25.6%)                     | <0.001            |

*EOV – oscilatorno disanje u naporu, HFrEF – srčana slabost sa smanjenom ejekcionom frakcijom, HFmrEF/HFpEF – srčana slabost sa srednje očuvanom i očuvanom ejekcionom frakcijom, HR – srčana frekvenca, HRR-1 – rezerva srčane frekvence nakon jednog minuta oporavka, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> – end-tidalni parcijalni pritisak ugljen-dioksida, RER – respiratorni količnik, SAP – sistolni arterijski pritisak, VCO<sub>2</sub> – proizvodnja ugljen-dioksida, VE – minutna ventilacija, VO<sub>2</sub> – potrošnja kiseonika. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD), odnosno broj (%).*



Tabela 8. Vrednosti NT-pro-BNP kod pacijenata sa dijagnozom ishemijske HFrEF i HFmrEF/HFpEF

|   | HFrEF<br>(n=123) | HFmrEH/HFpEF<br>(n=90) | P vrednost |
|---|------------------|------------------------|------------|
| NT-pro-BNP u miru, pg/ml                | 984 (764, 1629)  | 774 (412, 1230)        | <0.001     |
| Pik NT-pro-BNP, pg/ml                   | 1012 (830, 1786) | 845 (444, 1340)        | <0.001     |
| NT-pro-BNP oporavak, pg/ml              | 990 (777, 1790)  | 808 (420, 1305)        | <0.001     |
| $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir, pg/ml      | 60 (33, 133)     | 50 (17, 114)           | ns         |
| $\Delta$ NT-pro-BNP oporavak/pik, pg/ml | -25 (-46, -9)    | -20 (-48, -7)          | ns         |

NT-pro-BNP – N-terminalni pro-B tip natriuretski peptid, HFrEF – srčana slabost sa smanjenom ejakcionom frakcijom, HFmrEF/HFpEF – srčana slabost sa srednje očuvanom i očuvanom ejakcionom frakcijom. Podaci su prikazani kao medijana (interkvartilni rang, IQR).

#### 4.2 Klinički, ehokardiografski i CPET parametri kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću sa i bez zaravnjenja trajektorije potrošnje kiseonika tokom CPET

Da bi se bolje procenila dijagnostička i prognostička vrednost NT-pro-BNP kod pacijenata sa srčanom slabošću, urađena je dodatna “sensitivity“ analiza svih merenih varijabli u odnosu na pojavu zaravnjenja krive potrošnje kiseonika prilikom ergospirometrije, koja je sama za sebe pokazatelj loše prognoze (**Tabele 9, 10**).

Sveukupno, 71 (33%) pacijenata je pokazalo zaravnjenje krive potrošnje kiseonika tokom CPET; 39 (54.9%) pacijenata je bilo sa HFrEF, dok je 32 (45.1%) imalo HFmrEF/HFpEF. Nije bilo razlike u distribuciji HFrEF i HFmrEF/HFpEF etiologije kod pacijenata sa i bez zaravnjenja krive potrošnje kiseonika ( $p>0.05$ ).

Pacijenti sa i bez zaravnjenja krive potrošnje kiseonika su bili sličnih godina, pola, BMI, sistolnog arterijskog pritiska, LVEF, kao i srčane frekvence u miru. Pacijentima kojima je kriva potrošnje kiseonika bila zaravnjena bili su ređe propisivani lekovi iz grupe beta blokatora, statina i RAS inhibitora, ali češće su im bili propisivani lekovi iz grupe antagonista mineralokortikoidnih receptora. Oni su takođe bili klasifikovani kao viša NYHA klasa, a imali su i kraću 6MWT distancu.

Pacijenti sa zaravnjenjem krive potrošnje kiseonika pokazali su značajno povećanje PASP i niži odnos TAPSE/PASP ( $p<0.001$ ). U proseku, oni su imali slabiji CPET odgovor, uključujući niže vrednosti HR, pik  $VO_2$ , i  $P_{ET}CO_2$ . Ventilatorna efikasnost im je bila lošija, što se manifestovalo višim nagibom  $VE/VCO_2$ , kao i većom EOv prevalencom. Niža HRR-1 kod ovih pacijenata nije pokazala statističku značajnost.

Pacijenati sa zaravnjenom  $VO_2$  trajektorijom su imali više nivoa NT-pro-BNP u plazmi u miru, piku napora i oporavku, kao i veće povećanje ovog hormona tokom napora. Dodatno,

oporavak NT-pro-BNP je bio sporiji, što je pokazano manjim padom nivoa ovog hormona u oporavku u odnosu na mir kod ovih pacijenata. **(Tabela 10).**

Kod svih pacijenata zajedno, zaravnjenje  $VO_2$  trajektorije i odnos TAPSE/PASP su značajno korelirali sa plazma nivoima NT-pro-BNP u miru ( $r=0.4$ ,  $-0.6$ ,  $p<0.001$ , respektivno), piku napora ( $r=0.4$ ,  $-0.6$ ,  $p<0.001$ , respektivno), i oporavku ( $r=0.4$ ,  $-0.6$ ,  $p<0.001$ , respektivno), kao i njegovom promenom tokom napora ( $r=0.2$ ,  $-0.4$ ,  $p<0.0001$ , respektivno), dok korelacije sa njegovom promenom u oporavku nije bilo ( $p>0.05$ ).

Tabela 9. Kliničke i ehokardiografske karakteristike pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću koji su pokazali zaravnjenje krive potrošnje kiseonika tokom ergospirometrije i onih koji nisu

|                                | HF bez zaravnjenja VO <sub>2</sub> trajektorije (n=142) | HF sa zaravnjenjem VO <sub>2</sub> trajektorije (n=71) | P vrednost |
|--------------------------------|---|--|------------|
| <b>Kliničke karakteristike</b> |   |  |            |
| Starost, godine                | 63 ± 10   | 65 ± 9   | ns         |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>         | 26.8 ± 4.3  | 26.5 ± 3.8   | ns         |
| Ženski pol, n (%)              | 24 (16.9%)  | 7 (9.9%)   | ns         |
| NYHA klasa I, n (%)            | 33 (23.2%)  | 14 (19.7%)   | ns         |
| NYHA klasa II, n (%)           | 78 (54.9%)  | 22 (31.0%)   | 0.001      |
| NYHA klasa III, n (%)          | 28 (19.7%)  | 33 (46.5%)   | <0.001     |
| NYHA klasa IV, n (%)           | 3 (2.1%)  | 2 (2.8%)   | ns         |
| 6MWT, m                        | 374 ± 88  | 324 ± 82   | <0.001     |
| <b>Lekovi u terapiji</b>       |   |  |            |
| Beta blokatori, n (%)          | 95 (66.9%)  | 44 (62.0%)   | 0.001      |
| ACE-inhibitor ili ARB, n (%)   | 114 (80.3%)   | 48 (67.6%)   | 0.001      |
| MRA, n (%)                     | 64 (45.1%)  | 37 (52.1%)   | <0.001     |
| Statini, n (%)                 | 120 (84.5%)   | 43 (60.6%)   | <0.001     |
| <b>Ehokardiografija</b>        |   |  |            |
| LV EF, %                       | 37 ± 10   | 35 ± 10  | ns         |
| PASP, mmHg                     | 36 ± 9  | 47 ± 9   | <0.001     |
| TAPSE, mm                      | 18 ± 3  | 16 ± 3   | <0.001     |
| TAPSE/PASP, mm/mmHg            | 0.55 ± 0.18   | 0.37 ± 0.15  | <0.001     |

ACE – angiotenzin konvertujući enzim, ARB – blokator angiotenzin II receptora, BMI – indeks telesne mase, LV EF – ejiaciona frakcija leve komore, HF - srčana slabost, HF<sub>r</sub>EF – srčana slabost sa smanjenom ejiacionom frakcijom, HF<sub>mr</sub>EF/HF<sub>p</sub>EF – srčana slabost sa srednje

*očuvanom i očuvanom ejectionom frakcijom, HR – srčana frekvenca, NYHA – New York Heart Association, MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptora, 6MWT – šestominutni test hodanja, PASP – sistolni pritisak plućne arterije, TAPSE – trikuspidni anularni sistolni pokret, VO<sub>2</sub> – potrošnja kiseonika. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD), odnosno broj (%).*

Tabela 10. Ergospirometrijski parametri i vrednosti NT-pro-BNP kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću koji su pokazali zaravnjenje VO<sub>2</sub> trajektorije tokom ergospirometrije i onih koji nisu

|  | HF bez zaravnjenja VO <sub>2</sub> trajektorije (n=142) | HF sa zaravnjenjem VO <sub>2</sub> trajektorije (n=71) | P vrednost |
|--|---|--|------------|
| <b>Ergospirometrija</b>                                      |   |  |            |
| HR u miru, min <sup>-1</sup>                                 | 72 ± 9  | 75 ± 8   | ns         |
| Pik HR, min <sup>-1</sup>                                    | 128 ± 17  | 121 ± 16   | 0.011      |
| HRR-1, min <sup>-1</sup>                                     | 18 ± 3  | 15 ± 4   | ns         |
| SAP u miru, mmHg   | 123 ± 10  | 119 ± 9  | ns         |
| Pik SAP, mmHg  | 180 ± 9   | 173 ± 14   | ns         |
| Pik VO <sub>2</sub> , ml•min <sup>-1</sup> •kg <sup>-1</sup> | 15.9 ± 4.5  | 12.8 ± 3.8   | 0.001      |
| VE/VCO <sub>2</sub> nagib                                    | 32 ± 5  | 42 ± 9   | <0.001     |
| P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> u miru, mmHg                 | 35 ± 4  | 31 ± 4   | <0.001     |
| Pik P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> , mmHg                   | 34 ± 5  | 29 ± 4   | <0.001     |
| ΔP <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> pik/mir, mmHg               | 0 ± 3   | -3 ± 2   | 0.011      |
| RER  | 1.06 ± 0.13   | 1.09 ± 0.11  | ns         |
| EOV, n (%)   | 48 (33.8%)  | 36 (50.7%)   | 0.025      |
| <b>Laboratorijski parametri</b>                              |   |  |            |
| NT-pro-BNP u miru, pg/ml                                     | 789 (534, 1002)   | 1579 (892, 2131)                                       | <0.001     |
| Pik NT-pro-BNP, pg/ml  | 872 (568, 1097)   | 1696 (946, 2316)                                       | <0.001     |
| NT-pro-BNP oporavak, pg/ml                                   | 816 (542, 1108)   | 1679 (928, 2195)                                       | <0.001     |
| ΔNT-pro-BNP pik/mir, pg/ml                                   | 50 (25, 96)   | 104 (39, 190)  | 0.001      |
| ΔNT-pro-BNP oporavak/pik, pg/ml                              | -26 (-46, -12)  | -15 (-58, 6)   | 0.036      |

EOV – oscilatorno disanje u naporu, HF - srčana slabost, HF<sub>rEF</sub> – srčana slabost sa smanjenom ejakcionom frakcijom, HF<sub>mrEF</sub>/HF<sub>pEF</sub> – srčana slabost sa srednje očuvanom i očuvanom ejakcionom frakcijom, HR – srčana frekvencija, HRR-1 – rezerva srčane frekvencije

*nakon jednog minuta oporavka, NT-pro-BNP – N-terminalni pro-B tip natriuretski peptid, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> – end-tidalni parcijalni pritisak ugljen-dioksida, RER – respiratorni količnik, SAP – sistolni arterijski pritisak, VCO<sub>2</sub> – proizvodnja ugljen-dioksida, VE – minutna ventilacija, VO<sub>2</sub> – potrošnja kiseonika. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD), medijana (interkvartilni rang, IQR), odnosno broj (%).*

Trend razlika u glavnim ehokardiografskim, ergospirometrijskim i laboratorijskim parametrima između pacijenata sa i bez zaravnjenja VO<sub>2</sub> trajektorije se zadržao i kada su posebno analizirani bolesnici sa ishemijskom HFrEF i HFmrEF/HFpEF (**Tabele 11a i 11b**).

U grupi pacijenata sa HFrEF, oni sa zaravnjenjem VO<sub>2</sub> trajektorije su imali nižu LVEF, veći PASP i niži odnos TAPSE/PASP (p<0.001). U proseku, oni su imali slabiji CPET odgovor, uključujući niže vrednosti srčane frekvence, HRR-1, pik VO<sub>2</sub>, i P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>. Ventilatorna efikasnost im je bila lošija, odnosno nagib VE/VCO<sub>2</sub> viši, a češće su imali i EOv. Nivoi NT-pro-BNP u plazmi u miru, piku napora i oporavku su bili veći; povećanje ovog hormona tokom napora je bilo izraženije. Dodatno, oporavak NT-pro-BNP je bio sporiji, što je pokazano manjim padom nivoa ovog hormona u oporavku u odnosu na mir kod ovih pacijenata, no vrednosti ipak nisu dostigle statističku značajnost.

Slično je bilo i kod pacijenata sa HFmrEF/HFpEF, osim što nije bilo razlike u LVEF, HRR-1, pik VO<sub>2</sub> i učestalosti EOv. Nivoi NT-pro-BNP u plazmi u miru, piku napora i oporavku su kod bolesnika sa zaravnjenjem VO<sub>2</sub> trajektorije takođe bili veći; povećanje ovog hormona tokom napora nije bilo statistički značajno veće, ali je oporavak bio značajno sporiji.

Tabela 11a. Odabrani ehokardiografski i CPET parametri kod ishemijske HFrEF sa i bez zaravnjenja VO<sub>2</sub> trajektorije tokom ergospirometrije

|  | HFrEF bez zaravnjenja<br>VO <sub>2</sub> trajektorije (n=84) | HFrEF sa<br>zaravnjenjem VO <sub>2</sub><br>trajektorije (n=39) | P<br>vrednost |
|--|--|---|---------------|
| <b>Ehokardiografija</b>                                      |  |   |               |
| LV EF, %   | 30 ± 7   | 28 ± 6  | 0.040         |
| PASP, mmHg   | 37 ± 9   | 49 ± 10   | <0.001        |
| TAPSE, mm  | 18 ± 3   | 16 ± 3  | <0.001        |
| TAPSE/PASP, mm/mmHg  | 0.52 ± 0.16  | 0.34 ± 0.13   | <0.001        |
| <b>Ergospirometrija</b>                                      |  |   |               |
| Pik HR, min <sup>-1</sup>                                    | 127 ± 15   | 120 ± 17  | 0.029         |
| HRR-1, min <sup>-1</sup>                                     | 17 ± 4   | 14 ± 5  | <0.001        |
| Pik VO <sub>2</sub> , ml•min <sup>-1</sup> •kg <sup>-1</sup> | 15.1 ± 4.2   | 12.7 ± 3.7  | 0.002         |
| VE/VCO <sub>2</sub> nagib                                    | 32 ± 5   | 44 ± 10   | <0.001        |
| P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> u miru, mmHg                 | 34 ± 4   | 31 ± 4  | <0.001        |
| Pik P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> , mmHg                   | 34 ± 5   | 28 ± 4  | <0.001        |
| ΔP <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> pik/mir, mmHg               | 0 ± 3  | -2 ± 3  | <0.001        |
| EOV, n (%)   | 36 (42.9%)   | 25 (64.1%)  | 0.034         |
| <b>Laboratorijski parametri</b>                              |  |   |               |
| NT-pro-BNP u miru, pg/ml                                     | 871 (721, 1230)  | 1890 (1297, 2190)   | <0.001        |
| Pik NT-pro-BNP, pg/ml  | 920 (742, 1321)  | 2100 (1472, 2340)   | <0.001        |
| NT-pro-BNP oporavak, pg/ml                                   | 894 (724, 1296)  | 1980 (1428, 2265)   | <0.001        |
| ΔNT-pro-BNP pik/mir, pg/ml                                   | 50 (30, 94)  | 130 (52, 195)   | <0.001        |
| ΔNT-pro-BNP oporavak/pik, pg/ml                              | -26 (-46, -12)   | -20 (-82, 8)  | ns            |

NT-pro-BNP – N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid, LVEF – ejekciona frakcija leve komore, EOV – oscilatorno disanje u naporu, HFrEF – srčana slabost sa smanjenom ejekcionom frakcijom, HR – srčana frekvenca, HRR-1 – rezerva srčane frekvence nakon jednog

*minuta oporavka, PASP – sistolni pritisak plućne arterije,  $P_{ETCO_2}$  – end-tidalni parcijalni pritisak ugljen-dioksida, TAPSE – trikuspidni anularni sistolni pokret,  $VCO_2$  – proizvodnja ugljen-dioksida, VE – minutna ventilacija,  $VO_2$  – potrošnja kiseonika. Podaci su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija (SD), medijana (interkvartilni rang, IQR), odnosno broj (%).*



Tabela 11b. Odabrani ehokardiografski i CPET parametri kod ishemijske HFmrEF/HFpEF sa i bez zaravnjenja VO<sub>2</sub> trajektorije tokom ergospirometrije

|  | HFmrEF/HFpEF bez zaravnjenja VO <sub>2</sub> trajektorije (n=32) | HFmrEF/HFpEF sa zaravnjenjem VO <sub>2</sub> trajektorije (n=58) | P vrednost |
|--|--|--|------------|
| <b>Ehokardiografija</b>                                      |  |  |            |
| LV EF, %   | 48 ± 8   | 50 ± 10  | ns         |
| PASP, mmHg   | 35 ± 10  | 41 ± 12  | 0.011      |
| TAPSE, mm  | 19 ± 3   | 17 ± 3   | 0.004      |
| TAPSE/PASP, mm/mmHg  | 0.61 ± 0.21  | 0.43 ± 0.16  | 0.001      |
| <b>Ergospirometrija</b>                                      |  |  |            |
| Pik HR, min <sup>-1</sup>                                    | 126 ± 22   | 120 ± 17   | 0.029      |
| HRR-1, min <sup>-1</sup>                                     | 18 ± 5   | 17 ± 4   | ns         |
| Pik VO <sub>2</sub> , ml•min <sup>-1</sup> •kg <sup>-1</sup> | 16.4 ± 4.9   | 14.4 ± 4.6   | ns         |
| VE/VCO <sub>2</sub> nagib                                    | 31 ± 6   | 36 ± 10  | 0.006      |
| P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> u miru, mmHg                 | 35 ± 4   | 32 ± 3   | <0.001     |
| Pik P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> , mmHg                   | 36 ± 5   | 32 ± 6   | 0.001      |
| ΔP <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> pik/mir, mmHg               | 1 ± 3  | 0 ± 4  | ns         |
| EOV, n (%)   | 12 (20.7%)   | 11 (34.4%)   | ns         |
| <b>Laboratorijski parametri</b>                              |  |  |            |
| NT-pro-BNP u miru, pg/ml                                     | 720 (425, 940)   | 1230 (153, 1924)   | 0.024      |
| Pik NT-pro-BNP, pg/ml  | 765 (457, 988)   | 1330 (200, 2052)   | 0.031      |
| NT-pro-BNP oporavak, pg/ml                                   | 720 (423, 958)   | 1300 (196, 2265)   | 0.032      |
| ΔNT-pro-BNP pik/mir, pg/ml                                   | 48 (16, 99)  | 61 (24, 166)   | ns         |
| ΔNT-pro-BNP oporavak/pik, pg/ml                              | -24 (-50, -12)   | -4 (-44, 6)  | 0.010      |

NT-pro-BNP – N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid, LVEF – ejekciona frakcija leve komore, EOV – oscilatorno disanje u naporu, HFmrEF/HFpEF – srčana slabost sa srednje

očuvanom i očuvanom ejectionom frakcijom, HR – srčana frekvenca, HRR-1 – rezerva srčane frekvence nakon jednog minuta oporavka, PASP – sistolni pritisak plućne arterije,  $P_{ETCO_2}$  – end-tidalni parcijalni pritisak ugljen-dioksida, TAPSE – trikuspidni anularni sistolni pokret,  $VCO_2$  – proizvodnja ugljen-dioksida, VE – minutna ventilacija,  $VO_2$  – potrošnja kiseonika. Podaci su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija (SD), medijana (interkvartilni rang, IQR), odnosno broj (%)

### 4.3 Praćenje zdravstvenih ishoda pacijenata

Sveukupno, 34 pacijenta su umrli tokom perioda praćenja ( $22.4 \pm 20.3$  meseci), 5 kao posledica nekardioloških uzroka; za to vreme bilo je 2 srčane transplantacije i 3 LVAD implantacije. Podaci o kardiološkim događajima i nekardiološkim uzrocima smrti u pacijenata sa ishemijskom HFrEF i HFmrEF/HFpEF tokom perioda praćenja su dati u izveštaju u **Tabeli 12**.

*Tabela 12. Rezultati praćenja pacijenata sa ishemijskom HFrEF ( $21.7 \pm 19.5$  meseci) i HFmrEF/HFpEF ( $23.3 \pm 21.4$  meseci)*

|                                | HFrEF (n=123) | HFmrEF/HFpEF (n=90) | Ukupno (n=213) |
|--------------------------------|---------------|---------------------|----------------|
| <b>Smrt iz srčanih razloga</b> | 21 (17.1%)    | 8 (11.1%)           | 29 (13.6%)     |
| <b>Smrt iz drugih razloga</b>  | 3 (2.4%)      | 2 (2.2%)            | 5 (2.3%)       |
| <b>Transplanacija srca</b>     | 1 (0.8%)      | 1 (1.1%)            | 2 (0.9%)       |
| <b>Implantacija LVAD</b>       | 2 (1.6%)      | 1 (1.1%)            | 3 (1.4%)       |

*LVAD – mehanička pumpa za pomoć levoj komori*

### 4.4 Procena prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP

#### 4.4.1 Cox analiza za procenu prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP

Nivoi NT-pro-BNP u miru, piku opterećenja i tokom faze oporavka,  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir,  $\Delta$ NT-pro-BNP oporavak/pik, pik  $VO_2$ , nagib VE/ $VCO_2$ , EOv,  $P_{ETCO_2}$  pik, HRR-1, odnos TAPSE/PASP i zaravnjenje  $VO_2$  krive su bili značajni prediktori kompozitnog srčanog ishoda ( $p < 0.01$ ), dok LVEF nije imala prediktivnu vrednost ( $p > 0.05$ ).

U multivarijantnom modelu, uključujući sve značajne prediktore, samo NT-pro-BNP pik,  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir,  $\Delta$ NT-pro-BNP oporavak/pik i odnos TAPSE/PASP su se održali u regresiji kao prediktori ishoda, kao što je pokazano u **Tabeli 13**.

Tabela 13. Cox analiza u predikciji ishoda (smrt iz srčanih razloga, transplantacija srca, implantacija LVAD) kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću

|  | $\chi^2$ | Hazard količnik | 95% CI      | P Vrednost |
|--|----------|-----------------|-------------|------------|
| <b>Univarijantna analiza</b>                                       |          |                 |             |            |
| <b>Starost</b>   | 6.05     | 1.04            | 1.009-1.085 | 0.014      |
| <b>SAP u miru</b>  | 14.21    | 0.94            | 0.91-0.97   | <0.001     |
| <b>Pik SAP</b>   | 12.10    | 0.97            | 0.99-0.96   | <0.001     |
| <b>HRR-1</b>   | 17.69    | 0.88            | 0.84-0.93   | <0.001     |
| <b>PASP</b>  | 36.99    | 1.09            | 1.06-1.12   | <0.001     |
| <b>TAPSE</b>   | 33.84    | 0.72            | 0.65-0.80   | <0.001     |
| <b>TAPSE/PASP</b>  | 47.38    | 1.001           | 1.000-1.007 | <0.001     |
| <b>Zaravnjenje VO<sub>2</sub> trajektorije</b>                     | 10.32    | 2.79            | 1.49-5.24   | 0.001      |
| <b>Pik VO<sub>2</sub></b>  | 9.88     | 0.88            | 0.80-0.96   | 0.002      |
| <b>VE/VCO<sub>2</sub> nagib krive</b>                              | 15.65    | 1.06            | 1.03-1.08   | <0.001     |
| <b>Pik P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub></b>                            | 18.54    | 0.89            | 0.84-0.94   | <0.001     |
| <b>EOV</b>   | 21.39    | 0.22            | 0.11-0.43   | <0.001     |
| <b>NT-pro-BNP u miru</b>   | 48.03    | 1.001           | 1.001-1.001 | <0.001     |
| <b>Pik NT-pro-BNP</b>  | 52.58    | 1.001           | 1.001-1.001 | <0.001     |
| <b>NT-pro-BNP oporavak</b>   | 51.85    | 1.001           | 1.001-1.001 | <0.001     |
| <b><math>\Delta</math>NT-pro-BNP pik/mir</b>                       | 36.78    | 1.009           | 1.006-1.011 | <0.001     |
| <b><math>\Delta</math>NT-pro-BNP oporavak/pik</b>                  | 5.91     | 1.005           | 1.002-1.009 | 0.015      |
| <b>Multivarijantna analiza <math>\chi^2 = 8.97</math>, p=0.003</b> |          |                 |             |            |
| <b><math>\Delta</math>NT-pro-BNP pik/mir</b>                       |          | 1.004           | 1.002-1.007 | 0.005      |
| <b>NT-pro-BNP oporavak</b>   |          | 1.001           | 1.001-1.001 | 0.003      |
| <b>TAPSE/PASP</b>  |          | 0.015           | 0.001-0.261 | 0.004      |

CI – interval poverenja, EO<sub>V</sub> – periodično disanje tokom napora, HRR-1 – rezerva srčane frekvence nakon prvog minuta odmora nakon napora, NT-pro-BNP – N-terminal pro-B-tip

*natriuretski peptid, PASP – sistolni pritisak plućne arterije,  $P_{ET}CO_2$  – end-tidalni parcijalni pritisak ugljen-dioksida, SAP – sistolni arterijski pritisak, TAPSE – trikuspidni anularni sistolni pokret,  $VCO_2$  – proizvodnja ugljen-dioksida, VE – minutna ventilacija,  $VO_2$  – potrošnja kiseonika.*

#### **4.4.2 ROC analiza za procenu prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP**

ROC analiza je potvrdila snažnu prediktivnu vrednost  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir i NT-pro-BNP oporavak za kardiovaskularne događaje (površina ispod ROC 0.82, 0.86; SE=0.04, 0.03;  $p<0.001$ , respektivno).

Ista analiza korišćena je i unutar podgrupa HFrEF i HFmrEF/HFpEF za procenu prediktivne sposobnosti za pojavu neželjenih srčanih događaja za varijable  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir (površina ispod ROC krive 0.79, 0.88; SE=0.06, 0.05; respektivno;  $p<0.001$ ) i NT-pro-BNP oporavak (površina ispod ROC krive 0.83, 0.89, SE=0.04, 0.07; respektivno;  $p<0.001$ ).

Optimalna vrednost praga  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir za identifikaciju pacijenata sa rizikom za pojavu neželjenih srčanih događaja je bila  $\geq 108$  pg/ml, pokazujući Sn i Sp od 74.4% i 80.9%, respektivno.

Optimalna vrednost praga NT-pro-BNP oporavak za identifikaciju pacijenata sa rizikom za pojavu neželjenih srčanih događaja je bila  $\geq 1115$  pg/ml, pokazujući Sn i Sp od 87.2% i 72.0%, respektivno.

Glavne ehokardiografske i CPET varijable su pokazale lošiji odgovor kod pacijenata sa  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir  $\geq 108$  pg/ml i NT-pro-BNP oporavak  $\geq 1115$  pg/ml, što se vidi u **Tabelama 14a i 14b.**

Tabela 14a. Odabrani ehokardiografski i CPET parametri kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću i  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir <108 pg/ml i  $\geq$ 108 pg/ml

|  | $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir<br><108 pg/ml (n=150) | $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir<br>$\geq$ 108 pg/ml (n=63) | P<br>vrednost |
|--|---|--|---------------|
| <b>Ehokardiografija</b>                                      |   |  |               |
| LV EF, %   | 39 $\pm$ 12                                       | 36 $\pm$ 12  | ns            |
| PASP, mmHg   | 36 $\pm$ 9  | 47 $\pm$ 11  | <0.001        |
| TAPSE, mm  | 19 $\pm$ 3  | 16 $\pm$ 3   | <0.001        |
| TAPSE/PASP, mm/mmHg  | 0.55 $\pm$ 0.18                                   | 0.37 $\pm$ 0.16  | <0.001        |
| <b>Ergospirometrija</b>                                      |   |  |               |
| Pik HR, min <sup>-1</sup>                                    | 127 $\pm$ 18                                      | 123 $\pm$ 15   | ns            |
| HRR-1, min <sup>-1</sup>                                     | 18 $\pm$ 4  | 16 $\pm$ 3   | 0.005         |
| Pik VO <sub>2</sub> , ml•min <sup>-1</sup> •kg <sup>-1</sup> | 15.7 $\pm$ 4.5                                    | 13.6 $\pm$ 4.1   | 0.002         |
| VE/VCO <sub>2</sub> nagib                                    | 32 $\pm$ 7  | 40 $\pm$ 8   | <0.001        |
| P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> u miru, mmHg                 | 34 $\pm$ 4  | 32 $\pm$ 4   | 0.005         |
| Pik P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> , mmHg                   | 36 $\pm$ 5  | 32 $\pm$ 6   | <0.001        |
| $\Delta$ P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> pik/mir, mmHg       | 0 $\pm$ 3   | -2 $\pm$ 3   | <0.001        |
| EOV, n (%)   | 50 (33.3%)  | 39 (61.9%)   | <0.001        |

LVEF – ejectionna frakcija leve komore, EOV – oscilatorno disanje u naporu, HR – srčana frekvencija, HRR-1 – rezerva srčane frekvencije nakon jednog minuta oporavka, PASP – sistolni pritisak plućne arterije, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> – end-tidalni parcijalni pritisak ugljen-dioksida, TAPSE – trikuspidni anularni sistolni pokret, VCO<sub>2</sub> – proizvodnja ugljen-dioksida, VE – minutna ventilacija, VO<sub>2</sub> – potrošnja kiseonika. Podaci su prikazani kao srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija (SD), odnosno broj (%)

Tabela 14b. Odabrani ehokardiografski i CPET parametri kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću i NT-pro-BNP oporavak <1115 pg/ml i ≥1115 pg/ml

|  | NT-pro-BNP oporavak<br><1115 pg/ml (n=126) | NT-pro-BNP oporavak<br>≥1115 pg/ml (n=87) | P<br>vrednost |
|--|--|---|---------------|
| <b>Ehokardiografija</b>                                      |  |   |               |
| LV EF, %   | 40 ± 12                                    | 34 ± 11                                   | <0.001        |
| PASP, mmHg   | 34 ± 7                                     | 47 ± 11                                   | <0.001        |
| TAPSE, mm  | 19 ± 3                                     | 16 ± 3                                    | <0.001        |
| TAPSE/PASP, mm/mmHg  | 0.59 ± 0.17                                | 0.36 ± 0.14                               | <0.001        |
| <b>Ergospirometrija</b>                                      |  |   |               |
| Pik HR, min <sup>-1</sup>                                    | 130 ± 18                                   | 119 ± 14                                  | <0001         |
| HRR-1, min <sup>-1</sup>                                     | 18 ± 4                                     | 16 ± 4                                    | <0001         |
| Pik VO <sub>2</sub> , ml•min <sup>-1</sup> •kg <sup>-1</sup> | 16.5 ± 4.3                                 | 12.8 ± 3.7                                | <0001         |
| VE/VCO <sub>2</sub> nagib                                    | 31 ± 6                                     | 40 ± 8                                    | <0.001        |
| P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> u miru, mmHg                 | 35 ± 4                                     | 32 ± 4                                    | <0001         |
| Pik P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> , mmHg                   | 35 ± 5                                     | 30 ± 5                                    | <0.001        |
| ΔP <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> pik/mir, mmHg               | 0 ± 3                                      | -2 ± 3                                    | <0.001        |
| EOV, n (%)   | 50 (39.8%)                                 | 54 (62.2%)                                | <0.001        |

*LVEF – e젝ciona frakcija leve komore, EOV – oscilatorno disanje u naporu, HR – srčana frekvencija, HRR-1 – rezerva srčane frekvence nakon jednog minuta oporavka, PASP – sistolni pritisak plućne arterije, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> – end-tidalni parcijalni pritisak ugljen-dioksida, TAPSE – trikuspidni anularni sistolni pokret, VCO<sub>2</sub> – proizvodnja ugljen-dioksida, VE – minutna ventilacija, VO<sub>2</sub> – potrošnja kiseonika. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija (SD), odnosno broj (%)*

#### 4.4.3 Kaplan-Meier analiza za procenu prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP

U celoj ishemijskoj HF kohorti, analiza Kaplan Meier je pokazala da vrednosti  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir  $\geq 108$  pg/ml i NT-pro-BNP oporavak  $\geq 1115$  pg/ml značajno prave razliku između pacijenata sa i bez pojave neželjenih srčanih događaja (Log Rank-Mantel Cox=79.2, 72.5;  $p < 0.001$ , respektivno), kao što je pokazano u **Graficima 1a i 1b**.

Isto je pokazano i u podgrupama pacijenata sa HF<sub>r</sub>EF (Log Rank-Mantel Cox=24.5, 40.2;  $p < 0.001$ , respektivno), i HF<sub>mr</sub>EF/HF<sub>p</sub>EF (Log Rank-Mantel Cox=31.7, 27.3;  $p < 0.001$ , respektivno), kao što je pokazano u **Graficima 2a i 2b, i 3a i 3b**.

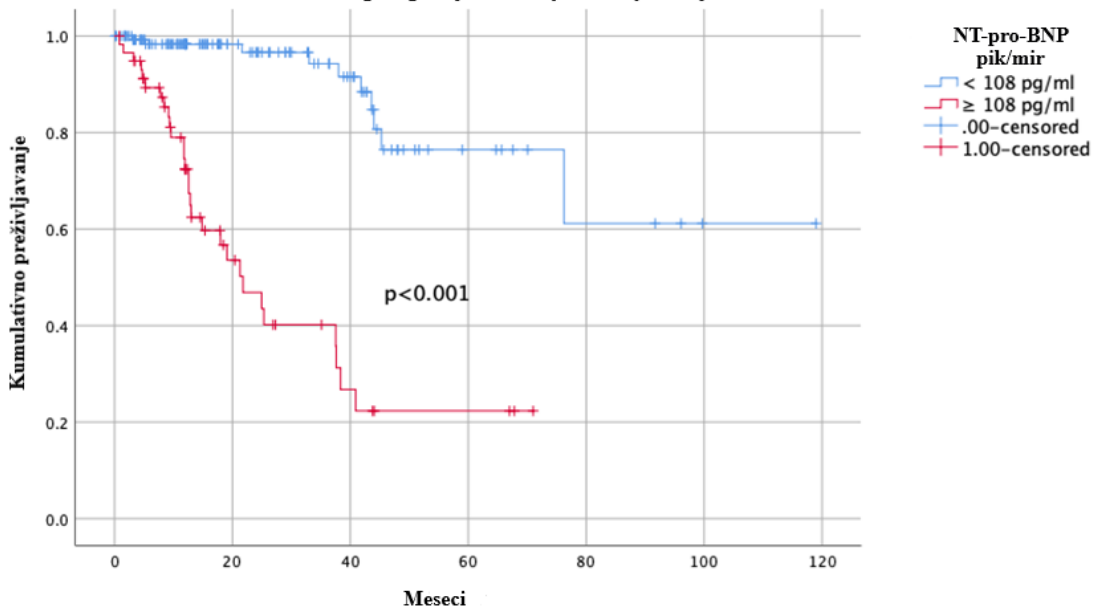
Grafik 1. Kaplan-Meier analiza NT-pro-BNP u distinkciji bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću, koji su ispoljili ili nisu ispoljili neželjni srčani događaj u toku perioda praćenja od  $22.4 \pm 20.3$  meseca

(a)  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir  $< 108$  pg/ml ( $n=150$ ) ili  $\geq 108$  pg/ml ( $n=63$ );

(b) NT-pro-BNP oporavak  $< 1115$  pg/ml ( $n=126$ ) ili  $\geq 1115$  pg/ml ( $n= 87$ )

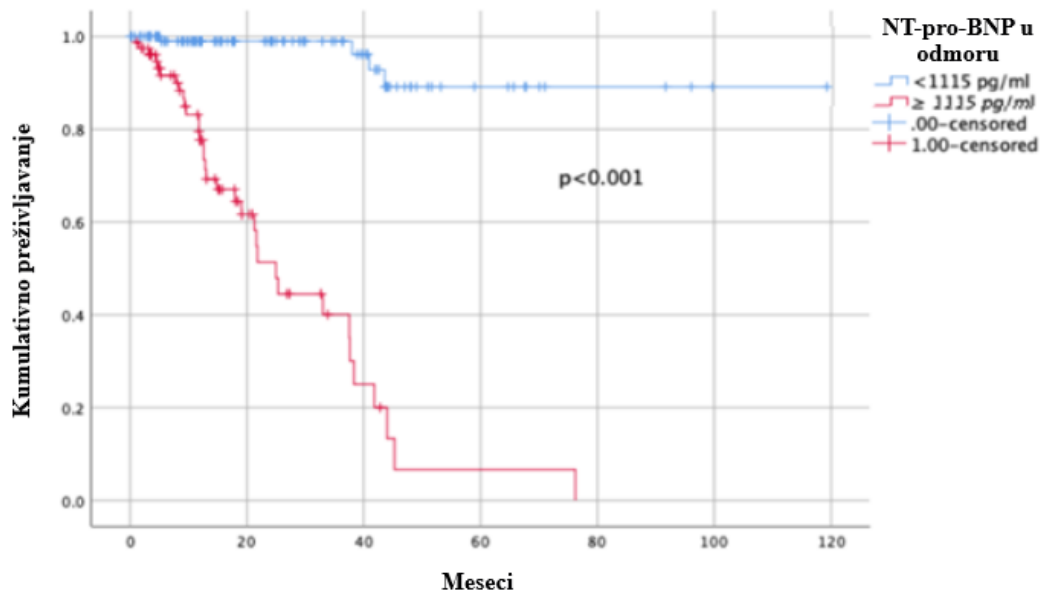
1a

Promena NT-pro-BNP pik/miru distinkciji pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja



1b

NT-pro-BNP u fazi oporavka u distinkciji pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja.





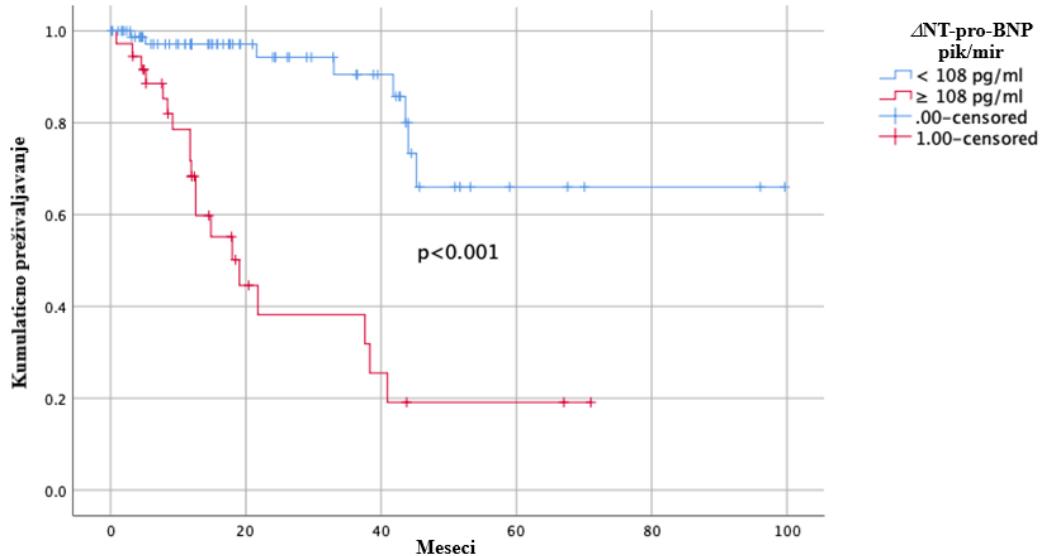
Grafik 2. Kaplan-Meier analiza NT-pro-BNP u distinkciji bolesnika sa ishemijskom HFrEF, koji su ispoljili ili nisu ispoljili neželjni srčani događaj u toku perioda praćenja od  $21.7 \pm 19.5$  meseci

(a)  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir  $< 108$  pg/ml ( $n=64$ ) ili  $\geq 108$  pg/ml ( $n=26$ )

(b) NT-pro-BNP oporavak  $< 1115$  pg/ml ( $n=63$ ) ili  $\geq 1115$  pg/ml ( $n=53$ )

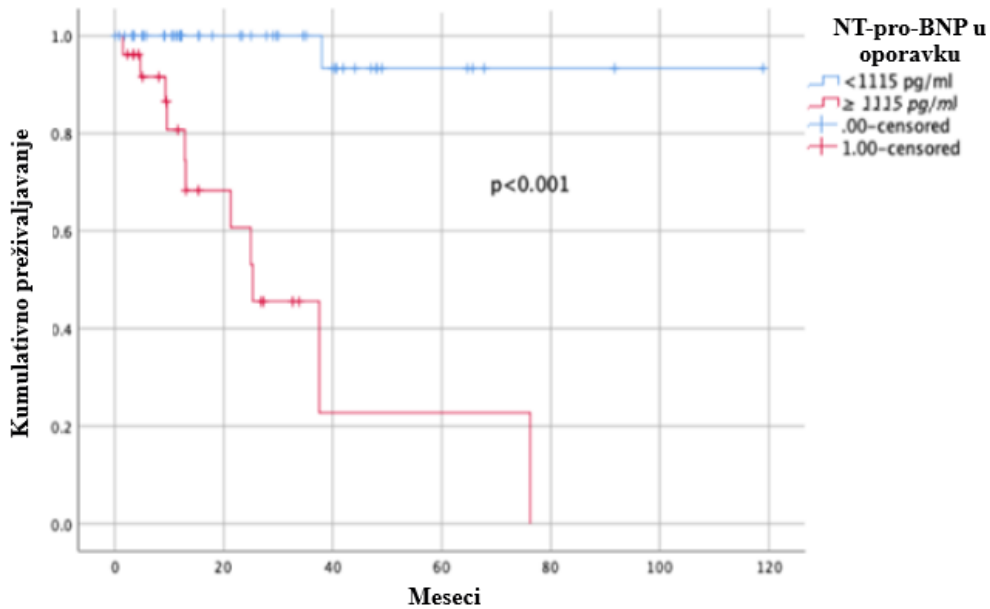
2a

Promena NT-pro-BNP pik/mir u distinkciji pacijenata sa ishemijskom HFrEF, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja



2b

NT-pro-BNP u fazi oporavka u distinkciji pacijenata sa ishemijskom HFrEF, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja.



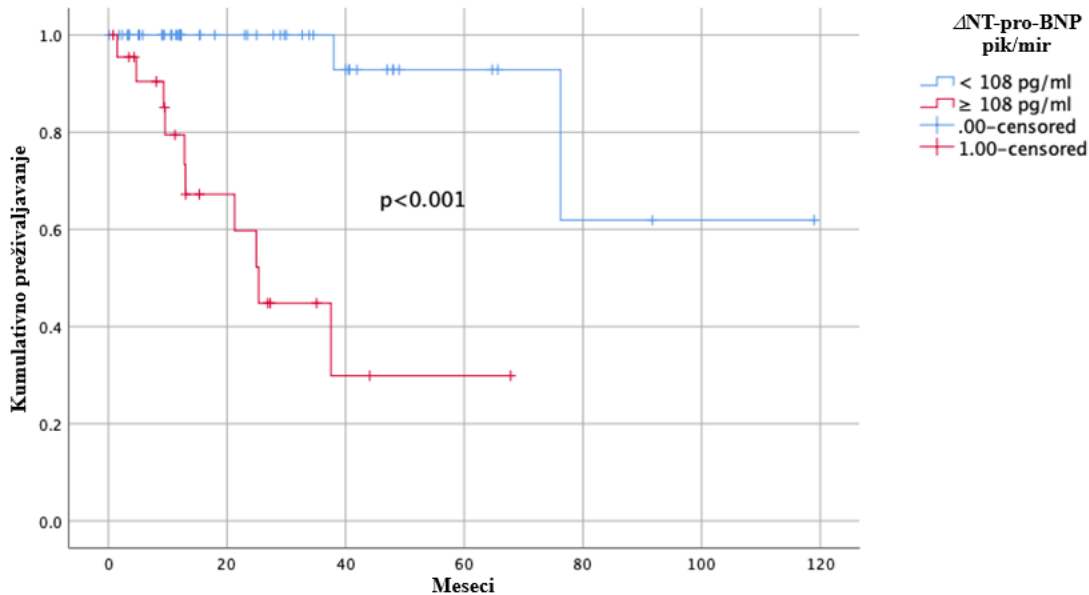
Grafik 3. Kaplan-Meier analiza NT-pro-BNP u distinkciji bolesnika sa ishemijskom HFmrEF/HFpEF, koji su ispoljili ili nisu ispoljili neželjni srčani događaj u toku perioda praćenja od  $23.3 \pm 21.4$  meseca

(a)  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir  $< 108$  pg/ml ( $n=86$ ) ili  $\geq 108$  pg/ml ( $n=37$ )

(b) NT-pro-BNP oporavak  $< 1115$  pg/ml ( $n=63$ ) ili  $\geq 1115$  pg/ml ( $n=34$ )

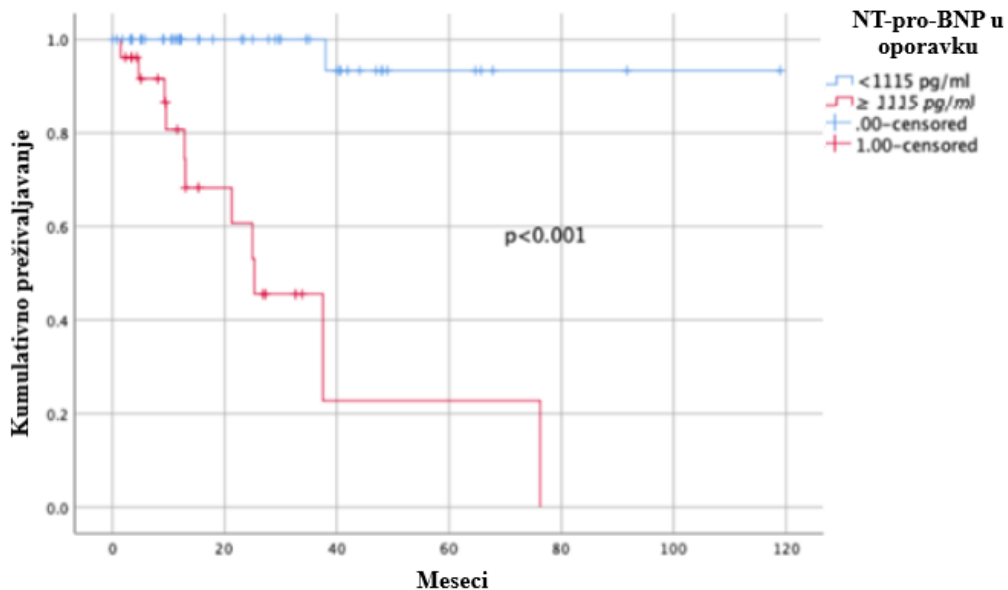
3a

Promena NT-pro-BNP pik/mir u distinkciji pacijenata sa ishemijskom HFmrEF/HFpEF, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja



3b

NT-pro-BNP u fazi oporavka u distinkciji pacijenata sa ishemijskom HFmrEF/HFpEF, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja



#### 4.4.4 Kaplan-Meier analiza za procenu prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP u odnosu na pojavu zaravnjenja trajektorije potrošnje kiseonika

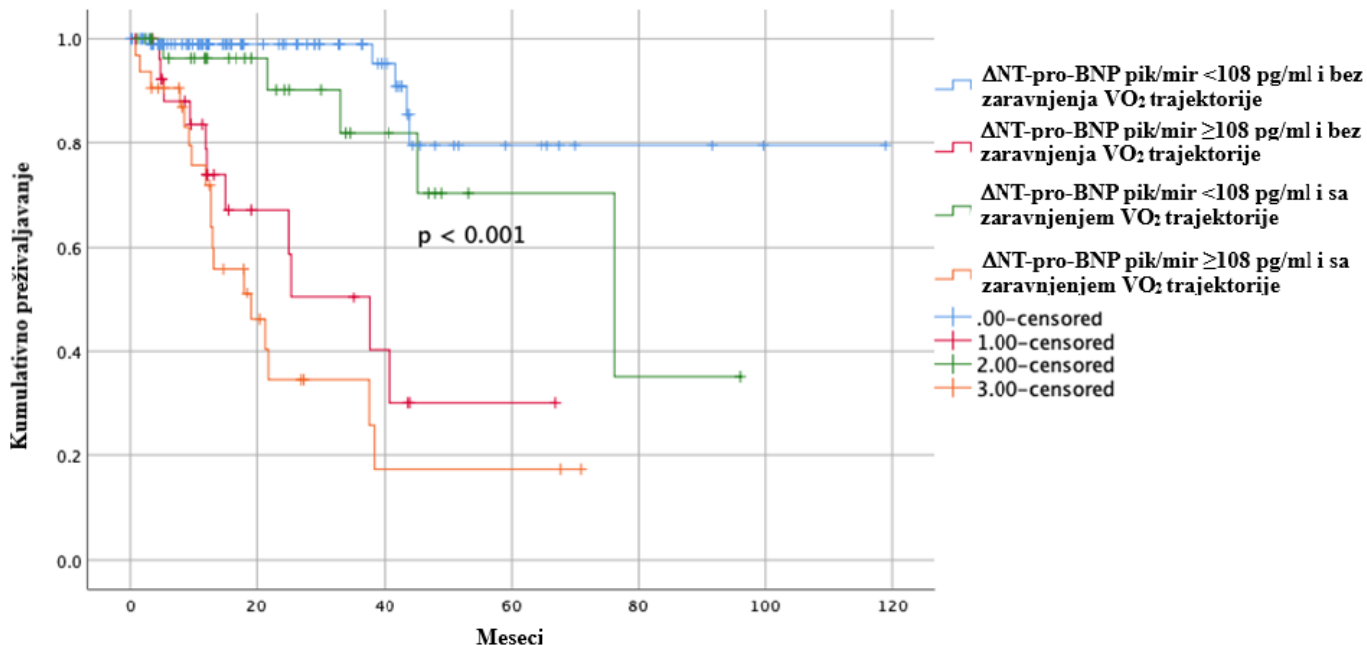
Iako pojava zaravnjenja trajektorije VO<sub>2</sub> tokom CPET ima dokazano snažan prognostički značaj,  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir  $\geq 108$  pg/ml se pokazao boljim i jačim pokazateljem pojave neželjenih srčanog događaja kod svih pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću zajedno (Log Rank-Mantel Cox=59.7; p<0.001), kao i u podgrupama ovih bolesnika sa ishemijskom HFrEF (Log Rank-Mantel Cox=39.6; p<0.001), i ishemijskom HFmrEF/HFpEF (Log Rank-Mantel Cox=25.3; p<0.001), što je pokazano na **Graficima 4a, b i c**.

*Grafik 4. Kaplan-Meier analiza  $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir  $\geq 108$  pg/ml u distinkciji onih koji su ispoljili ili nisu ispoljili neželjni srčani događaj, u odnosu na pojavu zaravnjenja trajektorije VO<sub>2</sub>, kod:*

- bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću bez obzira na LVEF u toku perioda praćenja od  $22.4 \pm 20.3$  meseca*
- bolesnika sa ishemijskom HFrEF u toku perioda praćenja od  $21.7 \pm 19.4$  meseca*
- bolesnika sa ishemijskom HFmrEF/HFpEF u toku perioda praćenja od  $23.3 \pm 21.4$  meseca*

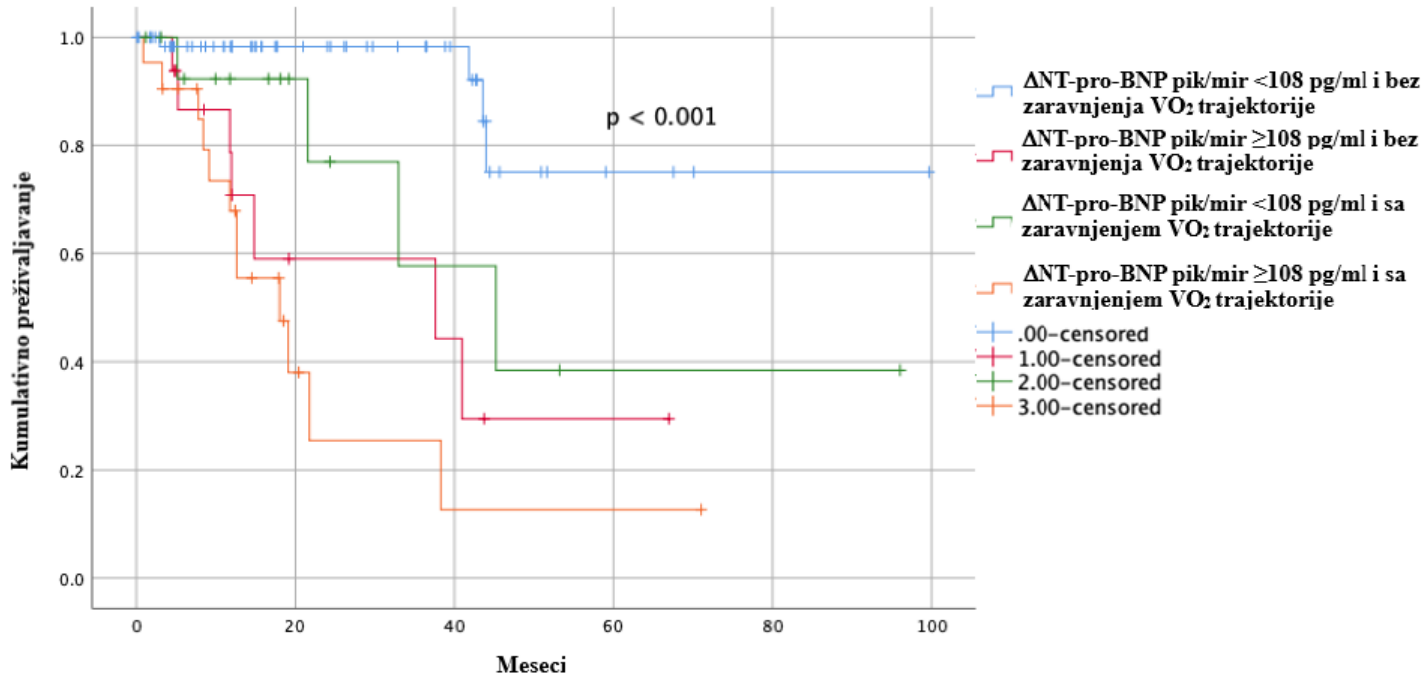
a)

**Promena NT-pro-BNP pik/mir u distinkciji pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja u odnosu na prisustvo, odnosno odsustvo zaravnjenja krive kiseoničnog pulsa tokom CPET**



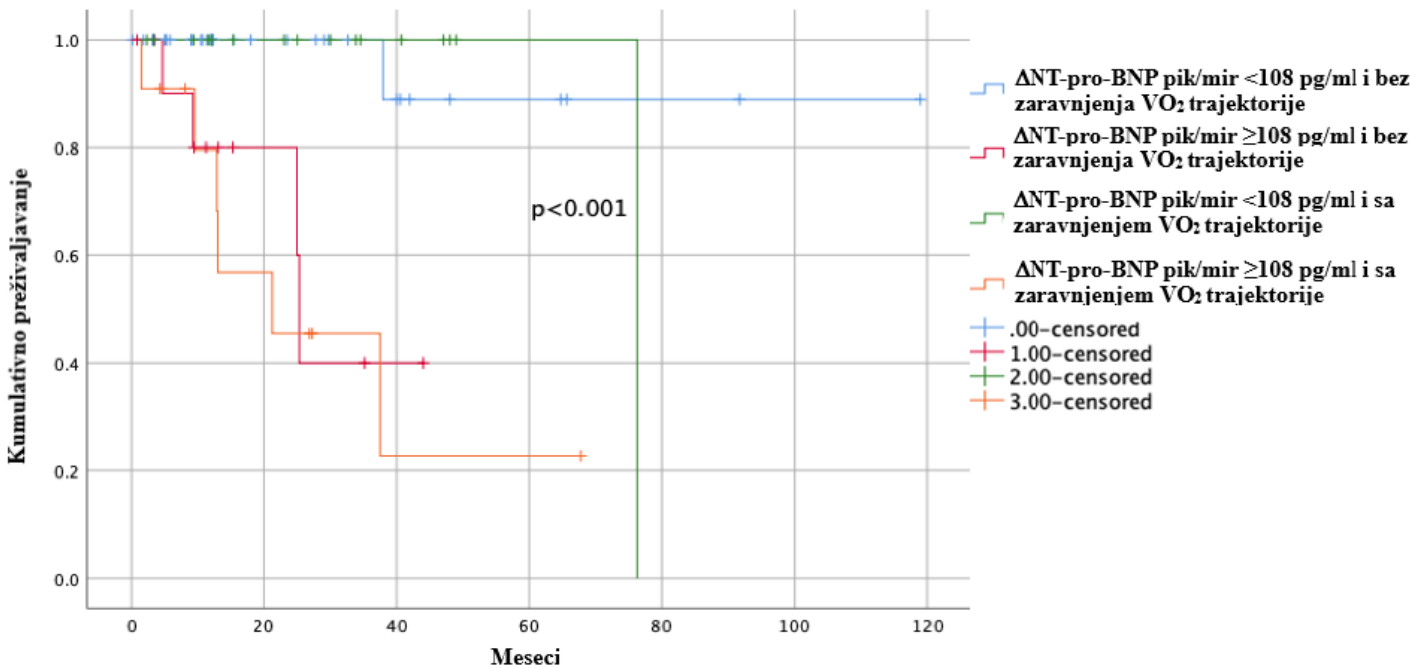
b)

Promena NT-pro-BNP pik/mir u distinkciji pacijenata sa ishemijskom HFrEF, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja u odnosu na prisustvo, odnosno odsustvo zaravnjenja krive kiseoničnog pulsa tokom CPET



c)

Promena NT-pro-BNP pik/mir u distinkciji pacijenata sa ishemijskom HFmrEF/HFpEF, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja u odnosu na prisustvo, odnosno odsustvo zaravnjenja krive kiseoničnog pulsa tokom CPET



#### 4.4.5 Kaplan-Meier analiza za procenu prediktivne sposobnosti NT-pro-BNP u odnosu na ehokardiografski parametar TAPSE/PASP

Kaplan Meier analiza je dodatno pokazala da je NT-pro-BNP  $\geq 1115$  pg/ml tokom oporavka od napora bolji prediktor srčanih događaja nego već dokazani pokazatelj loše prognoze TAPSE/PASP  $< 0.36$  mm/mmHg.

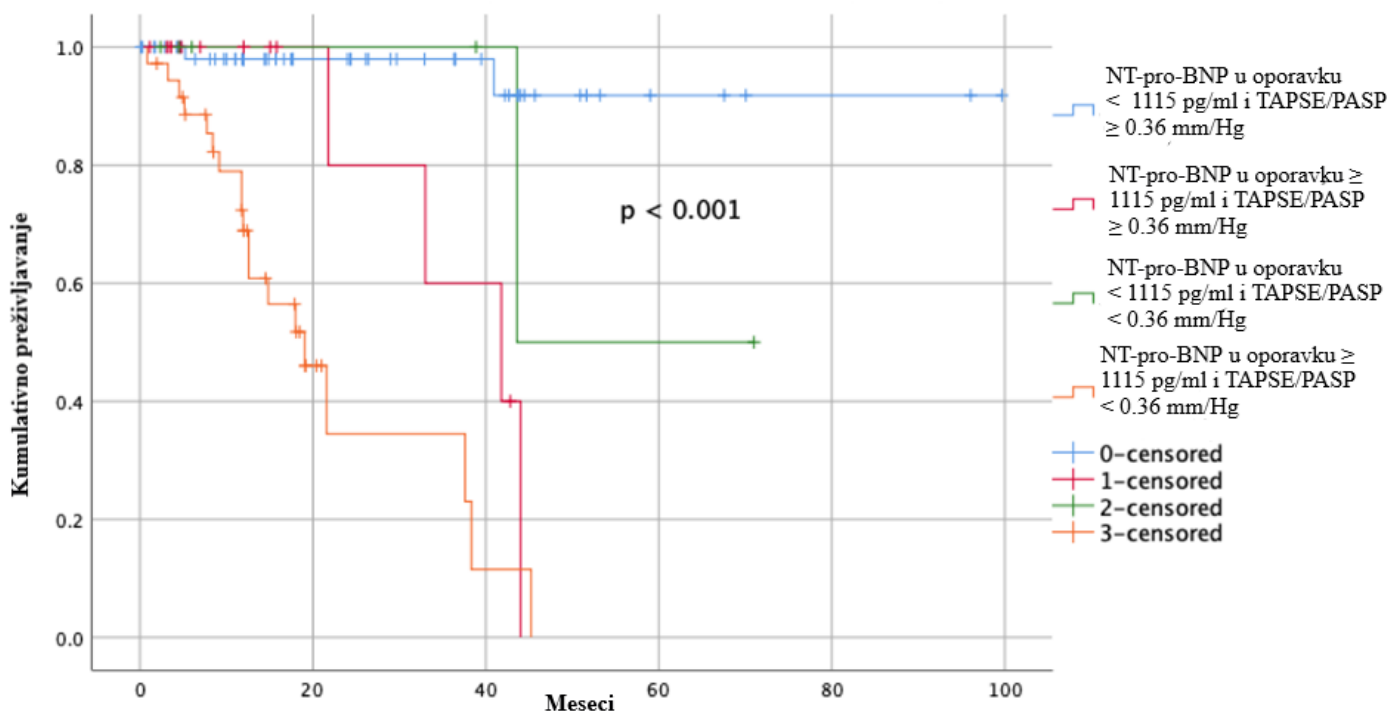
Štaviše, udruženo prisutne vrednosti NT-pro-BNP oporavak  $\geq 1115$  pg/ml i TAPSE/PASP  $< 0.36$  mm/mmHg su pokazatelj najgore prognoze kod svih tipova srčane slabosti zajedno (Log Rank-Mantel Cox = 85.8,  $p < 0.001$ , kao i kod HFrEF (Log Rank-Mantel Cox=49.7,  $p < 0.001$ ) i HFmrEF/HFpEF (Log Rank-Mantel Cox=31.5,  $p < 0.001$ ) podgrupa, što je pokazano na **Graficima 5a, 5b, 5c**.

*Grafik 5. Kaplan-Meier analiza NT-pro-BNP u oporavku  $\geq 1115$  pg/ml u distinkciji bolesnika koji su ispoljili ili nisu ispoljili neželjni srčani događaj u odnosu na prisustvo ili odsustvo TAPSE/PASP  $< 0.36$  mm/mmHg, kod:*

- bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću bez obzira na LVEF u toku perioda praćenja od  $22.4 \pm 20.3$  meseca*
- bolesnika sa ishemijskom HFrEF u toku perioda praćenja od  $21.7 \pm 19.4$  meseca*
- bolesnika sa ishemijskom HFmrEF/HFpEF u toku perioda praćenja od  $23.3 \pm 21.4$  meseca*

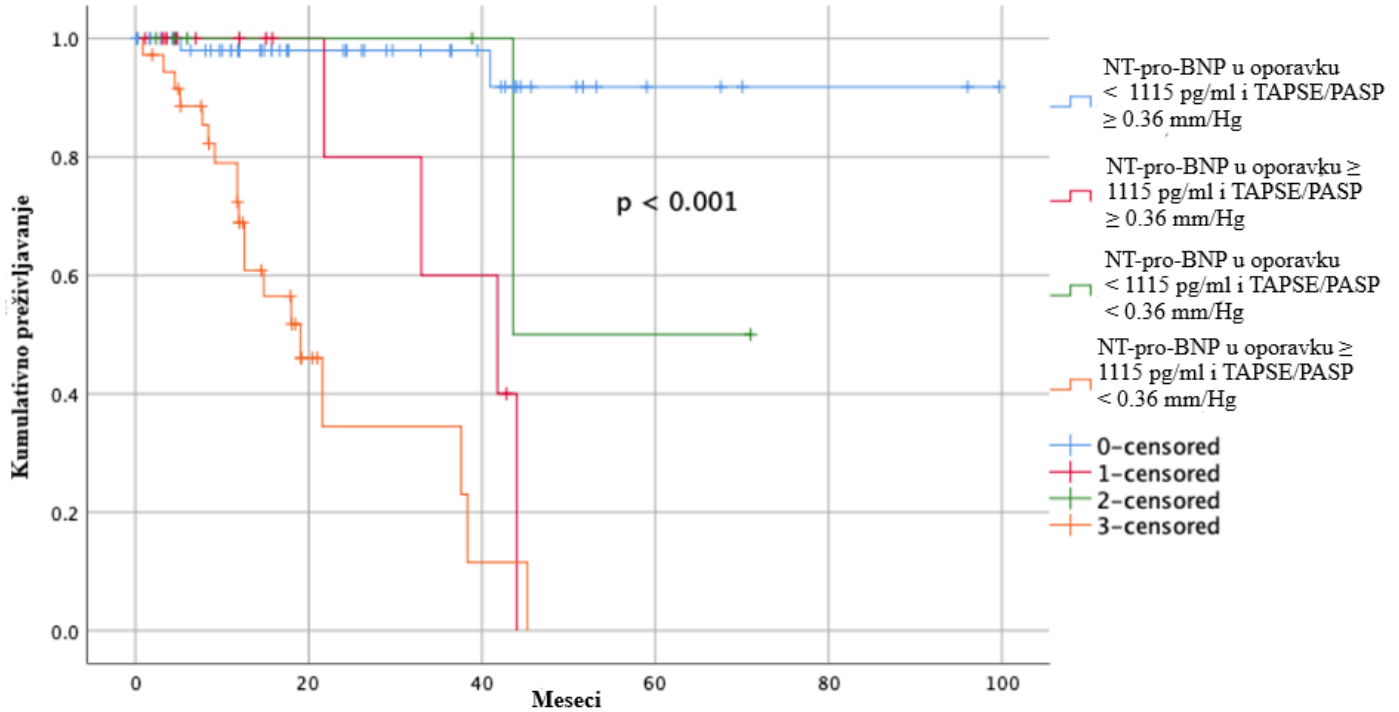
a)

**NT-pro-BNP oporavak i TAPSE/PASP u distinkciji pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja.**



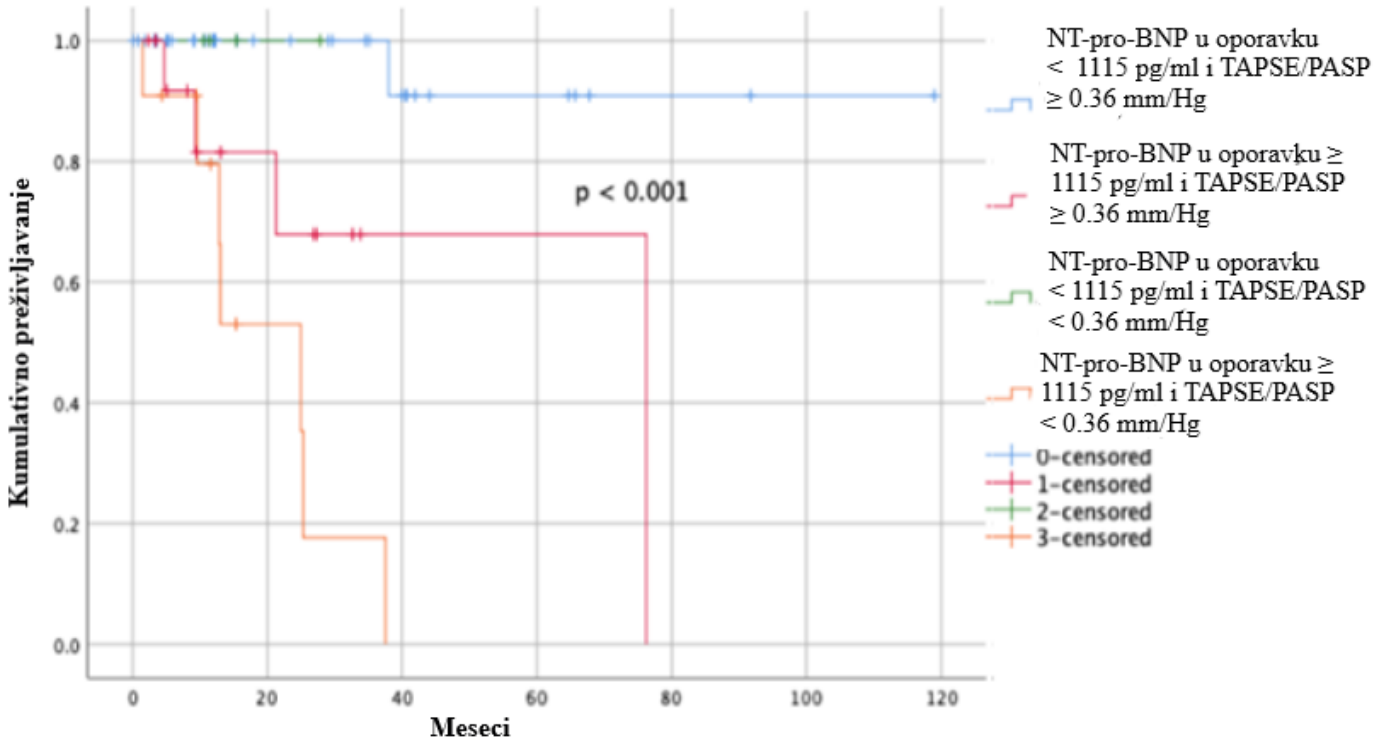
b)

NT-pro-BNP oporavak i TAPSE/PASP u distinkciji pacijenata sa ishemijskom HFrEF, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja



c)

NT-pro-BNP oporavak i TAPSE/PASP u distinkciji pacijenata sa ishemijskom HFmrEF/HFpEF, sa i bez srčanog događaja tokom perioda praćenja



## **5.0 DISKUSIJA**

### **5.1. Rezime dobijenih rezultata u odnosu na postavljene ciljeve**

#### **5.1.1. Evaluacija vrednosti u miru i dinamika NT-pro-BNP tokom napora i oporavka nakon napora kod bolesnika sa ishemijskom slabošću srca, i podgrupama ovih bolesnika sa redukovanom, srednje očuvanom i očuvanom LVEF**

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da pacijenti sa ishemijskom HFrEF imaju više plazma nivoe NT-pro-BNP u miru, piku napora i nakon prvog minuta oporavku od napora, u odnosu na HFmrEF/HfpEF. Svi pacijenti sa ishemijskom srčanom slabošću su pokazali porast plazma nivoa NT-pro-BNP u naporu, kao i pad nivoa ovog hormona u prvom minutu oporavka od napora. Porast NT-pro-BNP tokom napora i pad nivoa ovog hormona u oporavku od napora ( $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir i  $\Delta$ NT-pro-BNP oporavak/pik) je bio sličan između podgrupa bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću.

#### **5.1.2. Evaluacija prognostičkog značaja NT-pro-BNP merenog tokom napora i oporavka nakon napora kod bolesnika sa ishemijskom slabošću srca, i podgrupama ovih bolesnika sa redukovanom, srednje očuvanom i očuvanom LVEF**

Povećanje plazma nivoa NT-pro-BNP tokom napora i plazma nivo NT-pro-BNP nakon prvog minuta oporavka od napora su snažni prediktor neželjenih srčanih događaja kod bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću, nadmašujući dosada dokazane prediktore prognoze, kao što su NT-pro-BNP u miru, pik  $VO_2$ , ventilatorna efikasnost ili zaravnjenje trajektorije potrošnje kiseonika, kroz čitav spektar sindroma ishemijske srčane insuficijencije, svih njenih podgrupa nezavisno od vrednosti LVEF (i HFrEF i HFmrEF/HfpEF).

#### **5.1.3. Evaluacija prognostičkog značaja NT-pro-BNP merenog tokom napora i oporavka nakon napora u odnosu na pojavu zaravnjenja trajektorije $VO_2$ i odnos TAPSE/PASP kod bolesnika sa ishemijskom slabošću srca, i podgrupama ovih bolesnika sa redukovanom, srednje očuvanom i očuvanom LVEF**

Promena NT-pro-BNP tokom napora se pokazala superiornijim prediktorom neželjenih srčanih događaja od zaravnjenja trajektorije  $VO_2$  kod bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću, svih njenih podgrupa nezavisno od vrednosti LVEF (i HFrEF i HFmrEF/HfpEF).

Plazma nivoi NT-pro-BNP nakon prvog minuta oporavka od napora i ehokardiografski parametar TAPSE/PASP meren u miru, snažni su prediktori srčanih neželjenih događaja, međusobno se dopunjujući, i nadmašujući tako vrednosti NT-pro-BNP u miru i piku napora, i druge već dokazane snažne prognostičke parametre, kao što su HRR-1, pik VO<sub>2</sub> ili ventilatornu efikasnost, i to kroz čitav spektar sindroma ishemijske srčane slabosti, bez obzira na vrednosti LVEF (i kod HFrEF i kod HFmrEF/HFpEF).

NT-pro-BNP u naporu i plazma nivo ovog hormona nakon prvog minuta oporavka od napora značajno korelišu sa zaravnjenjem trajektorije VO<sub>2</sub> i odnosom TAPSE/PASP reflektujući oštećenje i levostrane i desnostrane srčane funkcije na sveobuhvatan način, bez obzira na vrednost LVEF. Dodatno, korelacija plazma nivoa NT-pro-BNP tokom perioda oporavka od napora sa količnikom TAPSE/PASP pokazuje odsustvo odgovarajućeg kuplunga desne komore i plućne arterije, pa stoga zajedno, ova dva parametra predstavljaju snažan sveobuhvatni pokazatelj prognoze pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću, bilo HFrEF, bilo HFmrEF/HFpEF.

## 5.2. Sličnosti i razlike ishemijske srčane slabosti različitih LVEF

Već je pomenuto da ishemijska bolest srca dovodi do srčane slabosti koja je jedno od najbrže napredujućih kardiovaskularnih oboljenja. Aktuelne preporuke za srčanu slabost (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021; Heidenreich, Bozkurt, Aguilar i sar., 2022) prepoznaju genealno tri tipa srčane slabosti na osnovu procenta LVEF: HFrEF, HFmrEF i HFpEF. HFmrEF može progredirati i u HFrEF, ili se poboljšati u HFpEF, i još uvek je nedovoljno istražena grupa. HFrEF i HFpEF pokazuju različitu patofiziologiju, tok bolesti, a nadasve različit odgovor na terapiju. HFrEF je prevashodno bolest miokardnih ćelija, a HFpEF posledica endotelne disfunkcije i različiih inflamatornih procesa. (Paulus i Tschöpe, 2013) Prisustvo ishemijske etiologije kod bolesnika sa srčanom slabošću podrazumeva povećan sveukupni morbiditet i mortalitet, i stoga je ova grupa bolesnika posebno evaluirana u ovoj studiji. (Madonna, Van Laake, Davidson i sar., 2017)

Fiziološke, ćelijske i molekularne sličnosti i razlike između HFrEF i HFpEF pokazane su u **Tabeli 15**.



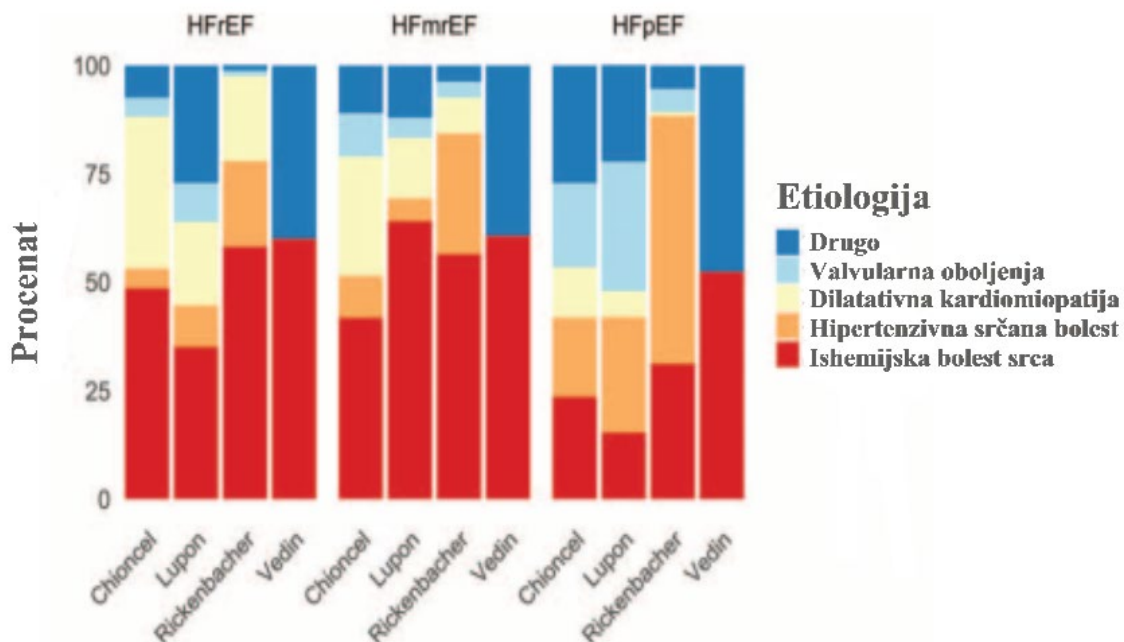
*Tabela 15. Fiziološke, celularne i molekularne sličnosti i razlike između HFrEF i HFpEF. Preuzeto iz Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EA. Cellular and molecular differences between HFpEF and HFrEF: a step ahead in an improved pathological understanding. Cells. 2020;9(1):242.*

|                               | HFrEF   | HFpEF  |
|-------------------------------|---|--|
| Komorbidity/faktori rizika    | Gojaznost, hipertenzija, dijabetes, bolesti bubrega, muški pol, miokarditis, infarkt miokarda, opterećenje srca volumenom | Gojaznost, hipertenzija, dijabetes, bolesti bubrega, ženski pol, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), godine starosti, anemija, zapaljenja, bolesti jetre, noćna apnea, karcinom |
| Sistemska i srčana zapaljenja | Sterilna i nesterilna   | Izazvana metaboličkim rizikom  |
| Endotelna disfunkcija         | Simptomi kasne faze, smanjena prevalenca, smanjena mikrovaskularna gustina i smanjena biorasploživost NO                  | Simptomi rane faze, povećana prevalenca, smanjena mikrovaskularna gustina i više smanjena biorasploživost NO   |
| Srčana hipertrofija           | Ekscentrična  | Koncentrična   |
| Odumiranje srčanih ćelija     | Prisustvo   | Odsustvo   |
| Srčana fibroza                | Povećana perivaskularna fibroza, intersticijalna fibroza  | Veći stepen perivaskularne fibroze, intersticijalna fibroza  |

HFpEF predstavlja skup simptoma i znakova srčanog popuštanja kod bolesnika koji imaju LVEF veću od 50%, uz prateće pro-inflamatorne i metaboličke komorbidity. Karakterišu je strukturne ćelijske promene, uključujući hipertrofiju kardiomiocita, fibrozu i inflamaciju, što vodi do nemogućnosti potpunog relaksiranja leve komore. (Simmonds, Cuijpers, Heymans i sar., 2020) Nasuprot tome, HFrEF karakteriše LVEF manja od 40%, gubitak kardiomiocita koji dovodi do razvoja sistolne disfunkcije, drugim rečima, nemogućnosti leve komore da se kontrahuje. Središnja vrednost LVEF između 40% i 49% karakteriše HFmrEF i ona može progredirati ili u HFpEF (25% slučajeva) ili u HFrEF (30% slučajeva) (Vedin, Lam, Koh i sar., 2017) Kao što je već napomenuto, HFpEF je praćena hroničnim komorbiditytima, kao što su dijabetes melitus tip 2, gojaznost i bubrežna insuficijencija, dok je HFrEF često posledica akutnog ili hroničnog gubitka kardiomiocita kao posledice ishemije, genetske mutacije, miokarditisa ili valvularnih bolesti. (He, Ogden, Bazzano i sar., 2001; Borlaug, Melenovsky, Russell i sar., 2006) Uzroci nastanka srčane insuficijencije i komorbidityti dovode do različitih ćelijskih i molekularnih patofizioloških procesa kod različitih tipova srčane slabosti, ali i odgovora na lečenje. (Paulus i Tschope, 2013) Tako, delovanje na neuro-humoralnu osu smanjilo

je prevalencu HFrEF u poslednjih nekoliko decenija. Sa druge strane, terapijski tretman za HFpEF još uvek nije ustanovljen, pa ona postaje dominantni tip srčane slabosti, u više od 50% svih slučajeva srčane slabosti, a očekuje se još veća zastupljenost. (Tsao, Lyass, Enserro i sar., 2018) Uprkos činjenici da nastanak akutnog kardiovaskularnog neželjenog događaja kod pacijenata sa HFpEF i HFrEF ima neke zajedničke precipitirajuće faktore (Jeong, i Dudley, 2015), postoje i razlike među njima. Pacijenti sa HFpEF su stariji (Ho, Lyass, Lee i sar., 2013), uz predominantiju populaciju ženskog pola. (Lee, Gona, Vasani i sar., 2009) Dominacija muškog pola kod HFrEF može biti rezultat veće verovatnoće da dožive srčani udar. (Lee, Gona, Vasani i sar., 2009) Dodatno, muškarci lakše razvijaju ekscentričnu hipertrofiju leve komore usled opterećenja pritiskom, dok se koncentrična hipertrofija češće sreće kod žena. (Krumholz, Larson i Levy, 1993) Pacijenti sa HFpEF imaju veću prevalencu nekardioloških komorbiditeta, kao što su hipertenzija, dijabetes melitus tip 2, šlog, anemija, plućne bolesti, oboljenja jetre, noćna apnea, gorišica i karcinom, u odnosu na pacijente sa HFrEF. (Ergatoules, Schaufelberger, Andersson i sar., 2019) Ipak, rizik za umiranje je sličan kod HFpEF i HFrEF, bez obzira na vrednost LVEF. (Ather, Chan, Bozkurt i sar., 2012; Felker, Shaw, Stough i sar., 2006; Smith, Thorp, Gurwitz i sar., 2013) Ono što je interesantno jeste da je incidenca hospitalizacije usled komorbiditeta viša kod HFpEF u poređenju sa HFrEF. (Streng, Nauta, Hillege i sar., 2018)

U maju 2016, Evropsko udruženje kardiologa (ESC) predstavilo je i publikovalo prethodni evropski vodič za srčanu insuficijenciju. (Ponikowski, Voors, Anker i sar., 2016) Radna grupa koja ga je pisala je odlučila da pacijenti sa srčanom slabošću koji imaju LVEF između 40 i 49% budu kategorisani u novu podgrupu kao pacijenti sa HFmrEF, a ista kategorizacija je nastavljena i u novim preporukama. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021) Ova nova kategorija nije bila formirana od novih pacijenata, već je uvedena kao nova nomenklatura za pacijente koji su prethodno bili kategorisani kao „siva zona“ u vodiču ESC iz 2012. (McMurray, Adamopoulos, Anker i sar., 2012) Slično tome, 2013. godine Američki koledž kardiologije/Američka asocijacija srca (ACC/AHA) je publikovala vodič u kome su pacijenti sa EF vrednostima u rang 40-50% predstavljeni kao intermedijerna grupa, ali ova kategorija pacijenata nije bila imenovana. (Yancy, Jessup, Bozkurt i sar., 2013) Pacijenti sa vrednostima LVEF 40-49% izdvojeni u posebnu grupu, s obzirom na zvanične dokaze koji pokazuju da ovi pacijenti reaguju drugačije na terapiju u poređenju sa pacijentima sa HFpEF, kao i da bi se stimulisalo istraživanje karakteristika, patofiziologije i terapije kod ove specifične grupe bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Oko 20% pacijenata sa HF imaju ove intermedijarne vrednosti LVEF. Takođe, postavlja se pitanje da li je ova grupa sličnija HFpEF ili HFrEF. Kada je reč o ishemijskoj etiologiji, sva istraživanja do sada pokazuju da je grupa bolesnika sa HFmrEF sličnija HFrEF, nego HFpEF. U Švedskom registru srčane insuficijencije, od 42.987 pacijenata, pokazana je ishemijska etiologija kod oko 60% bolesnika sa HFrEF, 61% HFmrEF i 52% HFpEF. (Vedin, Lam, Koh i sar., 2017) Chioncel i saradnici su prijavili 9.134 pacijenata u ESC Dugoročnom registru srčane insuficijencije. (Chioncel, Lainscak, Seferovic i sar., 2017) Rickenbacher i saradnici su izveli post-hoc analizu podataka TIME-CHF studije koja je uključivala 622 starija pacijenta sa simptomima srčane slabosti. Ishemijska etiologija je bila prisutna kod 58.2% HFrEF, 56.5% HFmrEF i 31.3% HFpEF. (Rickenbacher, Kaufmann, Maede i sar., 2017) Pacijenti sa HFrEF i HFmrEF pokazuju veći procenat prisustva ishemijske bolesti i idiopatske dilatativne kardiomiopatije, dok su hipertenzivna srčana bolest i valvularna oboljenja češća u HFpEF, što je i prikazano na **Slici 7**.



Adaptirano prema: Vedin O, Lam CS, Koh AS, Benson L, Teng TH, Tay WT, Braun OÖ, Savarese G, Dahlström U, Lund LH. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e003875.7; Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1574–1585.8; Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP; TIME-CHF Investigators. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1586–1596; Lupon J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, González B, Santemas J, Troya MI, Bayes-Genis A. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1615–1623.

Slika 7. Hipertenzivna i ishemijska etiologija za srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejectionom frakcijom (HFpEF), srednje-očuvanom ejectionom frakcijom (HFmrEF) i smanjenom ejectionom frakcijom (HFrfEF) u četiri studije. Izvor podataka: Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1569-1573.

Generalno, većina studija govori u prilog tome da je prognoza pacijenata sa HFpEF malo bolja nego kod pacijenata sa HFrEF, pogotovo kada se uključi razlika u godinama. (Nauta, Hummel, van Melle i sar., 2017) Kada su u pitanju pacijenti sa HFmrEF, kratkoročna prognoza je slična bolesnicima sa HFrEF, dok je dugoročna prognoza slična prognozi HFpEF. (Nauta, Hummel, van Melle i sar., 2017) Zbog toga se, veoma često, u literaturi upotrebljava i termin srčana insuficijencija sa srednje smanjenom ejekcionom frakcijom srca. HFmrEF i HFpEF su blaže forme srčane insuficijencije od HFrEF, sa nižim rizikom od kardiovaskularnih i srčanih događaja, ali sa sličnim ili, čak i većim rizikom od nekardiovaskularnih neželjenih događaja. (Savarese, Stolfo, Sinagra i sar., 2022) Kliničke studije koje su istraživale efekte terapije kod srčane insuficijencije sa LVEF  $\geq 45\%$  nisu pokazale dobre rezultate, ali su post-hoc analize ukazale na to da bi terapija za HFrEF mogla imati efekta na HFmrEF. (Savarese, Stolfo, Sinagra i sar., 2022) U američkoj kohorti pacijenata sa srčanom insuficijencijom, pacijenti sa LVEF od 40-50% imali su slične karakteristike kao pacijenti sa HFpEF u smislu godina starosti, BMI i prevalencije hipertenzije i atrijalne fibrilacije u poređenju sa pacijentima sa HFrEF. (Fonarow, Stough, Abraham i sar., 2007; Shah, Xu, Matsouaka i sar., 2017; Sweitzer, Lopatin, Yancy i sar., 2008) Međutim, ova grupa pacijenata je bila sličnija HFrEF u smislu distribucije polova (više oboljevaju muškarci) i više prevalencije ishemijske srčane bolesti u odnosu na HFpEF. (Fonarow, Stough, Abraham i sar., 2007; Shah, Xu, Matsouaka i sar., 2017; Sweitzer, Lopatin, Yancy i sar., 2008) Takođe, i u ESC-HF-LT registru (European Society of Cardiology Heart Failure Long Term), grupa pacijenata sa HFmrEF ima sličnije karakteristike sa HFrEF grupom (mlađu starosnu dob, muški pol, ishemijsku etiologiju i nižu prevalenciju atrijalne fibrilacije) nego sa HFpEF grupom. (Chioncel, Lainscak, Seferovic i sar., 2017) Može se primetiti da su pacijenti sa HFmrEF manje simptomatski (niže tzv. NYHA klase [klasifikacija Njujorškog udruženja za srce I-IV]), manje verovatnoće da im u terapiju budu uključeni diuretici, i imaju ukupno manje komorbiditeta od pacijenata sa HFpEF i HFrEF. Na **Slici 8.** pokazani su fenotipovi, rizik od neželjenih događaja i potencijalni i dokazani efekti terapije kod HFpEF, HFmrEF i HFrEF pacijenata: HFmrEF deli osobine sa HFrEF kada je u pitanju viša prevalenca ishemijske bolesti srca i bubrežna insuficijencija, ali i sa HFpEF u smislu veće zastupljenosti hipertenzije, blažih simptoma srčanog slabljenja i nižih nivoa natriuretskih peptida. Kada su u pitanju godine starosti i prevalenca atrijalne fibrilacije, pacijenti sa HFmrEF su između druga dva fenotipa. Smrtni ishod kao posledica srčanih događaja je niži kod pacijenata sa HFpEF i HFmrEF nego kod pacijenata sa HFrEF, dok je smrtni ishod usled nesrčanih događaja niži kod pacijenata sa HFrEF i HFmrEF, nego kod pacijenata sa HFpEF. U terapijskom smislu, post-hoc i podanalize prethodnih kliničkih ispitivanja srčane slabosti ukazuju da postoje benefiti od terapije antagonistima mineralokortikoidnih receptora (MRA), blokatorima angiotenzinskih receptora / neprilizin inhibitorima (ARNI) ili inhibitorima natrijum-glukoza kotransportera 2 (SGLT2) kod pacijenata sa HFmrEF. (Savarese, Stolfo, Sinagra i sar., 2022)

| Fenotip                                      | HFrEF            | HFmrEF | HFpEF                                  |
|--|------------------|--------|--|
| Godine starosti                              | ↑                | ↑↑     | ↑↑↑                                    |
| Ženski pol                                   | ↓↓               | ↓      | ↑                                      |
| Ishemijska bolest srca                       | ↑↑↑              | ↑↑↑    | ↑                                      |
| Atrijalna fibrilacija                        | ↑                | ↑↑     | ↑↑↑                                    |
| Hipertenzija                                 | ↑                | ↑↑     | ↑↑↑                                    |
| Hronična bolest bubrega                      | ↑↑               | ↑↑     | ↑↑↑                                    |
| Nivo natriuretskih peptida                   | ↑↑↑              | ↑      | ↑                                      |
| <b>Prognoza</b>                              |                  |        |  |
| Kardiovaskularni rizik                       | ↑↑↑              | ↑      | ↑                                      |
| Rizik koji nije kardiovaskularnog porekla    | ↑                | ↑      | ↑↑                                     |
| <b>Terapija</b>                              |                  |        |  |
| RAS inhibitori, blokatori, MRA, ARNI, SGLT2i | Relativni efekat | +++    | ±<br>U toku su studije za MRA i SGLT2i |
|  | Apsolutni efekat | +++    | +<br>U toku su studije za MRA i SGLT2i |
| ICD, CRT                                     | +++              | ±      | ±                                      |

■ HFrEF karakteristike   
■ HFpEF karakteristike   
▬ Zajedničke karakteristike

Adaptirano prema: Savarese G, Stolfo D, Sinagra G., Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022; 1:, 100–116.

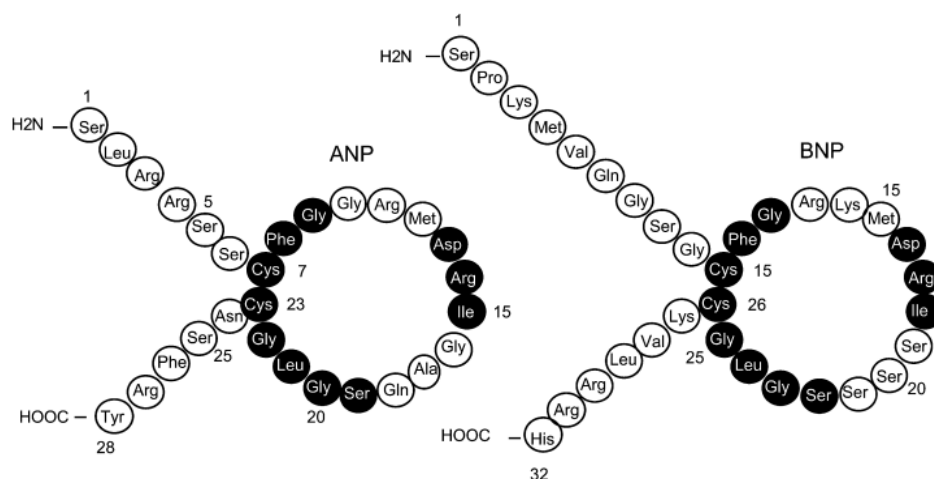
Slika 8. Fenotip, rizik od ishoda koji su uzrok-specifični i efekti terapije kod pacijenata sa HFrEF, HFmrEF i HFpEF. ↑ i ↓ označavaju višu ili više zajedničku, i nižu ili manje zajedničku karakteristiku u poređenju sa kontrolnom grupom; + označava jačinu ili pozitivno delovanje, a ± nedovoljno dokaza; CRT – kardijalna resinhronizaciona terapija; ICD – ugrađeni kardioverter-defibrilator; RAS – renin-angiotenzin sistem; MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora; ARNI – blokatori angiotenzinskih receptora / neprilizin inhibitori; SGLT2i – ihibitori natrijum-glukoza kotransportera 2

U ovoj studiji dominantni fenotip ishemijske srčane slabosti prema LVEF bio je HFrEF (57.7% ispitanika), što je nešto veći procent u odnosu na raspodelu među bolesnicima sa srčanom slabošću generalno. Ovi bolesnici su imali višu NYHA klasu, kao i manje dobre ehokardiografske pokazatelje funkcije desnog srca i kuplunga desnog srca i plućne arterije, što je u skladu sa prethodnim znanjima. Ispitanici sa HFrEF i HFmrEF/HFpEF bili su sličnih godina, distribucije po polu i sličnog stepena gojaznosti, a kao što je i bilo očekivano češće su im bili

propisani beta blokatori, statini, inhibitori renin-angiotenzinskog sistema i antagonisti mineralokortikoidnih receptora.

### 5.3. B-tip natriuretski peptid – fiziološke uloge i dinamika kod bolesnika sa različitim fenotipovima ishemijske srčane slabosti

Fiziološki efekti BNP su proučavani na različite načine, između ostalog injektovanjem BNP-a u zdrav intaktan organizam, tako izlažući ćelije ili organe povećanim koncentracijama BNP-a, ili dizajniranjem miševa koji imaju povećanu ekspresiju BNP gena, ili sa “knockout“ genom za BNP. Uz pomoć ovih tehnika došlo se do otkrića na koji način BNP ispoljava svoju aktivnost.



Hall C. *Essential biochemistry and physiology of (NT-pro-BNP)*. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257-260.

Slika 9. Srčani natriuretici peptidi: ANP (28 aminokiselina) i BNP (32 aminokiseline) su homologe strukture, formirajući prsten sa disulfidnim mostom. Identične aminokiselinske strukture su obojene crno.

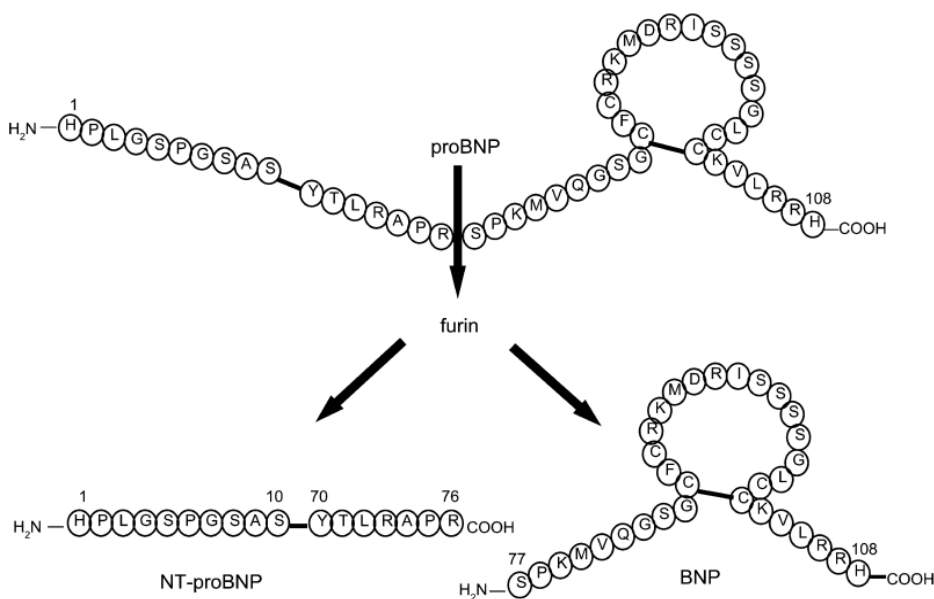
Takođe, različite kliničke studije su poredile klinički relevantne fiziološke karakteristike natriuretskih peptida, kao što su lokalizacija unutar srčanog mišića, atrijska rezerva, bazalni nivo srčane sekrecije, transkripcija gena kao odgovor na istežanje, relativno povećanje koncentracije u srčanoj slabosti itd., što je pomoglo da se jasno utvrdi razlika između dva natriuretska hormona, ANP i BNP. Ovo je na sistematičan način prikazano u **Tabeli 16**.

Humani BNP gen je lociran na hromozomu 1 i kodira prohormon pro-BNP, peptid koga čini 108 aminokiselina. U cirkulaciji je biološki aktivan hormon BNP sačinjen od 32 aminokiseline, koji se odvajaju od NT-pro-BNP. (Hall, 2004) (**Slika 10**) BNP je strukturno sličan ANP-u i sadrži cikličnu strukturu od 17 aminokiselina, koja je karakteristična za sve natriuretske peptide. Za razdvajanje prohormona odgovoran je enzim furin, (Sawada, Suda, Yokoyama,

1997), koji predstavlja protein *konvertazu* lociranu uglavnom u trans-Goldži mreži. (Kazuhsa, 1997.) BNP, uz ANP, predstavlja deo dualnog natriuretskog sistema srca. (Hall, 2005) Trenutno se vodi diskusija o tome gde i kada se odvija podela prohormona, s obzirom da se mala koncentracija intaktnog pro-BNP prohormona može naći u cirkulišućoj krvi, dok se delovi prohormona mogu naći u ćelijskim ekstraktima, s tim da je jasno definisana razlika između dva natriuretska sistema u vezi sa intracelularnim skladištenjem i sekrecijom hormona, što je i pokazano u **Tabeli 16**.

Tabela 16. Karakteristiea dva natriuretska hormona srca – ANP i BNP

| Karakteristika  | ANP        | BNP                 |
|---|------------|---------------------|
| Lokalizacija unutar srčanog mišića                                | Pretkomora | Pretkomora i komora |
| Skladištene rezerve u pretkomori                                  | Velike     | Male                |
| Nivo bazalne sekrecije  | ++         | (+)                 |
| Brzina transkripcije gena kao odgovor na istežanje srčanog mišića | Sporo      | Brzo                |
| Relativno povećanje u srčanoj slabosti                            | +          | +++                 |

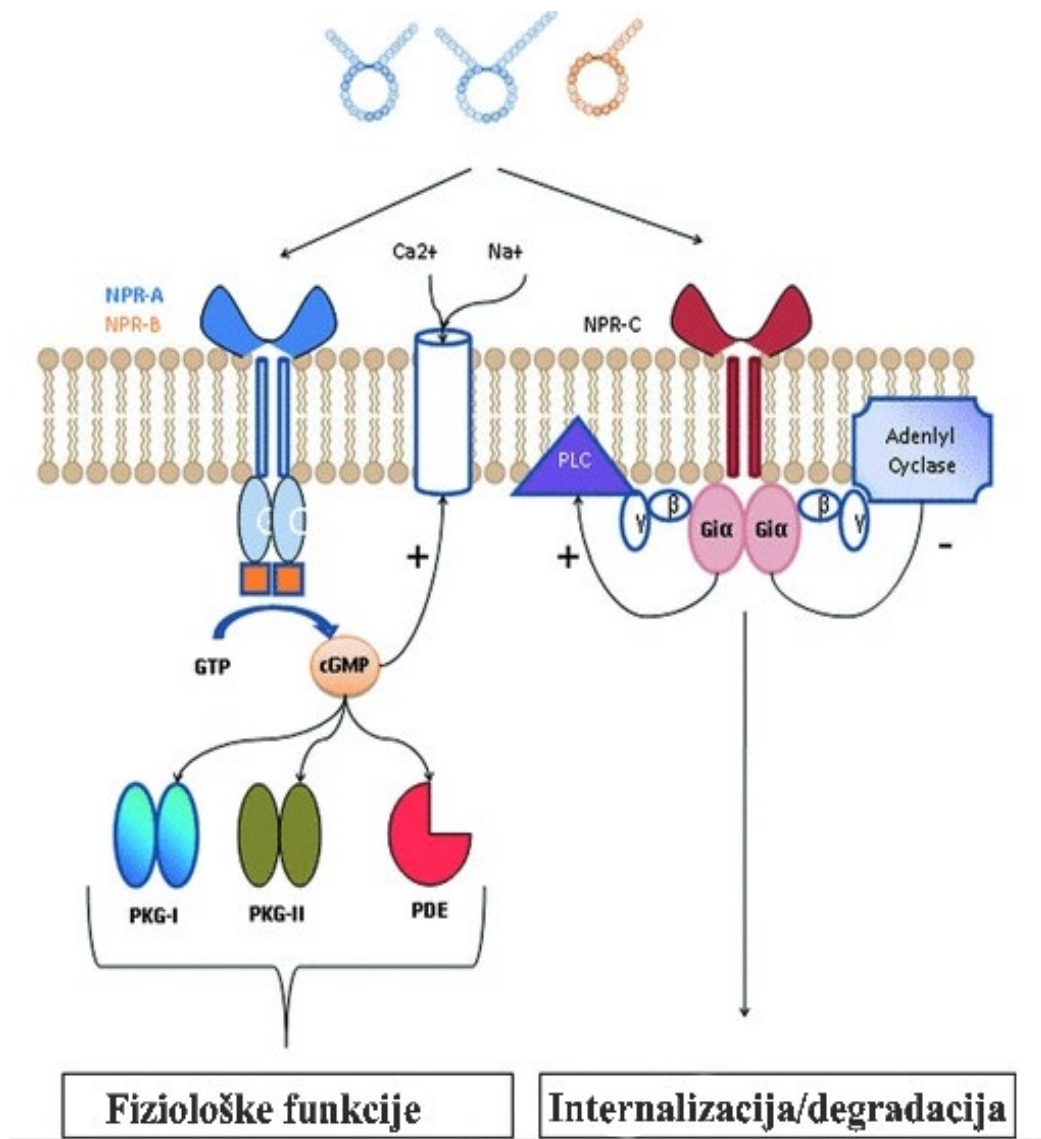


*Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-pro-BNP. Eur J Heart Fail. 2004;6(3):257-260.*

*Slika 10. Šematski prikaz pro-BNP prohormona koji se biološki razdvaja na biološki aktivne BNP i NT-pro-BNP.*

Natriuretski peptidi se vezuju za ekstracelularni domen transmembranskih proteina na površini ćelija i uzrokuju dimerizaciju receptora. Ovo dovodi do aktivacije enzima guanil-ciklaze koji konvertuje guanozin-trifosfat (GTP) u guanozin-monofosfat (GMP). GMP je ćelijski glasnik koji aktivira protein-kinazu koja fosforiliše proteine unutar ćelije. (Tremblay, Desjardins, Hum i sar., 2002) Ovo je prikazano na **Slici 11**. Glavni stimulans za sintezu pro-BNP i sekreciju iz miocita srca jeste istezanje miocita, koje može biti povećano u nekim fiziološkim situacijama kod zdravog čoveka, na primer povećanim ukupnim volumenom krvi koja dospeva u srce nakon fizičkog napora ili obilnog obroka bogatog solima. (Nakagawa, Nishikimi, Kuwahara, 2019; Armaly, Assady, Abassi, 2013) Tako, BNP ispoljava svoje delovanje i na udaljene organe i tkiva, izazivajući diurezu, vazodilataciju, sekreciju renina, aldosterona, itd. Takođe, povećanje nivoa u plazmi se dešava i u nekim patološkim stanjima, između ostalog, u srčanoj slabosti, gde neurohumoralna aktivacija i hipoksija stimulišu sekreciju BNP. (Hall, 2005) Nivo intracelularnog skladištenog BNP je relativno mali i on se konstitutivno sekretuje. U normalnim uslovima, pretkomora je glavno mesto produkcije u srcu, ali sa razvijanjem srčane insuficijencije, dolazi do snažne aktivacije i komora u sintezi BNP. (Ruskoaho, 2003) Iako postoji mali broj podataka koji se tiču poluživota, NT-pro-BNP ima duži poluživot i više koncentracije u plazmi od BNP. (Hall, 2004) Plazma koncentracije BNP-a su povećane kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, povećavajući se uporedo sa NYHA klasom. (Mukoyama, Nakao, Saito i sar., 1990) Dalje, novije studije su pokazale da postoji korelacija između nivoa oštećenja srčanog mišića i nivoa BNP u plazmi. (Groenning, Nilsson, Sondergaard i sar., 2001)





Adaptirano prema: Hayek S, Nemer M. Cardiac natriuretic peptides: from basic discovery to clinical practice. *Cardiovasc Ther.* 2011;29(6):362-76.

Slika 11. Mehanizam delovanja natriuretičnih peptida

Natriuretski peptidi se izlučuju iz plazme vezujući se za receptore za natriuretske peptide, ali i putem proteolize uz pomoć peptidaza, a najdetaljnije je izučena neutralna endopeptidaza (NEP) 24.11. U poređenju sa ANP, BNP je relativno rezistentan na delovanje NEP. (Smith, Espiner, Yandle i sar., 2000.) Još jedan od načina izlučivanja jeste i bubrežna ekskrecija, ali ovaj mehanizam još uvek nije u potpunosti razjašnjen.

S obzirom na ulogu BNP i NT-pro-BNP, plazma nivoi ovih hormona su povišeni u mnogim bolestima, ali je njihova primena dominantna u kardiologiji u smislu dijagnoze i stratifikacije rizika bolesnika sa srčanom slabošću. Situaciju komplikuje činjenica da plazma nivoi BNP i NT-pro-BNP mogu da budu izvan fizioloških vrednosti i kod zdravih osoba, što

može biti slično vrednostima kod pacijenata sa srčanom slabošću, ali isto tako bolesnici sa srčanom slabošću mogu imati sasvim normalne vrednosti ovog hormona.

Rezultati ove studije su pokazali pacijenti sa ishemijskom HFrEF imaju više plazma nivoa NT-pro-BNP u miru, piku napora i nakon prvog minuta oporavku od napora, u odnosu na pacijente sa HFmrEF/HFpEF, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima. (Mueller, McDonald, de Boer i sar., 2019; Myhre, Vaduganathan, Claggett i sar., 2022) Svi pacijenti sa ishemijskom srčanom slabošću su pokazali porast plazma nivoa NT-pro-BNP u naporu, kao i pad nivoa ovog hormona u prvom minutu oporavka od napora. Porast NT-pro-BNP tokom napora i pad nivoa ovog hormona u oporavku od napora ( $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir i  $\Delta$ NT-pro-BNP oporavak/pik) je bio sličan između podgrupa bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću, što je značajno novo zapažanje.

## 5.4 Prognoistička vrednost CPET varijabli

Kao što je već napomenuto, kardiopulmonalni test opterećenja se smatra zlatnim standardom za funkcionalnu procenu pacijenata sa srčanom slabošću, ima dijagnostički značaj, i pruža prognoističke informacije. CPET omogućava sveobuhvatnu procenu stanja organizma - srca, pluća, periferne muskulature, sveukupnog metabolizma. Ovo je omogućeno direktnim merenjem gasova u izdahnutom vazduhu -  $VO_2$ ,  $VCO_2$  i VE. Stoga, zajednička analiza CPET varijabli omogućava preciznu stratifikaciju rizika bolesnika sa srčanom insuficijencijom. CPET parametri, odnosno varijable mogu biti kombinovane u skor rizika kod hronične srčane slabosti.

Karakteristike odgovora na kardiopulmonalni test kod pacijenata sa srčanom slabošću jesu smanjena  $VO_2$ ,  $AT < 40\%$  od predviđene  $VO_{2max}$ , zaravnjena  $VO_2$  trajektorija, smanjena ventilatorna efikasnost (povećan odnos  $VE/VCO_2$ ), smanjena OUES, odnosno kriva efikasnosti preuzimanja kiseonika, normalna ili diskretno niža saturacija kiseonika. (Herdy i Uhnlerdorf, 2011)

U našoj studiji, pokazane su razlike u ključnim CPET parametrima kod pacijenata sa HFrEF i HFmrEF/HFpEF. Pacijenti sa HFrEF su imali slabiji CPET odgovor, uključujući niže vrednosti srčane frekvence, HRR-1, pik  $VO_2$ , (koji je direktna mera funkcionalnog kapaciteta), i  $P_{ETCO_2}$ . Ventilatorna efikasnost im je bila lošija, odnosno nagib  $VE/VCO_2$  viši, a češće su imali i oscilatorno disanje ili EOV.

Oporavak srčane frekvence, ili rezerva srčane frekvence (HRR) je snažan prognoistički faktor koronarne arterijske bolesti. (Nishime, Cole, Blackstone i sar., 2000) Kod srčane slabosti, takođe je nezavisan prediktor mortaliteta, čak i kod pacijenata koji su na terapiji beta-blokatorima. (Arena, Myers, Abella i sar., 2010) Pad srčane frekvence u oporavku nakon napora  $\leq 16$  udara/min se smatra lošim prognoističkim znakom. Klinička značajnost ovog parametra je bila potvrđena i kod pacijenata kojima je bila indikovana transplantacija srca i gde je HRR vrednost značajno korelirala sa pikom  $VO_2$  i nagibom  $VE/VCO_2$  krive. HFrEF su imali lošiji odgovor na CPET, uključujući nižu rezervu srčane frekvence u 1. minutu oporavka (HRR-1).

Oporavak srčane frekvence nakon 90 sekundi i 120 sekundi oporavka nakon napora korelira sa vrednostima pik  $\text{VO}_2$  i povezan je sa povećanim rizikom napredovanja srčane slabosti. (Sheppard, Racine, Roof i sar., 2007)

Pik  $\text{VO}_2$  je potrošnja kiseonika merena pri maksimalnom naporu, i predstavlja parametar za procenu funkcionalnosti, praćenje odgovora na terapiju, kao i za planiranje adekvatnog trenaznog opterećenja. (Herdy, Ritt, Stein i sar., 2016) I kod ovog parametra su, u našoj studiji, pokazane niže vrednosti kod pacijenata sa HFrEF.

$\text{PETCO}_2$  u miru predstavlja pokazatelj dinamike plućne razmene i difuzije ugljen-dioksida na nivou alveola. Srednja vrednost  $<33$  mmHg u miru korelira sa lošijom sveukupnom prognozom i povećanim mortalitetom kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću (HR: 2.2; 95% CI: 1.5-3.2;  $p<0.001$ ). (Arena, Guazzi i Myers, 2007) U našoj studiji, kod pacijenata sa HFrEF su pokazane niže vrednosti ovog parametra u odnosu na pacijente sa HFrEF/HFpEF, od približno 33 mmHg, što ukazuje i na lošiju prognozu.

Pokazano je da se uz pomoć CPET, merenjem ventilatorne efikasnosti (nagib krive  $\text{VE}/\text{VCO}_2 >34$ ), kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću može proceniti veći rizik od hospitalizacije zbog dekompenzovanja srca, kao i smrti. (Chua, Ponikowski, Harrington i sar., 1997) U našoj studiji, kod pacijenata sa HFrEF su vrednosti nagiba krive  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  bile više u odnosu na pacijente sa HFrEF/HFpEF, što takođe korelira sa povećanom mogućnošću pojave srčanih neželjenih efekata i lošije sveobuhvatne prognoze.

Periodično (oscilatorno) disanje ili EOv tokom CPET je opisano u literaturi kao pojava nerazjašnjenog mehanizma kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. (Mezzani, Agostoni, Cohen-Solal i sar., 2009.) Pojava oscilatornog disanja tokom napora je još jedan od parametara koji snažno korelišu sa kardiovaskularnim događajima i mortalitetom kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću. Corra i saradnici su pokazali da je pojava oscilatornog disanja tokom napora, koje se karakteriše promenom amplitude disanja za  $>5$  l/min u poslednja tri ciklusa, povezana sa tri puta većim stepenom mortaliteta kod pacijenata sa hroničnom srčanom slabošću (HR: 3.0; 95% CI: 1.3–6.5;  $p<0.007$ ) (Corra, Giordano, Bosimini i sar., 2002; Leite, Mansur, De Freitas i sar., 2003; Murphy, Shah, Malhotra i sar., 2011) Viša prevalenca oscilatornog disanja u našoj studiji pokazana je kod pacijenata sa HFrEF, što vodi lošijoj prognozi. Postojanje periodičnog disanja u kombinaciji sa smanjenom  $\text{VO}_2$  i povećanim nagibom krive  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  pokazatelj je veoma loše prognoze kod bolesnika sa srčanom slabošću. (Sun, Hansen, Beshai i sar., 2010)

Kiseonični puls ( $\text{O}_2$  puls) i njegova kinetika tokom napora prate zaravnjenje trajektorije  $\text{VO}_2$  ("flattening"  $\text{VO}_2$ ) i daju korisne dijagnostičke i prognostičke podatke. Plato, odnosno zaravnjenje krive kiseoničnog pulsa obično korelira sa nedovoljnim povećanjem minutnog volumena tokom napora, odnosno zaravnjenjem krive potrošnje kiseonika ("flattening"  $\text{VO}_2$ ), koja je definisano kao zaravnjenje krive  $\text{VO}_2$  u odnosu na radno opterećenje (WR). Ukoliko je  $\text{O}_2$  puls  $<85\%$  od predviđenog za pol i godine, rizik za nastanka kardiovaskularnog događaja se uvećava kod bolesnika sa srčanom slabošću.  $\text{O}_2$  puls pomaže i u dodatnoj stratifikaciji rizika kod pacijenata indikovanih za transplantaciju sa intermedijarnim vrednostima pik  $\text{VO}_2$  (10-14 ml/kg/min). Takođe, pokazano je da pacijenti sa  $\text{O}_2$  pulsom  $<85\%$  predviđene vrednosti za pol i

godine imaju sličnu smrtnost kao oni sa  $VO_2 < 10$  ml/kg/min. (Oliveira, Myers, Araújo 2009) U našoj studiji, pacijenti sa zaravnjenjem  $VO_2$  krive pokazali su značajno povećanje PASE i niži odnos TAPSE/PASE. U proseku, oni su imali slabiji CPET odgovor, uključujući niže vrednosti minutnog volumena, pika  $VO_2$ , i  $PETCO_2$ , kao i viši nagib  $VE/VCO_2$  i EOV prevalencu. Trend razlika u glavnim ehokardiografskim, ergospirometrijskim i laboratorijskim parametrima između pacijenata sa i bez zaravnjenja  $VO_2$  trajektorije se zadržao i kada su posebno analizirani HFREF i HFmrEF/HFpEF.

Obimna literatura potvrđuje robusnu prognostičku vrednost NT-pro-BNP u miru i određenih CPET varijabli, kao što su vrednosti pik  $VO_2$ ,  $VE/VCO_2$  krive i EOV kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. (Kang, Park, Choi i sar., 2015; Greenberg, Peterson, Berger i sar., 2019; Tanase, Radu, Al Shurbaji i sar., 2019; Popovic, Arena i Guazzi, 2018; Agostoni, Corra, Cattadori i sar., 2013) Ove varijable, ipak, ne moraju da reflektuju obavezno i dinamiku kinetike  $O_2$ , što je glavni problem u srčanoj insuficijenciji. (Hearon, Sarma, Dias i sar., 2019; Chatterjee, Murphy, Malhotra i sar., 2013) Promene u isporuci  $O_2$  u realnom vremenu, kao i preuzimaje tokom napora delimično su reflektovane promenama  $VO_2$  trajektorije tokom CPET. (Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Mezzani, Agostoni, Cohen-Solal i sar., 2009) Zaista, pronađeno je da je zaravnjenje  $VO_2$  trajektorije povezano sa pogoršanjem preživljavanja kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca (Belardinelli, Lacalaprice, Carle i sar., 2003) i kod pacijenata sa svim fenotipima srčane insuficijencije, nadmašujući prognostičku vrednost drugih CPET varijabli. (Popovic, Arena i Guazzi, 2018) Normalna  $VO_2$  trajektorija bi bila prirodno linearna tokom CPET sa progresivnim povećanjem opterećenja do dostizanja maksimuma, reflektujući progresivan rast u levostranom i desnostranom minutnom volumenu srca paralelan povećanju opterećenja. (Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Mezzani, Agostoni, Cohen-Solal i sar., 2009; American Thoracic Society, 2013; Chatterjee, Murphy, Malhotra i sar., 2013)  $VO_2$  kriva se zaravnjuje zbog slabljenja oba, levostranog i desnostranog minutnog volumena tokom napora, što se može desiti u raznim srčanim oboljenjima nezavisno od etiologije, ali je primarno primećeno kod srčane insuficijencije. (Guazzi, Adams, Conraads i sar., 2012; Mezzani, Agostoni, Cohen-Solal i sar., 2009; Chatterjee, Murphy, Malhotra i sar., 2013)

CPET predstavlja veoma moćnu dijagnostičku i prognostičku proceduru kod bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću, i srčanom slabošću uopšte, jer svaki parametar CPET reflektuje povezanost srčane slabosti i rada nekog drugog organa i organskog sistema. Poremećaj u radu kardiovaskularnog sistema automatski utiče na druge organe i sisteme, kao što su plućni sistem, bubrežni i skeletni mišićni sistem. Stoga, zajednička sveobuhvatna analiza ovih varijabli pomoću CPET može bolje doprineti stratifikaciji rizika kod bolesnika sa srčanom slabošću. Kao što je već napomenuto, CPET igra značajnu ulogu u proceni pacijenata sa srčanom bolesti, ne samo u cilju određivanja pacijenata kao kandidata za transplantaciju, već i prilikom određivanja prognoze i kao pomoć u donošenju odluke prilikom određivanja terapije

## **5.5 Prognoštička vrednost plazma nivoa NT-pro-BNP u odnosu na CPET parametre / zaravnjenje VO<sub>2</sub> trajektorije**

Povišene vrednosti NT-pro-BNP u stanju mirovanja su značajan pokazatelj kompromitovanog minutnog volumena srca i dijagnoze HFrEF, dok je njihov dijagnostički značaj kod pacijenata sa HFmrEF i HFpEF nedovoljno poznat. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021) Vrednosti NT-pro-BNP su u saglasnosti sa efektima održavanja kardiorrenalne homeostaze kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom, putem inhibicije renin-angiotenzin-aldosteron sistema i simpatičkog nervnog sistema, vazodilatacije, diureze i anti-fiboze. (Volpe, Carnovali, Mastromarino, 2016) Vrednosti NT-pro-BNP u miru koriste se kao prediktori neželjenih srčanih događaja, zajedno sa vrednostima VO<sub>2</sub> u piku napora, TAPSE/PASP ili prisustvom zaravnjenja VO<sub>2</sub> trajektorije u naporu. (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021) Dosadašnja saznanja pokazuju da su vrednosti NT-pro-BNP tokom napora takođe snažan prediktor neželjenih srčanih događaja u srčanoj insuficijenciji. (Rengo, Pagano, Parisi i sar., 2014)

Iako su pacijenti sa HFrEF imali više nivoe NT-pro-BNP u plazmi u miru i u piku napora od onih sa HFmrEF/HFpEF, promena tokom napora je bila slična. Analogno, u svim fenotipovima ishemijske srčane insuficijencije, prevalenca zaravnjenja VO<sub>2</sub> trajektorije koja reflektuje pogoršanje minutnog volumena tokom napora, bila je slična. Pacijenti sa nedovoljnim porastom minutnog volumena srca u naporu, tj. zaravnjenom VO<sub>2</sub> trajektorijom, imali su povišene nivoe NT-pro-BNP u plazmi u piku napora, kao i veće povećanje ovog hormona tokom napora. NT-pro-BNP u naporu i plazma nivo ovog hormona nakon prvog minuta oporavka od napora značajno su korelisali sa zaravnjenjem trajektorije VO<sub>2</sub> bez obzira na vrednost LVEF (i HFrEF i HFmrEF/HFpEF), što ukazuje na to da NT-pro-BNP u naporu i plazma nivo ovog hormona nakon prvog minuta oporavka reflektuju porast minutnog volumena srca tokom napora.

Naša studija je pokazala da su povećanje plazma nivoa NT-pro-BNP tokom napora, kao i plazma nivo NT-pro-BNP nakon prvog minuta oporavka od napora snažni prediktori neželjenih srčanih događaja kod bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću, nadmašujući dosada dokazane prediktore prognoze, kao što su NT-pro-BNP u miru, pik VO<sub>2</sub>, ventilatorna efikasnost ili zaravnjenje trajektorije VO<sub>2</sub>, kroz čitav spektar sindroma ishemijske srčane insuficijencije, svih njenih podgrupa nezavisno od vrednosti LVEF.

### **5.5.1 Prognoštička vrednost nivoa NT-pro-BNP u piku napora**

Vrednosti NT-pro-BNP u miru koriste kao prediktori neželjenih srčanih događaja, zajedno sa vrednostima VO<sub>2</sub> pik, TAPSE/PASP ili prisustvom zaravnjenja VO<sub>2</sub> trajektorije u naporu, u svim tipovima srčane insuficijencije. Studije su pokazale da napor dovodi do povećanja natriuretskih peptida, što je povezano sa intenzitetom i trajanjem napora, a ta pojava je pokazana i kod velikog broja pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti. (Benda, Eijsvogels, Van Dijk i sar., 2015) Povećani nivoi NT-pro-BNP u miru su bili povezani sa

povećanom smrtnosti kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, nezavisno od LVEF. (Hsieh, Grau-Sepulveda, Hernandez i sar., 2013)

U našoj studiji ispitali smo prognostičku moć vrednosti NT-pro-BNP tokom napora kod različitih podgrupa srčane insuficijencije, u odnosu na već dokazane CPET prognostičke parametre, bazirano na činjenici da NT-pro-BNP takođe reflektuje oštećenje minutnog volumena. (Ponikowski, Voors, Anker i sar., 2016; Shah, 2018; Richards, Januzzi i Troughton, 2014; Volpe, Carnovali, Mastromarino, 2016; Magini, Farina, Riggio i sar., 2018) Očekivali smo da će specifična dinamika promena nivoa NT-pro-BNP u naporu korelirati sa već poznatim prognostičkim markerima. Ovo bi dovelo do potvrde značajnosti merenja vrednosti NT-pro-BNP tokom napora kod pacijenta sa HFrEF, HFmrEF i HFpEF i potencijalnog ustanovljenja NT-pro-BNP u naporu kao novog prognostičkog markera.

Tokom napora raste stres miokardnog zida, kao posledica opterećenja pritiskom/volumenom, i dodatno stimuliše sekreciju NT-pro-BNP. (Popovic, Popovic, Plecas-Solarovic i sar., 2013) Slabljenje srca karakteriše se kompromitovanim srčanim radom u miru, čak i više tokom napora, nezavisno od LVEF, vodeći povećanju proizvodnje NT-pro-BNP. (Ponikowski, Voors, Anker i sar., 2016; Shah, 2018; Richards, Januzzi i Troughton, 2014; Volpe, Carnovali, Mastromarino, 2016; Magini, Farina, Riggio i sar., 2018) Iako pacijenti sa HFrEF pokazuju više vrednosti NT-pro-BNP u miru i maksimalnom naporu u poređenju sa HFmrEF/HFpEF, promena tokom napora je slična, sugerišući da je zajednički imenilac za sve fenotipove srčane insuficijencije srčana nesposobnost da radi efikasno tokom napora. Ovaj pristup je podržan sličnom prevalencom zaravnjenja  $VO_2$  trajektorije i kod HFrEF i kod HFmrEF/HFpEF, kao i snažnom korelacijom između zaravnjenja  $VO_2$  trajektorije i produkcije NT-pro-BNP. Pacijenti sa zaravnjenjem  $VO_2$  krive dostižu veće povećanje NT-pro-BNP tokom napora, podržavajući hipotezu da obe varijable reflektuju isti fenomen – kompromitovani minutni volumen.

S obzirom na navedene činjenice, izgledno je da je NT-pro-BNP dinamika tokom napora uključena u kompleksne patofizioloških procesa kod pacijenata sa ishemijskom srčanom insuficijencijom, uključujući sve fenotipove, i tako potencijalno nadmašuje NT-pro-BNP u miru i trenutno korišćene CPET parametre u prognostičkoj proceni.

### **5.5.2 Prognostička vrednost nivoa NT-pro-BNP u fazi oporavka nakon napora**

Korelacija parametara tokom napora i tokom faze oporavka od napora je evidentna. (Popovic, Martić, Djordjević i sar., 2017) Period oporavka nakon fizičkog opterećenja se karakteriše složenim patofiziološkim procesima čiji monitoring doprinosi boljoj statifikaciji rizika bolesnika sa kardiološkim oboljenjima. U jednom od naših prethodnih radova, pokazali smo da gasna analiza tokom oporavka nakon napora ima dijagnostičku i prognostičku vrednost kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. (Popovic, Martić, Djordjević i sar., 2017) Novije studije su pokazale dijagnostičku ulogu invazivne procene plućne hemodinamike tokom oporavka nakon napora kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom, koja je često udružena sa HFpEF. (Oliveira, Waxman, Agarwal i sar., 2016) Stres nametnut srcu tokom napora utiče na sekreciju NT-pro-BNP tokom oporavka, što nam omogućava dodatne informacije o kliničkom

statusu i prognozi bolesti. Stoga, logično je da vrednost plazma nivoa NT-pro-BNP merenog tokom oporavka ima značajnu ulogu u fenotipizaciji i stratifikaciji rizika pacijenata sa HFrEF i HFmrEF/HFpEF. To je u našoj studiji i pokazano. Plazma nivo NT-pro-BNP nakon prvog minuta oporavka od napora snažan je prediktor neželjenih srčanih događaja kod bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću, nadmašujući dosada dokazane prediktore prognoze, kao što su NT-pro-BNP u miru, pik  $VO_2$ , ventilatorna efikasnost ili zaravnjenje trajektorije potrošnje kiseonika, kroz čitav spektar sindroma ishemijske srčane insuficijencije, svih njenih podgrupa nezavisno od vrednosti LVEF (i HFrEF i HFmrEF/HFpEF).

Vrednosti dobijene tokom oporavka nakon napora dobijaju sve više na značaju iz perspektive dijagnostike i prognostičkog značaja u populaciji kardiovaskularnih pacijenata. (Ponikowski, Voors, Anker i sar., 2016; Greenberg, Peterson, Berger i sar., 2019; Volpe, Carnovali, Mastromarino, 2016; Madonna, Van Laake, Davidson i sar., 2016) Najskorija istraživanja kod kojih je primenjena neinvazivna procena plućne hemodinamike ukazuju da bi parametri faze oporavka mogli biti surogat onim dobijenim tokom napora i da mogu biti pouzdaniji od parametara u piku napora. (Oliveira, Waxman, Agarwal i sar., 2016) Ova ista studija je takođe otkrila da se različiti fenotipovi plućne hipertenzije različito ponašaju tokom oporavka od napora, sugerišući na dijagnostičku ulogu ovih parametara. (Oliveira, Waxman, Agarwal i sar., 2016) Kao što je već pomenuto, veliki broj studija pokazuje snažnu prognostičku vrednost NT-pro-BNP u miru i određenih CPET varijabli, kao što su vrednosti pik  $VO_2$ , VE/ $VCO_2$  krive i EO<sub>V</sub> kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. (Ponikowski, Voors, Anker i sar., 2016; Greenberg, Peterson, Berger i sar., 2019; Volpe, Carnovali, Mastromarino, 2016; Kang, Park, Choi i sar., 2015) Povećani nivoi NT-pro-BNP u oporavku od napora su povezani sa povećanom stopom mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, što je trenutno podržano sa više dokaza kod pacijenata sa dijagnostikovanom HFrEF. (Volpe, Carnovali, Mastromarino, 2016; Shah, 2018; Richards, Januzzi, Troughton i sar., 2014; Khalid, Wruck, Quibrera i sar., 2017; Lam, Rienstra, Tay i sar., 2017; Kang, Park, Choi i sar., 2015; Tanase, Radu, Al Shurbaji i sar., 2019) Kod pacijenata sa HFmrEF ili HFpEF, vrednosti NT-pro-BNP u oporavku su često posledica efekata komorbiditeta koji su karakteristični za ove pacijente, bilo povećavajući ili smanjujući vrednosti, što vodi većoj nesigurnosti u tačnosti dijagnostike i prognoze. (Richards, Januzzi, Troughton i sar., 2014; Khalid, Wruck, Quibrera i sar., 2017; Lam, Rienstra, Tay i sar., 2017)

Generalno, NT-pro-BNP reflektuje kompromitovane srčane mehanizme, što je zajedničko za sve fenotipe srčane insuficijencije, u miru, tokom napora i oporavka od napora (Agostoni, Corra, Cattadori i sar., 2013; Magini, Farina, Riggio i sar., 2018) Tokom fizičkog opterećenja, vrednosti NT-pro-BNP rastu, u oporavku padaju, ali ipak postoji nedostatak konzistentnih podataka u vezi sa prognostičkim vrednostima ovih merenja. (Ponikowski, Voors, Anker i sar., 2016; Agostoni, Corra, Cattadori i sar., 2013; Magini, Farina, Riggio i sar., 2018) Definitivna prognostička vrednost merenja nivoa BNP tokom napora u poređenju sa vrednostima u fazi oporavka od napora je pokazana kod pacijenata sa aortnom stenozom. (Capoulade, Magne, Dulgheru i sar., 2014) Studija na malom broju pacijenata sa srčanom insuficijencijom je pokazala samo blago povećanje BNP tokom napora, sa minimalnom promenom nakon prvog sata oporavka, dovodeći u pitanje dijagnostički i prognostički potencijal ovih analiza. (McNairy, Gardetto, Clopton i sar., 2002) U svakom slučaju, treba biti oprezan prilikom interpretacije i rezultata BNP u poređenju sa NT-pro-BNP podacima, s obzirom da oni imaju različite

karakteristike. (Zaphiriou, Robb, Murray-Thomas i sar., 2005; Linssen, Jaarsma, Hillege i sar., 2018)

Oporavak od napora je period dodatnog stresa za pacijente sa srčanom slabošću, s obzirom da je ovo period tokom kojeg kiseonični dug treba da bude nadoknađen, kako bi se povratila energija skladištena u skeletnim mišićima. (Korzeniewski i Rossiter, 2019) Kiseonični dug reflektuje količinu kiseonika koja je potrebna da oksidiše krvne laktate koji su nastali prilikom pojačavanja napora, a ovo je dokazano da je direktno povezano sa NT-pro-BNP kod pacijenata sa srčanom slabošću. (Korzeniewski i Rossiter, 2015; Biegus, Zymlński, Sokolski i sar., 2015) Tokom našeg ranijeg istraživanja, pokazali smo da kardiopulmonalni parametri sporije opadaju u opravku kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabosti, što ukazuje da je vraćanje kiseoničnog duga prolongirano kod ovih pacijenata, paralelno sa odloženim obnavljanjem skladištene energije u skeletnim mišićima, što ima jak prognostički značaj. (Popovic, Martić, Djordjević i sar., 2017) HRR-1 je pokazan kao prognostički parametar kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću. (Cole, Blackstone, Pashkow i sar., 1999; Gayda, Bourassa, Tardif i sar., 2012; Carlson, Libbus, Amurthur i sar., 2017) Nekoliko studija je pokazalo produženu kinetiku  $VO_2$  ili  $VCO_2$  tokom faze oporavka od maksimalnog napora kod pacijenata sa srčanom slabošću, što je objašnjeno oslabljenim cirkulatornim odgovorom na napor i odloženim obnavljanjem srčanih rezervi nakon opterećenja. (Pavia, Myers i Cesare, 1999; Tanabe, Takahashi, Hosaka i sar., 2000) U skladu sa ovim navedenim podacima, i kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca i kod pacijenata sa srčanom slabošću, kao i sa već poznatom vezom između NT-pro-BNP i minutnog volumena (Ponikowski, Voors, Anker i sar., 2016; Greenberg, Peterson, Berger i sar., 2019; Volpe, Carnovali, Mastromarino, 2016; Shah, 2018; Richards, Januzzi, Troughton i sar., 2014; Khalid, Wruck, Quibrera i sar., 2017), logično je da bi vrednosti NT-pro-BNP tokom faze oporavka od napora mogle da reflektuju uzročnu patofiziologiju i daju dodatne prognostičke informacije. Znajući da su obnavljanje energetske rezervi i nadoknađivanje kiseoničnog deficita najintenzivniji tokom prvih 30 sekundi nakon napora (Hoshi, Vanderlei, de Godoy i sar., 2017), mi smo odabrali kao period oporavka od napora 1 minut nakon izvedenog kardiopulmonalnog testa opterećenja za našu analizu.

Zaista, vrednosti NT-pro-BNP tokom faze oporavka od napora su bile povećane u ovoj studiji, više kod HFrEF nego kod HFmrEF/HFpEF, dok je promena tokom ove faze bila slična kod svih fenotipova, ukazujući na zajednički srčani odgovor u kupiranju neefikasnog ćelijskog disanja. No, zajedničko za sve fenotipove ishemijske srčane slabosti je to da su se povišene vrednosti NT-pro-BNP dostignute tokom oporavka od napora pokazale kao najjači prognostički parametar među svim ostalim NT-pro-BNP merenjima. Prognostički značaj NT-pro-BNP tokom faze oporavka, u odnosu na merenja NT-pro-BNP u miru i piku napora, kardiopulmonalne parametre, kao i HRR-1, ukazuje na značajnost cirkulatornih faktora i srčanog stresa tokom obnavljanja energetske rezervi kod pacijenata sa srčanom slabošću zbog ishemijske bolesti.

### **5.5.3 Prognostička vrednost NT-pro-BNP i količnika TAPSE/PASP**

Bandera i saradnici pokazali su da pacijenti koji imaju zaravnjenje  $VO_2$  krive imaju smanjen TAPSE i povećan PASP u piku napora, kao i povećan odnos TAPSE/PASP u miru i u piku napora, što je bilo povezano sa minutnim volumenom tokom napora. (Bandera, Generati,



Pellegrino i sar., 2014) Snažna korelacija odnosa TAPSE/PASP i NT-pro-BNP produkcije tokom napora i oporavka od napora u ovoj studiji sugeriraju na ulogu poremećenog RV-PV kuplunga u povećavanju stresa miokardnog zida. Ovo pokazuje da vrednosti NT-pro-BNP tokom napora reflektuju, ne samo poremećaj leve komore, već takođe i doprinos desne komore u netoleranciji napora i dalje pokazuje značaj NT-pro-BNP tokom napora kod procene pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Prognostička značajnost količnika TAPSE/PASP, koji snažno korelira sa minutnim volumenom srca i u miru i u piku napora (Bandera, Generati, Pellegrino i sar., 2014), pokazuje doprinos lošeg RV-PV kuplunga i RV funkcije patofiziologiji ishemijske srčane slabosti. Iako je u našoj studiji odnos TAPSE/PASP niži kod pacijenata sa HFrEF, njegova prognostička vrednost je, interesantno, jednako snažna bez obzira na vrednosti LVEF. Prethodna istraživanja su pokazala da su kod bolesnika sa HFrEF i HFpEF, prisutne uporedo venska kongestija, RV i bubrežna disfunkcija, i visoke vrednosti natriuretskog peptida. (Van Aelst, Arrigo, Placido i sar., 2018) Disfunkcija RV ima snažan negativni efekat na prognozu pacijenata sa srčanom slabošću svih fenotipova (Murninkas, Alba, Delgado i sar., 2014) Ipak, vrednosti NT-pro-BNP i dalje imaju snažniju prognostičku vrednost od samostalnih parametara procene leve ili desne komore srca, što bi barem delom moglo biti objašnjeno činjenicom da vrednosti ovih hormona zavise ne samo od sistolne i dijastolne funkcije i leve i desne komore srca, nego i starosti i bubrežne funkcije. (Vogelsang, Jensen, Monrad i sar., 2007; Troughton, Prior, Pereira i sar., 2004) Testiranje stepena RV-PV kuplunga tokom napora može biti dodatno korisno prilikom procene ozbiljnosti i različitih nivoa rizika kod pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću. (Guazzi M, Villani S, Generati i sar., 2016) Loš RV-PV kuplung je usko povezan sa remodelovanjem RV, kao i sa ekspresijom gena koji kodira BNP. (Guihaire, Haddad, Boulate i sar., 2014) Činjenica da postoji disproporcionalni rast nivoa NT-pro-BNP i stepena desne srčane slabosti kod pacijenata nakon transplantacije srca (Talha, Charloux, Piquard i sar., 2017) je takođe nešto što ukazuje na različitost uzročnih fenomena. Rezultati naše studije su pokazali da povišene vrednosti NT-pro-BNP u oporavku u kombinaciji sa sniženim vrednostima odnosa TAPSE/PASP imaju najlošiju prognozu u grupi pacijenata svih tipova srčane slabosti (HFrEF, HFmrEF i HFpEF). Stoga, naše ispitivanje je pokazalo da loš RV-PV kuplung u miru, u kombinaciji sa vrednostima NT-pro-BNP tokom oporavka od napora, ima dodatnu prognostičku vrednost kod pacijenata sa ishemijskom srčanom insuficijencijom bez obzira na vrednosti LVEF. Štaviše, ova dva kriterijuma su pružila jaču prognostičku vrednost u poređenju sa parametrima koji su uobičajeno procenjivani, kao što su NT-pro-BNP u miru, HRR-1, VO<sub>2</sub> pik i nagib krive VE/VCO<sub>2</sub>. Vrednosti NT-pro-BNP tokom oporavka od napora  $\geq 1115$  pg/mL i odnos TAPSE/PASP  $< 0.36$  mm/mmHg imaju aditivnu prognostičku vrednost, i u kombinaciji impliciraju lošu prognozu kod cele kohorte bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću, kao i kod svih podgrupa u odnosu na vrednosti LVEF (HFrEF, i HFmrEF/HFpEF). Dodatno, korelacija plazma nivoa NT-pro-BNP tokom perioda oporavka od napora sa količnikom TAPSE/PASP pokazuje odsustvo odgovarajućeg kuplunga desne komore i plućne arterije, pa stoga zajedno, ova dva parametra predstavljaju snažan sveobuhvatni pokazatelj prognoze pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću, bilo HFrEF, bilo HFmrEF/HFpEF.

## 5.6 Kliničke implikacije

Nezavisno od mehanizma u osnovi, novina do koje se došlo prezentovanom studijom jeste prognostička značajnost merenja vrednosti NT-pro-BNP tokom napora, kao i u fazi oporavka nakon napora, kod pacijenata sa srčanom slabosti kao posledice ishemijske bolesti srca. Identifikacija većeg povećanja NT-pro-BNP tokom napora i faze oporavka može doprineti stratifikaciji rizika u svim fenotipovima ishemijske srčane insuficijencije i terapijskim strategijama, posebno kao dodatak drugim ustanovljenim metodama, kao što su ehokardiografija i CPET, kao i procena RV-PV kuplunga. Ovaj pristup, ne samo da će popraviti dijagnostikovanje i stratifikaciju rizika ishemijske srčane slabosti pomoću merenja NT-pro-BNP tokom napora i faze oporavka, već će i pomoći u mogućnosti da se identifikuju i pacijenti sa rizikom od razvoja srčane slabosti.

## 5.7 Ograničenja

Merenje NT-pro-BNP u miru je dobro ustanovljen dijagnostički metod kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (McDonagh TA, Metra M, Adamo M, i sar., 2021), ali postoje mnogi drugi komorbiditeti koji utiču na nivoe NT-pro-BNP, kao što su godine, ozbiljno oštećenje bubrega, plućna embolija, infekcije, kao i koronarna arterijska bolest. (Volpe, Carnovali, Mastromarino, 2016; Matsuo, Nagai-Okatani, Nishigori i sar., 2019) Dodatno, propratna terapija može imati uticaja na sveukupnu dinamiku NT-pro-BNP i njegovu prognostičku vrednost. (Pascual-Figal, Peñafiel, Nicolas i sar., 2008). Kod mnogih pacijenata sa HFmrEF/HFpEF, nivoi NT-pro-BNP u miru mogu ostati normalni, što je obično objašnjeno nedostatkom dovoljne stimulacije stresa miokardnog zida, kao i povećanim oslobađanjem i smanjenom produkcijom NT-pro-BNP kod gojaznosti, vrlo čestog komorbiditeta. (Khalid, Wruck, Qibrera PM i sar., 2017) Nasuprot tome, atrijska fibrilacija, jedna od najčešćih uzroka HFpEF, teži da sama poveća nivo NT-pro-BNP. (Lam, Rienstra, Tay i sar., 2013) Merenje NT-pro-BNP dinamike tokom napora i faze oporavka od napora može više doprineti dijagnozi i prognozi kardiovaskularnih poremećaja nego vrednosti u miru, za šta je potrebno više kliničkih studija i nivoa dokaza.

Još jedno ograničenje studije jeste nedostatak invazivne hemodinamske procene i ispitivanja minutnog volumena, kao i procene morfologije leve i desne komore tokom napora i oporavka od napora. Štaviše, odnos TAPSE/PASP nije bio određivan tokom napora i perioda oporavka, što bi moglo dodatno dati na značaju našem prediktivnom modelu. (Sugimoto, Bandera, Generati i sar., 2017)

Takođe, ono što može biti ograničenje ovog istraživanja jeste potencijalno variranje između servera prilikom ehokardiografskog određivanja parametara, iako su sva merenja bila izvedena od strane treniranih i iskusnih kardiologa.

Dodatno ograničenje ove studije je varijabilnost perioda praćenja.

Dalje prikupljanje podataka može doneti jače zaključke o prognostičkoj vrednosti NT-pro-BNP merenim u naporu i fazi oporavka od napora, kod pacijenata sa srčanom slabošću, bez obzira na vrednosti LVEF.

## 6.0 ZAKLJUČAK

Pacijenti sa ishemijskom HFrEF su imali više plazma nivoa NT-pro-BNP u miru, piku napora i nakon prvog minuta oporavku od napora, u odnosu na HFmrEF/HFpEF. Pacijenti sa ishemijskom srčanom slabošću su pokazali porast plazma nivoa NT-pro-BNP u naporu, kao i pad nivoa ovog hormona nakon prvog minuta oporavka od napora. Promena NT-pro-BNP tokom napora i oporavka od napora se nije statistički razlikovala ( $\Delta$ NT-pro-BNP pik/mir i  $\Delta$ NT-pro-BNP oporavak/pik) između podgrupa bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću.

Povećanje plazma nivoa NT-pro-BNP tokom napora i plazma nivo NT-pro-BNP nakon prvog minuta oporavka od napora su snažni prediktori neželjenih srčanih događaja kod bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću, nadmašujući do sada dokazane prediktore prognoze, kao što su NT-pro-BNP u miru, pik  $VO_2$ , ventilatorna efikasnost ili zaravnjenje trajektorije  $VO_2$ , kroz čitav spektar sindroma ishemijske srčane insuficijencije, svih njenih podgrupa nezavisno od vrednosti LVEF (i HFrEF i HFmrEF/HFpEF).

Promena NT-pro-BNP tokom napora se pokazala superiornijim prediktorom neželjenih srčanih događaja od zaravnjenja trajektorije  $VO_2$ , kod bolesnika sa ishemijskom srčanom slabošću, svih njenih podgrupa nezavisno od vrednosti LVEF (i HFrEF i HFmrEF/HFpEF).

Nivoi NT-pro-BNP nakon prvog minuta oporavka od napora i ehokardiografski parametar TAPSE/PASP meren u miru, snažni su prediktori srčanih neželjenih događaja, međusobno se dopunjujući, i nadmašujući tako vrednosti NT-pro-BNP u miru i piku napora, i druge već dokazane snažne prognostičke parametre, kao što su HRR-1, pik  $VO_2$  ili ventilatornu efikasnost, i to kroz čitav spektar sindroma ishemijske srčane slabosti, bez obzira na vrednosti LVEF (i kod HFrEF i kod HFmrEF/HFpEF).

Uzimajući u obzir značajnu korelaciju promene NT-pro-BNP u naporu i nivoa ovog hormona nakon prvog minuta oporavka od napora sa zaravnjenjem trajektorije  $VO_2$ , i odnosom TAPSE/PASP, izgledno je da dinamika NT-pro-BNP prilikom CPET reflektuje oštećenje i levostrane i desnostrane srčane funkcije na sveobuhvatan način, te tako postaje respektabilan prognostički marker kod pacijenata sa ishemijskom srčanom insuficijencijom, bez obzira na vrednost LVEF. Dodatno, korelacija plazma nivoa NT-pro-BNP tokom perioda oporavka od napora sa količnikom TAPSE/PASP reflektuje ključni problem pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću, a to je oštećenje ćelijskog disanja i odsustvo odgovarajućeg kuplunga desne komore i plućne arterije, pa stoga zajedno, ova dva parametra mogu predstavljati snažan sveobuhvatni pokazatelj prognoze pacijenata sa ishemijskom srčanom slabošću, bilo HFrEF, bilo HFmrEF/HFpEF.

## 7.0 LITERATURA

1. Agostoni P, Corra U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Guazzi M, Belardinelli R, Parati G, Magri D, Fiorentini C, Mezzani A, Salvioni E, Scrutinio D, Ricci R, Bettari L, Di Lenarda A, Pastormerlo LE, Pacileo G, Vaninetti R, Apostolo A, Iorio A, Paolillo S, Palermo P, Contini M, Confalonieri M, Giannuzzi P, Passantino A, Cas LD, Piepoli MF, Passino C, Group MSR. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKY score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167:2710-2718.
2. Al-Barjas M, Nair D, Ayrton P, Morris R, Davar J. How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study. *Eur Heart J Fail*. 2004;3:51 Supplement 1.
3. Almeida AE, Stefani Cde M, Nascimento JA, Almeida NM, Santos Ada C, Ribeiro JP, et al. An equation for the prediction of oxygen consumption in a Brazilian population. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(4):299-307.
4. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-277.
5. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, McMurray JJ, Zile MR, Komajda M, Massie BM, Carson PE. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):569-77.
6. Araújo CG. Importância da ergoespirometria na prescrição de exercício ao cardiopata. *Rev SOCERJ*. 1998;11(1):38-47.
7. Araújo CG. Devemos substituir o teste ergométrico convencional pelo teste cardiopulmonar de exercício. *Rev DERC*. 2012;18(2):56-9.
8. Araújo CG, Herdy AH, Stein R. Maximum oxygen consumption measurement: valuable biological marker in health and in sickness. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):e51-3.
9. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006;151:851. e857–e813.
10. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007 May 8;115(18):2410-7.
11. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockade. *International journal of cardiology*. 2010 Jan 21;138(2):166-73.
12. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J*. 2004;147(2):354-60.

13. Arena R, Guazzi M, Myers J. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol.* 2007;117(1):103-8.
14. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidencebased review. *Heart Fail Rev.* 2008;13(2):245-69.
15. Armaly Z, Assady S, Abassi Z. Corin: a new player in the regulation of salt–water balance and blood pressure. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2013; 22(6): 713-722.
16. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 998–1005.
17. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen intake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relationship between oxygen consumption and minute ventilation during incremental exercise. *Nagoya J Med Sci.* 1996;59(1-2):55-62.
18. Bandera F, Generati G, Pellegrino M, Donghi V, Alfonzetti E, Gaeta M, Villani S, Guazzi M. Role of right ventricle and dynamic pulmonary hypertension on determining delta VO<sub>2</sub>/delta work rate flattening: Insights from cardiopulmonary exercise test combined with exercise echocardiography. *Circulation. Heart failure.* 2014;7:782-790
19. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusanio G. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *European Heart Journal.* 2003;24:1304-1313.
20. Belardinelli R, Lacalaprice F, Tiano L, Muçai A, Perna GP. Cardiopulmonary exercise testing is more accurate than ECG-stress testing in diagnosing myocardial ischemia in subjects with chest pain. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):337-42
21. Benda NM, Eijsvogels TM, Van Dijk AP, Hopman MT, Thijssen DH. Changes in BNP and cardiac troponin I after high-intensity interval and endurance exercise in heart failure patients and healthy controls. *Int J Cardiol.* 2015;184:426-427.
22. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2002;23:1809-1840.
23. Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, Gajewski P, Banasiak W, Ponikowski P. Clinical, respiratory, haemodynamic, and metabolic determinants of lactate in heart failure. *Kardiologia Pol.* 2019;77(1):47–52.
24. Bonagura JD, Blissitt KJ. Echocardiography. *Equine Vet J Suppl.* 1995;(19):5-17.
25. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2006;114:2138–2147.
26. Capoulade R, Magne J, Dulgheru R, et al. Prognostic value of plasma B-type natriuretic peptide levels after exercise in patients with severe asymptomatic aortic stenosis. *Heart.* 2014;100(20):1606-1612.
27. Carlson GM, Libbus I, Amurthur B, KenKnight BH, Verrier RL. Novel method to assess

- intrinsic heart rate recovery in ambulatory ECG recordings tracks cardioprotective effects of chronic autonomic regulation therapy in patients enrolled in the ANTHEM-HF study. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017;22(5):e12436
28. Chatterjee NA, Murphy RM, Malhotra R, Dhakal BP, Baggish AL, Pappagianopoulos PP, Hough SS, Semigran MJ, Lewis GD. Prolonged mean VO<sub>2</sub> response time in systolic heart failure: an indicator of impaired right ventricular-pulmonary vascular function. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):499-507.
  29. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574–1558.
  30. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(7):1585-1590.
  31. Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, Geneves M, Caviezel B, Gourgon R. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure. Analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation.* 1995; 91(12):2924-2932.
  32. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999; 341:1351–1357.
  33. Corra U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJ, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest.* 2002;121(5):1572-1580.
  34. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J.* 2002;143(3):418-426.
  35. Costello-Boerrigter LC, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, Boerrigter G, Jacobsen SJ, Bailey KR, Heublein DM, Burnett JC. NT-proBNP is superior to BNP in the detection of left ventricular systolic dysfunction in the community. *Journal of Cardiac Failure.* 2004 Aug 1;10(4):S44.
  36. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, Luchner A, McDonagh T, Mairi J, Nieminen M, Francis G. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *European heart journal.* 2003; 24(19): 1710-1718.
  37. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, McNeill GP, Pringle TH, Struthers AD. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;78(3):284-287.
  38. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, Francis DP. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *European heart journal.* 2006 Mar 1;27(6):684-90.
  39. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science.*

- 1985;230(4727):767-770.
40. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life sciences*. 1981; 28(1):89-94.
  41. De Groote P, Millaire A, Decoux E, Nogue O, Guimier P, Ducloux. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):168-175.
  42. Di Lenarda A, Sabbadini G, Pinamonti B, Sinagra G. Il follow-up ecocardiografico del paziente con scompenso cardiaco. Quali parametri misurare? Con quale frequenza? [Echocardiographic follow-up of patients with heart failure. Which parameters should be measured? How often?]. *Ital Heart J Suppl*. 2000;1(11):1404-1410.
  43. Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, Aceto RM, Camargo MJ, Atlas SA. Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J Clin Invest*. 1987;79(3):738-745.
  44. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlstrom U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: A study using the Swedish Heart Failure Registry. *Clin. Res. Cardiol*. 2019;108:1025–1033.
  45. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am. Heart J*. 2006; 151: 457–462.
  46. Ferreira AM, Tabet JY, Frankenstein L, Metra M, Mendes M, Zugck C, Beauvais F, Cohen-Solal A. Ventilatory efficiency and the selection of patients for heart transplantation. *Circulation: Heart Failure*. 2010 May;3(3):378-86..
  47. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray J. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart*. 2003;89(8):879-881.
  48. Balady GJ. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific .... *Circulation*. 2007;115:2675-82.
  49. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1983: 117(3):859-865.
  50. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-777.
  51. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, Peberdy MA,



- Ashley E, West E, Daniels KM, Arena R. Ventilatory power: a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2012 Sep;5(5):621-6..
52. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, Coats AJ. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub>slope and peak VO<sub>2</sub>. *European heart journal*. 2000 Jan 1;21(2):154-61.
  53. Fonseca C, Sarmiento PM, Minez A, Gonçalves E, Covas R, Dias AR, Pina MJ, Ceia F. Comparative value of BNP and NT-proBNP in diagnosis of heart failure. *Revista Portuguesa de Cardiologia: Orgao Oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese Journal of Cardiology: an Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2004 Jul 1;23(7-8):979-91.
  54. Gayda M, Bourassa MG, Tardif JC, Fortier A, Juneau M, Nigam A. Heart rate recovery after exercise and long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Can J Cardiol*. 2012; 28:201–207.
  55. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1531-1540. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1731.
  56. La Canna G, Scarfo' I. New and old echographic parameters in heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2020;22: L86–L92.
  57. Greenberg B, Peterson ED, Berger JS, Laliberté F, Zhao Q, Germain G, Lejeune D, Wu JW, Lefebvre P, Fonarow GC. Ejection fraction, B-type natriuretic peptide and risk of stroke and acute myocardial infarction among patients with heart failure. *Clin Cardiol*. 2019;42(2):277-284.
  58. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, American Heart A. EACPR/AHA scientific statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126:2261-2274.
  59. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechchio S, Menicanti L, Ghio S, Temporelli PL, Arena R. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: An index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 305(9):H1373-81.
  60. Guazzi M, Villani S, Generati G, Ferraro OE, Pellegrino M, Alfonzetti E, Labate V, Gaeta M, Sugimoto T, Bandera F. Right ventricular contractile reserve and pulmonary circulation uncoupling during exercise challenge in heart failure: pathophysiology and clinical phenotypes. *JACC: Heart Failure*. 2016 Aug;4(8):625-35.
  61. Guihaire J, Haddad F, Boulate D, Capderou A, Decante B, Flécher E, Eddahibi S,

- Dorfmüller P, Hervé P, Humbert M, Verhoye JP. Right ventricular plasticity in a porcine model of chronic pressure overload. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014 Feb 1;33(2):194-202.
62. Gustafsson F, Badskjær J, Stensgaard Hansen F, Poulsen AH, Hildebrandt PR. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. *Heart Drug*. 2003;3:141-146.
  63. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *European heart journal*. 2002 Aug 1;23(15):1190-201.
  64. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro-BNP). *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257-260.
  65. Hall C. NT-pro-BNP: the mechanism behind the marker. *Journal of cardiac failure*. 2005; 11(5): S81-S83.
  66. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161: 996–1002.
  67. Hearon CM Jr, Sarma S, Dias KA, Hieda M, Levine BD. Impaired oxygen uptake kinetics in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2019;105(20):1552-1558.
  68. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e876-e894.
  69. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circulation research*. 1956; 4(1):85-90.
  70. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CGSD, Milani M, Meneghelo RS, Ferraz AS, Hossri C, Almeida AEMD, Fernandes-Silva MM, Serra SM. Cardiopulmonary exercise test: background, applicability and interpretation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016;;107:467-481.
  71. Herdy AH, Uhnlerdorf D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(1):54-9.
  72. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, Levy D. Predictors of new-onset heart failure: Differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 279–286.
  73. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):194-201.
  74. Hoshi RA, Vanderlei LC, de Godoy MF, Bastos FD, Netto J Jr, Pastre CM. Temporal sequence of recovery-related events following maximal exercise assessed by heart rate

- variability and blood lactate concentration. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(5):536–543.
75. Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Eapen ZJ, Xian Y, Schwamm LH, Bhatt DL, Fonarow GC. Relationship between sex.; ejection fraction.; and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with inhospital outcomes: Findings from the Get with the Guideline-Heart Failure Registry. *Am Heart J*. 2013;166 (6):1063-71.
  76. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachieri JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731.
  77. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(3):287-296.
  78. Jain CC, Borlaug BA. Hemodynamic assessment in heart failure. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(3):420-428.
  79. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108(3):275-81.
  80. Jeong EM, Dudley SC. Jr. Diastolic dysfunction. *Circ J*. 2015;79:470–477.
  81. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, Yoo BS, Jeon ES, Kim JJ, Cho MC, Chae SC, Ryu KH, Oh BH; KorHF Registry. Prognostic value of NT-pro-BNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart*. 2015;101:1881–1888.
  82. Kazuhisa N; Furin: a mammalian subtilisin/Kex2p-like endoprotease involved in processing of a wide variety of precursor proteins. *Biochem J*. 1997;327(3):625–635.
  83. Keranov S, Haen S, Vietheer J, Rutsatz W, Wolter JS, Kriechbaum SD, von Jeinsen B, Bauer P, Tello K, Richter M, Dörr O, Rieth AJ, Nef H, Hamm CW, Liebetrau C, Rolf A, Keller T. Application and Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio in Patients with Ischemic and Non-Ischemic Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12):2188. PMID: 34943425; PMCID: PMC8700391.
  84. Khalid U, Wruck LM, Quibrera PM, Bozkurt B, Nambi V, Virani SS, Jneid H, Agarwal S, Chang PP, Loehr L, Basra SS, Rosamond W, Ballantyne CM, Deswal A. BNP and obesity in acute decompensated heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction: The Atherosclerosis Risk in Communities Surveillance Study. *Int J Cardiol*. 2017;233:61-66.
  85. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the hearts. *Exp Med Surg*. 1956;14:99-112.

86. Koç M, Bozkurt A, Acartürk E, Sahin DY, Unal I. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide increase with exercise for predicting cardiovascular mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101(8):1157-1162.
87. Korzeniewski B, Rossiter HB. Each-step activation of oxidative phosphorylation is necessary to explain muscle metabolic kinetic responses to exercise and recovery in humans. *J Physiol.* 2015; 593(24):5255-5268.
88. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352:666–675.
89. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1993;72:310–313.
90. Lacasse M, Maltais F, Poirier P, Lacasse Y, Marquis K, Jobin J, LeBlanc P. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005;99(7):877-886.
91. Lam CS, Rienstra M, Tay WT, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Hoendermis ES. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Association with Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC Heart Fail.* 2017;5:92–98.
92. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-270.
93. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation.* 2005;112:771–776
94. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I, Watson C, O’Hanlon R, Bermingham M, Patle A, Badabhagn MR. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *Jama.* 2013 Jul 3;310(1):66-74.
95. Lee, DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. 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;119:3070–3077.
96. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2175-2181.
97. Linssen GCM, Jaarsma T, Hillege HL, Voors AA, van Veldhuisen DJ. A comparison of the prognostic value of BNP versus NT-pro-BNP after hospitalisation for heart

- failure. *Neth Heart J*. 2018;26(10):486-492.
98. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wannner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002 Feb 5;105(5):595-601.
  99. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, González B, Santesmases J, Troya MI, Bayes-Genis A. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1615–1623.
  100. Mackay J, Mensah G. *Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva: WHO; 2004.
  101. Madonna R, Van Laake LW, Davidson SM, Engel FB, Hausenloy DJ, Lecour S, Leor J, Perrino C, Schulz R, Ytrehus K, Landmesser U, Mummery CL, Janssens S, Willerson J, Eschenhagen T, Ferdinandy P, Sluijter JP. Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group Cellular Biology of the Heart: cell-based therapies for myocardial repair and regeneration in ischemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:1789–1798.
  102. Magini A, Farina S, Riggio D, Sandri MT, Agostoni P. ST2 and B-type natriuretic peptide kinetics during exercise in severe heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1494-1495.
  103. Maldonado-Martín S, Brubaker PH, Ozemek C, Jayo-Montoya JA, Becton JT, Kitzman DW. Impact of  $\beta$ -Blockers on Heart Rate and Oxygen Uptake During Exercise and Recovery in Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020;40(3):174-177.
  104. Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use. *Peptides*. 2019;111:3-17.
  105. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021.
  106. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–1847.
  107. McNairy M, Gardetto N, Clopton P, Garcia A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Ziegler M, Maisel AS. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *American Heart Journal*. 2002 Mar 1;143(3):406-11..

108. Melillo E, Masarone D, Oh JK, Verrengia M, Valente F, Vastarella R, Ammendola E, Pacileo R, Pacileo G. Echocardiography in Advanced Heart Failure for Diagnosis, Management, and Prognosis. *Heart Fail Clin.* 2021;17(4):547-560.
109. Mickovski N, Jakovljević B, Lapčević M. Klasifikacija, epidemiologija, faktori rizika i primarna prevencija ishemijske bolesti srca. *Srce i krvni sudovi.* 2011;30(3):145-149.
110. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta.* 2004;341(1-2):41-48.
111. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-731.
112. Murninkas D, Alba AC, Delgado D, et al. Right ventricular function and prognosis in stable heart failure patients. *J Card Fail.* 2014;20(5):343–349.
113. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, Balady G.J. American Heart Association Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Supervision of exercise testing by nonphysicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;130(12):1014-1027.
114. Myers J, Oliveira R, Dewey F, Arena R, Guazzi M, Chase P, Bensimhon D, Peberdy MA, Ashley E, West E, Cahalin LP. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circulation: Heart Failure.* 2013 Mar;6(2):211-8.
115. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Miao ZM, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM, McMurray JJV, Solomon SD. Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022;10(12):902-913.
116. Murphy RM, Shah RV, Malhotra R, Pappagianopoulos PP, Hough SS, Systrom DM, Semigran MJ, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation in systolic heart failure: an indicator of impaired hemodynamic response to exercise. *Circulation.* 2011 Sep 27;124(13):1442-51.
117. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019;111:18-25.
118. Nakatani S. [Echocardiography]. *Nihon Rinsho.* 2006;64(5):867-873.
119. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CS, Ponikowski P, Voors AA. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction?. *European journal of heart failure.* 2017 Dec;19(12):1569-73.
120. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(1):63-70.

121. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA*. 2000;284(11):1392-1398.
122. Oliveira RB, Myers J, Araújo CG, Arena R, Mandic S, Bensimhon D, Abella J, Chase P, Guazzi M, Brubaker P, Moore B. Does peak oxygen pulse complement peak oxygen uptake in risk stratifying patients with heart failure?. *The American journal of cardiology*. 2009 Aug 15;104(4):554-8.
123. Oliveira RK, Waxman AB, Agarwal M, Badr Eslam R, Systrom DM. Pulmonary haemodynamics during recovery from maximum incremental cycling exercise. *Eur Respir J*. 2016;48(1):158-167.
124. Opotowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Prasanna V, Clair M, Moko L, Vaidya A, Afilalo J, Forfia PR. A simple echocardiographic prediction rule for hemodynamics in pulmonary hypertension. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2012;5:765-775.
125. Paulus W, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263–271.
126. Pascual-Figal DA, Peñafiel P, Nicolas F, de la Morena G, Ansaldo P, Redondo B, Mas JS, Valdés M. Valor pronóstico del BNP y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en la insuficiencia cardiaca sistólica en tratamiento con bloqueadores beta. *Revista española de cardiología*. 2008 Mar 1;61(3):260-8.
127. Pasha SM, Klok FA, van der Bijl N, de Roos A, Kroft LJ, Huisman MV. NT-pro-BNP levels in patients with acute pulmonary embolism are correlated to right but not left ventricular volume and function. *Thromb Haemost*. 2012;108(2):367-372.
128. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263–271.
129. Pavia L, Myers J, Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest*. 1999;116:808-813.
130. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):289-293.
131. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, et al; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation 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 I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(2):150-164.
132. Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, Vanhees L. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II:

- how to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(3):300-11.
133. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M, Document R. 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. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18:891-975.
  134. Popovic D, Arena R, Guazzi M. A flattening oxygen consumption trajectory phenotypes disease severity and poor prognosis in patients with heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1115-1124.
  135. Popovic D, Martic D, Djordjevic T, Pesic V, Guazzi M, Myers J, Mohebi R, Arena R. Oxygen consumption and carbon-dioxide recovery kinetics in the prediction of coronary artery disease severity and outcome. *International Journal of Cardiology.* 2017 Dec 1;248:39-45.
  136. Popovic D, Popovic B, Plecas-Solarovic B, Pešić V, Markovic V, Stojiljkovic S, Vukcevic V, Petrovic I, Banovic M, Petrovic M, Vujisic-Tesic B, Ostojic MC, Ristic A, Damjanovic SS. The interface of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and circulating brain natriuretic peptide in prediction of cardiopulmonary performance during physical stress. *Peptides.* 2013;47:85-93.
  137. Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A, Passino C, Clerico A. Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(1):37-44.
  138. Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH, Dabrowski A, Kosmala W. Contribution of Cardiovascular Reserve to Prognostic Categories of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Classification Based on Machine Learning. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(5):604-615.
  139. Ramos PS, Ricardo DR, Araújo CG. Cardiorespiratory optimal point: a submaximal variable of the cardiopulmonary exercise testing. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(5):988-996.
  140. Reddy HK, Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(2):353-358.
  141. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22(17):1527-1560. Erratum in: *Eur Heart J* 2001;22(23):2217-2218.
  142. Rengo G, Pagano G, Parisi V, Femminella GD, de Lucia C, Liccardo D, Cannavo A, Zincarelli C, Komici K, Paolillo S, Fusco F, Koch WJ, Perrone Filardi P, Ferrara N, Leosco D. Changes of plasma norepinephrine and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise training predict survival in patients with heart failure. *Int J Cardiol.*



- 2014;171(3):384-9.
143. Ribeiro JP, Stein R, Chiappa GR. Beyond peak oxygen uptake: new prognostic markers from gas exchange exercise tests in chronic heart failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2006; 26(2):63-71.
  144. Richards AM, Januzzi JL, Troughton RW. Natriuretic peptides in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014; 10: 453–470.
  145. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(19):1921-1929.
  146. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP; TIME-CHF Investigators. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1586–1596.
  147. Ritt LE, Myers J, Stein R, Arena R, Guazzi M, Chase P, Bensimhon D, Ashley E, Cahalin LP, Forman DE. Additive prognostic value of a cardiopulmonary exercise test score in patients with heart failure and intermediate risk. *International journal of cardiology*. 2015 Jan 15;178:262-4.
  148. Ritt LE, Oliveira RB, Myers J, Arena R, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Forman D, Guazzi M. Patients with heart failure in the “intermediate range” of peak oxygen uptake: additive value of heart rate recovery and the minute ventilation/carbon dioxide output slope in predicting mortality. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2012 May;32(3):141.
  149. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23:685-713.
  150. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine reviews*. 2003; 24(3), 341-356.
  151. Salim S, Virani. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. *Circulation*. 2021;143 (8):e254-e743.
  152. Savarese G, Hage C, Orsini N, Dahlström U, Perrone-Filardi P, Rosano GM, Lund LH. Reductions in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels Are Associated With Lower Mortality and Heart Failure Hospitalization Rates in Patients With Heart Failure With Mid-Range and Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9(11):e003105.
  153. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, Cecere M, Petraglia L, Pagano G, Fimiani L, Rengo G, Leosco D, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):148-158.
  154. Savarese G, Orsini N, Hage C, Vedin O, Cosentino F, Rosano GMC, Dahlström U, Lund

- LH. Utilizing NT-proBNP for Eligibility and Enrichment in Trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018;6(3):246-256.
155. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G., Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(100–116).
  156. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Nagai R, Abe S, Takeuchi T. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *Journal of Biological Chemistry.* 1997 Aug 15;272(33):20545-54.
  157. Schulz O, Kromer A. Cardiac troponin I: a potential marker of exercise intolerance in patients with moderate heart failure. *Am Heart J.* 2002;144(2):351-358.
  158. Scrutinio D, Passantino A, Lagioia R, Napoli F, Ricci A, Rizzon P. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1998;64(2):117-124.
  159. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, Takano T. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):295-300.
  160. Shah SJ. The Urgent Need for Biomarkers Beyond B-Type Natriuretic Peptide for the Diagnosis and Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3(12):1211.
  161. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476-2486.
  162. Sheppard R, Racine N, Roof A, Ducharme A, Blanchet M, White M. Heart rate recovery—a potential marker of clinical outcomes in heart failure patients receiving beta-blocker therapy. *Canadian Journal of Cardiology.* 2007;23(14):1135-1138.
  163. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol.* 2000;167:239–246.
  164. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, Hsu G, Sung SH, Magid DJ, Go AS. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: The Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013; 6: 333–342.
  165. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
  166. Sokoll, Lori J., Baum, Hannsjörg, Collinson, Paul O., Gurr, Eberhard, Haass, Markus, Luthe, Hilmar, Morton, James J., Nowatzke, William and Zingler, Christiana. "Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys® proBNP assay" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 42, no. 8, 2004, pp. 965-972. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.157>
  167. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology.* 2012 May 15;109(10):1494-8.

168. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Lang CC, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, Van Veldhuisen DJ, Zwinderman AH, Zannad F, Damman K, Van der Meer P, Voors AA. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2018; 271:132–139.
169. Struthers AD. How to use natriuretic peptide levels for diagnosis and prognosis. *Eur Heart J.* 1999;20(19):1374-135.
170. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1494-8.
171. Sugimoto T, Bandera F, Generati G, Alfonzetti E, Bussadori C, Guazzi M. Left Atrial Function Dynamics During Exercise in Heart Failure: Pathophysiological Implications on the Right Heart and Exercise Ventilation Inefficiency. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 Pt B):1253-1264.
172. Sumida H, Yasue H, Yoshimura M. Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1105-1110.
173. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1814-1823.
174. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, Mills RM, Stevenson LW. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or =55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions. *Am J Cardiol.* 2008;101(8):1151-1156.
175. Talha S, Charloux A, Piquard F, Geny B. Brain natriuretic peptide and right heart dysfunction after heart transplantation. *Clin Transplant.* 2017;31(6):10.1111/ctr.12969.
176. Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J.* 1999;20(23):1736-1744.
177. Tanabe Y, Takahashi M, Hosaka Y, Ito M, Ito E, Suzuki K. Prolonged recovery of cardiac output after maximal exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1228-1236.
178. Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Florida Costea C, Turliuc MD, Ouatu A, Floria M. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11). pii: E2629. doi: 10.3390/ijms20112629.
179. Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, Ardisson F, Ciacco C, Gulotta C, Veljkovic A, Bugiani M. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *European journal of cardio-thoracic surgery.* 2010 Jul 1;38(1):14-20.
180. Tremblay J, Desjardins R, Hum D, Gutkowska J, Hamet P. Biochemistry and physiology of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclases. *Molecular and cellular biochemistry.* 2002;230(1-2):31-47.
181. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espine EA, Nicholls MG, Richards AM.

- Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *The Lancet*. 2000 Apr 1;355(9210):1126-30.
182. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, Yandle TG, Richards AM, Starling RC, Young JB, Thomas JD. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Feb 4;43(3):416-22..
  183. Tsai SH, Lin YY, Chu SJ, Hsu CW, Cheng SM. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings. *Yonsei medical journal*. 2010; 51(2):151-163.
  184. Tsao CW, Lyass, A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasani RS. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018; 6:678–685.
  185. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, Chen HH, Burnett Jr JC. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circulation research*. 2002; 91(12):1127-1134.
  186. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med*. 1999;134(5):437-444.
  187. Van Aelst LN, Arrigo M, Placido R, Akiyama E, Girerd N, Zannad F, Manivet P, Rossignol P, Badoz M, Sadoune M, Launay JM. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *European Journal of Heart Failure*. 2018 Apr;20(4):738-47.
  188. Vedin O, Lam CS, Koh AS, Benson L, Teng TH, Tay WT, Braun OÖ, Savarese G, Dahlström U, Lund LH. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003875.
  189. Vedin O, Lam CS, Koh AS, Benson L, Teng TH, Tay WT, Braun OÖ, Savarese G, Dahlström U, Lund LH. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circulation: heart failure*. 2017 Jun;10(6):e003875.
  190. Vogelsang TW, Jensen RJ, Monrad AL, Russ K, Olesen UH, Hesse B, Kjær A. Independent effects of both right and left ventricular function on plasma brain natriuretic peptide. *European journal of heart failure*. 2007 Sep;9(9):892-6.
  191. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment. *Clin Sci*. 2016; 130:57–77.
  192. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Resp Dis*. 1975;112(2):219-249.
  193. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 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–e239.
194. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, Sedor FA, Butch AW. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta*. 2003;338(1-2):107-115.
  195. Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2001; 79(8): 730-735.
  196. Yurtdaş M, Ozcan IT, Camsar A, et al. NT-Pro-BNP levels and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(6):1115-1122.
  197. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537-541.
  198. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2425-2436.

## **8.0 PRILOZI**

### **8.1 PRILOG 1 - SKRAĆENICE**

Sledeće skraćenice su korišćene u ovoj Doktorskoj disertaciji:

6MWT – šestominutni test hodanja

ACE – angiotenzin konvertujući enzim

AHA – američko udruženje kardiologa

AKS – akutni koronarni sindrom

ANF – atrijalni natriuretski faktor

ANP – atrijalni natriuretski peptid

ARB – blokator angiotenzin II receptora

AT – anaerobni (ventilatorni) prag

BMI – indeks telesne mase

BNP – natriuretski peptid B-tip

CI – interval poverenja

CNP – C-tip natriuretski peptid

COX2 inhibitori – inhibitori ciklooksigenaze 2

CPET – kardiopulmonalni test opterećenja

E – mitralna rana dijastolna brzina punjenja

EF – ejekciona frakcija

EKG – elektrokardiogram

EOV – periodično (oscilatorno) disanje

”flattening” VO<sub>2</sub> – zaravnjenje krive potrošnje kiseonika

HCM – hronična kardiomiopatija

HF – srčana slabost

HFmrEF – srčana slabost sa srednje očuvanom ejeccionom frakcijom leve komore srca

HFpEF – srčana slabost sa očuvanom ejeccionom frakcijom leve komore srca

HFrEF – srčana slabost sa smanjenom ejeccionom frakcijom leve komore srca

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća

HR – srčana frekvenca

HRR – oporavak srčane frekvence (rezerva srčane frekvence)

HRR-1 – oporavak srčane frekvence nakon prvog minuta nakon kardiopulmonalnog testa opterećenja

IQR – interkvartilni opseg

LV E/e' – antero-posteriorni prečnik leve pretkomore i nazubljenost i/ili skraćeno vreme akceleracije plućnog protoka

LV e' – rana dijastolna anularna brzina punjenje leve komore

LV s' – sistolna anularna brzina leve komore

LVAD – mehanička pumpe za pomoć levoj komori

LVEDV – volumen leve komore na kraju dijastole

LVEF – ejecciona frakcija leve komore

LVESV – volumen leve komore na kraju sistole

MV – minutni volumen

NHI – nacionalni institut zdravlja

NT-pro-BNP – N-terminalni-pro-B-tip natriuretski peptid

NYHA – klasifikacija Njujorškog udruženja za srce

O<sub>2</sub> – kiseonični puls

OUES – kriva efikasnosti preuzimanja kiseonika

PASP – sistolni pritisak plućne arterije

P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> – end-tidalni parcijalni pritisak ugljen-dioksida

RER – respiratorni koeficijent (količnik)  
ROC – Receiver Operating Characteristic  
RV – desna komora  
RV s' – trikuspidna anularna sistolae brzina  
RV-PV – mera kuplunga desne komore i plućne vaskulature  
SAP – sistolni arterijski pritisak  
SBP – sistolni krvni pritisak  
SD – standardna devijacija  
Sn – senzitivnost  
Sp – specifičnost  
 $t_{1/2} \text{ VO}_2$  – kinetika potrošnje kiseonika  
TAPSE – amplituda sistolne pokretljivosti anulusa trikuspidne valvule  
TR – brzina trikuspidne regurgitacije  
 $\text{VCO}_2$  – produkcija ugljen-dioksida  
VE – plućna minutna ventilacija  
 $\text{VE}/\text{CO}_2$  – ventilatorni ekvivalent ugljen-dioksida  
 $\text{VE}/\text{MVV}$  ili BR – disajna rezerva  
 $\text{VE}/\text{VO}_2$  – ventilatorni ekvivalent kiseonika  
 $\text{VO}_2$  – potrošnja kiseonika  
 $\text{VO}_{2\text{max}}$  – maksimalna potrošnja kiseonika  
VT2 – tačka respiratorne kompenzacije ili drugi ventilacioni prag  
WR – radno opterećenje  
 $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$  – kriva radne efikasnosti



## BIOGRAFIJA

Tea Đorđević je rođena 4.9.1989. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu i srednju Farmaceutsko-fizioterapeutsku školu (smer farmaceutski tehničar). Nosilac je diplome „Vuk Stefanović Karadžić“. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2008/09. godine (smer diplomirani farmaceut). Diplomirala je 2013. godine sa prosečnom ocenom 8.84 i stekla zvanje magistra farmacije odbranom završnog rada pod nazivom „*Promena strukture timusa peripubertalnih i adultnih pacova pod uticajem grelina*“. U toku studija bila je stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Po završetku studija, obavila je pripravnički stručni staž u apoteci javnog tipa „Melem“ (9 meseci) i Bolničkoj apoteci Kliničko-bolničkog centra „Dr. Dragiša Mišović – Dedinje“ (3 meseca). Državni ispit je položila u oktobru 2014. godine.

Doktorske akademske studije, modul Farmakologija, upisala je školske 2013/14. godine na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je bila zaposlena od oktobra 2013. godine do juna 2017. godine kao Saradnik u nastavi na katedri za Fiziologiju. Tokom tog perioda je bila angažovana u realizaciji praktične nastave iz predmeta Fiziologija 1 i 2, Funkcionalna morfologija čoveka i i izbornih predmeta koji se izvode na Katedri na integrisanim i specijalističkim akademskim studijama. Bila je član komisije za odbranu jednog završnog rada. Od juna 2017. zaposlena je u firmi „Syneos health d.o.o“ u stalnom radnom odnosu na poziciji Menadžera.

Jezici koje govori: engleski (napredni nivo), nemački (napredni nivo), italijanski (srednji nivo), španski (početni nivo).

Do sada je bila autor ili ko-autor 5 radova u međunarodnim časopisima i više saopštenja sa međunarodnih skupova.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора           Теа Ђорђевић          

Број индекса                           31/13                          

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Евалуација динамике и прогностичке вредности Н-терминалног-про-Б тип натриуретског  
пептида током напора и опоравка код исхемијом изазване срчане слабости

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

**Потпис аутора**

У Београду, 25.4.2023.

\_\_\_\_\_

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Теа Ђорђевић

Број индекса 31/13

Студијски програм Фармакологија

Наслов рада Евалуација динамике и прогностичке вредности Н-терминалног-про-Б тип натриуретског пептида током напора и опоравка код исхемијом изазване срчане слабости

Ментор Др Дејана Поповић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива 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 аутора**

У Београду, 25.4.2023.

\_\_\_\_\_

## Изјава о коришћењу

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

Евалуација динамике и прогностичке вредности Н-терминалног-про-Б тип

натриуретског пептида током напора и опоравка код исхемијом изазване срчане слабости

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 25.4.2023.

\_\_\_\_\_

1. **Ауторство.** Дозвољаваате 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.** Дозвољаваате 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 прерада.** Дозвољаваате 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.** Дозвољаваате 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 прерада.** Дозвољаваате 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.** Дозвољаваате 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.