

Klinička primena kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem u savremenoj kardiologiji i posebnim grupama bolesnika

Ivana Nedeljković^{1,2}, Sanja Mazić³, Vladimir Žugić⁴, Vojislav Giga^{1,2}, Milica Dekleva⁵, Dejana Popović², Jelena Stepanović^{1,2}, Ana Đorđević Dikić^{1,2}, Marko Banović², Branko Beleslin^{1,2}, Milan Nedeljković^{1,2}, Vesna Stojanov^{1,2}, Nenad Radivojević², Marija Zdravković⁶, Bosiljka Vujisić Tešić^{1,2}, Milan Petrović^{1,2}, Biljana Obrenović Kirčanski^{1,2}, Dimitra Kalimanovska Oštrić^{1,2}, Miodrag Ostojić¹

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; ²Klinika za kardiologiju, KCS; ³Institut za medicinsku fiziologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu; ⁴Institut za tuberkulozu i bolesti pluća, KCS; ⁵KBC „Zvezdara”, Beograd; ⁶KBC Bežanijska Kosa, Beograd

Sažetak Kardiopulmonalni test je ponovljiv, jednostavan i precizan neinvazivni test koji daje dodatne korisne informacije standardnom testu fizičkim opterećenjem i postaje sastavni deo sve većeg broja preporuka. Analizom ekspiratornih gasova može se proceniti aerobni funkcionalni kapacitet, uzrok smanjene tolerancije napora, kao i prognoza kod raznih grupa bolesnika sa srčanim, plućnim i mišićnim oboljenjima. Izbor parametara zavisi od oboljenja koje analiziramo od srčane insuficijencije, procene efekata lečenja i propisivanja rehabilitacije.

Ključne reči kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem, funkcionalni kapacitet, anaerobni prag, potrošnja kiseonika, ventilacija

Test fizičkim opterećenjem decenijama je najpopularniji test za otkrivanje i procenu ozbiljnosti ishemijske bolesti srca, tolerancije napora, hemodinamskih promena i procene aerobnog kapaciteta.¹ Međutim, dodatne bitne kliničke informacije mogu se dobiti direktnim merenjem sadržaja gasova u izdahnutom vazduhu što se naziva kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem – ergospirometrija (CPET).²

Svrha analize ekspiratornih gasova

Važna prognostička komponenta testa fizičkim opterećenjem (TFO) je kvantifikacija ostvarenog rada, tačnije funkcionalnog kapaciteta.³ Potrošnju energije, kvantifikovanu kao potrošnju kalorija, veoma je teško izmeriti za vreme TFO, što se izražava u metaboličkim ekvivalentima (MET) kao kvantifikovani rad obavljen na različitim nivoima fizičkog opterećenja. Kod čoveka ukupna potrošnja kiseonika (O₂) može da predstavi potrošnju energije. Tako 1 MET odgovara nivou potrošnje kiseonika (VO₂) zdrave osobe muškog pola težine 70 kg ili 3.5 mL/kg /min. Svaka se fizička aktivnost može kvantifikovati množenjem ovih jedinica sa ciljnim vrednostima rada koji se očekuje. Jednostavni kućni poslovi i lake aktivnosti zahtevaju potrošnju 1.5 do 4 MET-a, umereni rad 3 do 6 MET-a, a teški fizički poslovi i sportske aktiv-

nosti 5 do 15 MET-a.⁴ Direktna procena MET-a je postala glavna komponenta procene funkcionalnog statusa i radne (ne)sposobnosti, a CPET je jedinstven test za takve procene.

Kako se meri razmena gasova?

Primarna funkcija kardiovaskularnog i pulmonalnog sistema jeste snabdevanje radne muskulature kiseonikom i eliminisanje ugljen-dioksida (CO₂) i drugih metabolita. Srce, pluća, plućna i sistemska cirkulacija predstavljaju vezu između spoljne sredine i ćelija organizma.^{5,6,7} U stanju ravnoteže potrošnja kiseonika u jedinici vremena (VO₂) i produkcija ugljen-dioksida (VCO₂) koje se dobijaju analizom ekspiratornih gasova, ekvivalentne su iskorišćavanju O₂ i produkciji CO₂ u ćelijama, dakle eksterna i interna respiracija su ekvivalentne.⁷

CPET meri frakcije O₂ i CO₂ u izdahnutom vazduhu, volumen izdahnutog vazduha, ili protok vazduha – minutnu ventilaciju (VE), preko maske na licu povezane sa sistemom za analizu. Uzorci izdahnutog vazduha analiziraju se svakih 15 sekundi (ili 30-45 sekundi) i izražavaju se u tabelarnom ili grafičkom formatu. Tokom testa može se pratiti i saturacija kiseonika (SaO₂).⁵

Za postizanje adekvatnog opterećenja koriste se protokoli kojima se izbegavaju nagle i velike promene opte-

rećenja. Mogu se koristiti stepenasti protokoli (sa porastom opterećenja tokom rastućih nivoa u određenom periodu – Bruce, Nougton, itd.) ili protokoli sa konstantnim porastom opterećenja (ramp protokoli na ergobici-klu). Optimalno je da test traje od 8 do 12 min. Ramp protokoli omogućavaju konstantni porast opterećenja i mogu se individualizovati za svakog bolesnika ponaosob.⁵

Kardiopulmonalni odgovor na rastuće fizičko opterećenje

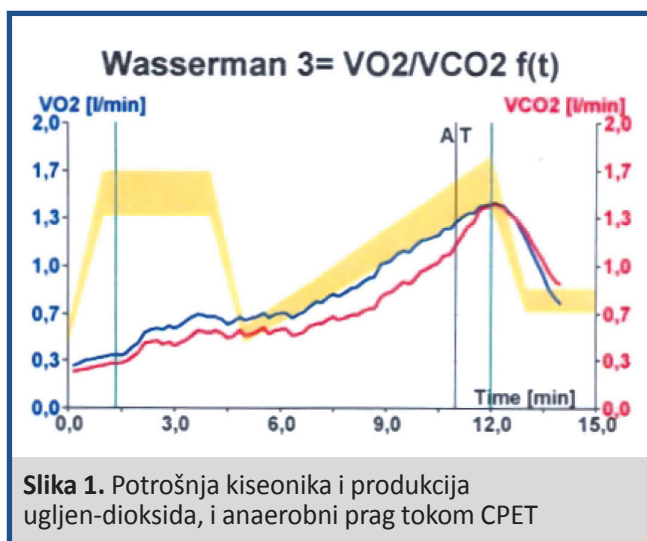
Kod zdravih osoba postoji tipičan očekivani fiziološki odgovor na fizičko opterećenje. Ove promene uključuju smanjenje sistemskog vaskularnog otpora, povećanje ekstrakcije kiseonika, udarnog volumena (SV) i srčane frekvence, što dovodi do porasta minutnog volumena (CO). Veza transporta O₂ i kardiovaskularnog sistema definisana je Fickovom jednačinom

$$VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2),$$

gde je CO – minutni volume; CaO₂ – arterijska koncentracija O₂ i CvO₂ je mešoviti venski sadržaj gasova. Ova formula se može modifikovati $VO_2 = (HR \times SV) \times (CaO_2 - CvO_2)$.⁵

Vršna potrošnja kiseonika (PeakVO₂)

Peak VO₂ je najviša postignuta potrošnja za vreme CPET i on je najreproducibilniji indeks kardiorespiratornog fitnesa ili aerobnih sposobnosti (Slika 1).^{2,7} Ukoliko kriva potrošnje pokaže plato pri maksimalnom opterećenju, tada se potrošnja može označiti kao maksimalna VO₂max. PeakVO₂ i AT se izražavaju i prema jedinici telesne težine kao ml/kg/min. Pretvaranje PeakVO₂ u MET jedinice postiže se deljenjem sa 3.5 ml/kg/min. Normalno potrošnja opada sa starošću od 8 % do 10 % tokom svake decenije kod osoba koje nisu sportisti, a 5 % tokom svake decenije kod osoba koje uporno vežbaju.³ Takođe je za 10 % do 20 % viša kod muškaraca, zbog viših koncentracija hemoglobina, veće mišićne mase, i većeg udarnog volumena. Postignuta VO₂ se smatra sniženom već od vrednosti nižih od 85 % predviđene.



Slika 1. Potrošnja kiseonika i produkcija ugljen-dioksida, i anaerobni prag tokom CPET

VO₂ – potrošnja kiseonika; VCO₂ – produkcija ugljen-dioksida; AT – anaerobni prag.

Anaerobni prag

Kada metaboličke potrebe tokom opterećenja prevaziđu snabdevanje radne musculature kiseonikom, aktivira se anaerobni metabolizam (Slika 1).^{2,5,7} Međutim, čak i na niskom nivou opterećenja, postoji manji udeo anaerobnog metabolizma u proizvodnji energije i raste tokom rastućeg opterećenja dostižući anaerobni prag (AT). To je potvrđeno i porastom koncentracije laktata. Mlečna kiselina se tada puferuje bikarbonatima, oslobađa se višak CO₂. Rezultat porasta nivoa CO₂ jeste povećanje ventilacije zbog aktivacije hemoreceptora u karotidnim sinusima sa ciljem eliminisanja viška CO₂. AT, takođe poznat i kao ventilatorni prag (VAT), otkriva se metaboličkim porastom VCO₂ i VE u odnosu na V O₂. Obično se AT javlja između 47 % i 64 % predviđene VO₂max neutreniranih zdravih osoba i raste sa utreniranošću.^{2,5,7} AT je značajan u propisivanju treninga i rehabilitacije jer VO₂ na AT ukazuje na našu sposobnost da obavljamo svakodnevne aktivnosti, ali i stepen fitnesa i smanjuje se kod dekondicioniranosti. AT ispod 11 mL/kg/min i/ili ishemija na EKG-u ukazuju na povećan preoperativni rizik od smrti kod starijih osoba.⁸

Koeficijent respiratorne razmene gasova (RER)

RER je sličan respiratornom kvocijentu i definisan je kao odnos VCO₂ i VO₂.

$$RER = VCO_2/VO_2.$$

On predstavlja metaboličku razmenu gasova u tkivima i ukazuje na izvor energije koji se predominantno koristi za ćelijski metabolizam (ugljeni hidrati vs. masti).⁵ Nakon postizanja AT dolazi do strmijeg porasta proizvodnje CO₂ i porasta RER preko 1.0. S obzirom da nivo laktata raste, dalje fizičko opterećenje postaje nekonforno i javlja se zamor.

S obzirom da je nivo RER u vezi sa koncentracijom laktata, on je i objektivna mera postignutog napora. Vrednosti RER <1.0 ukazuju na slab napor, 1.0 do 1.1 ukazuju na umeren napor, 1.1 do 1.2 ukazuju na dobar napor, a vrednosti RER preko 1.2 ukazuju na izrazit napor. Izuzeci su ona oboljenja koja ograničavaju postizanje maksimalnog opterećenja jer je i tolerancija napora smanjena (periferna ili miokardna ishemija, ventilatorni poremećaji, loša saradnja tokom testa ili izraženi simptomi kod bolesnika).

Kiseonični puls (O₂pulse)

Kiseonični puls je količina O₂ koja se dopremi tkivima u svakom otkucaju srca i zavisi od udarnog volumena i arteriovenske razlike O₂. U većoj je zavisnosti od funkcije leve komore nego potrošnja kiseonika.⁵

$$VO_2 = (HR \times SV) \times (CaO_2 - CvO_2)$$

$$O_2 \text{ pulse} = VO_2/HR = SV \times (CaO_2 - CvO_2)$$

Pri čemu je HR srčana frekvencija, SV udarni volumen. S obzirom da je ekstrakcija O₂ maksimalna i relativno konstantna na maksimalnom opterećenju, O₂ pulse je upravo pokazatelj udarnog volumena i smanjen je kod

Tabela 1. Identifikacija i definisanje normalnih vrednosti za ključne parametra CPET10

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

bolesnika sa značajnom disfunkcijom leve komore i/ili valvularnim manama.

Odnos ventilacije i proizvodnje ugljen-dioksida

Glavna veza između cirkulatornog i ventilatornog odgovora na opterećenje jeste upravo proizvodnja CO₂. Ventilatorna efikasnost je veza između VE i VCO₂ i zavisni od podudaranja ventilacije i perfuzije.^{5,9} Ventilatorni zahtevi tokom opterećenja se opisuju kao:

$$VE = VCO_2 \times VE/VCO_2,$$

VE/VCO₂ je odnos ventilacije i proizvodnje CO₂, poznat kao ventilatorni ekvivalent za ugljen-dioksid. Na početku testa normalno opada zbog poboljšanja ventilacije i perfuzije, tokom testa ostaje skoro konstantan, da bi pri maksimalnom opterećenju, zbog metaboličke acidize i dodatne stimulacije, došlo do porasta VE/VCO₂.

Ventilatorna efikasnost: Nagib krive odnosa ventilacije i VCO₂ (VE/VCO₂ slope)

Grafički predstavljen odnos VE i VCO₂ je linearan i nagib ove krive pokazuje ventilatornu efikasnost za vreme napora, kao količinu ventilacije koja je neophodna

za eliminisanje 1 l CO₂ prema modifikovanoj alveolarnoj jednačini⁹:

$$VE = 863 \times VCO_2 / PaCO_2 \times (VD/VT)$$

VD i VT su volumeni pulmonalnog mrtvog prostora i tidalni volume.

Za vreme opterećenja VE i VCO₂ su u linearnom odnosu dok ne dođe do neproporcionalnog porasta VE u odnosu na porast VCO₂ (tačka respiratorne kompenzacije, ventilatorni anaerobni prag).

Normalne vrednosti nagiba VE/VCO₂ krive su 20-30, sa opadanjem nagiba na početku testa zbog početnog skoka VES i smanjenja odnosa VD/VT. Ovaj parametar je takođe pod uticajem godina i raste sa starenjem, a povišen je u patološkim stanjima.⁵

Oscilatorna ventilacija (EOV)

Periodične oscilacije VO₂, VCO₂, i VE mogu biti prisutne za vreme spontanog disanja tokom sna, ali i za vreme fizičkog opterećenja i obično ukazuju na patološko stanje.⁹ Pojava ovih oscilacija je nejasna i predloženo je nekoliko mehanizama koji su ventilatorni (nestabilnost ventilatornog kontrolnog sistema povratne sprege) i hemodinamski (fluktuacije u pulmonalnom protoku. EOV

Tabela 2. Prognostička i dijagnostička stratifikacija bolesnika sa srčanom insuficijencijom¹⁰

PRIMARNI PARAMETRI CPET			
VE/VCO ₂ nagib	PeakVO ₂	EOV	PetCO ₂
Ventilatorna klasa I VE/VCO ₂ nagib <30	Weber klasa A PeakVO ₂ >20 ml/kg/min.	Bez EOv	PetCO ₂ u miru ³ 33 mmHg Porast 3-8 mmHg tokom CPET
Ventilatorna klasa II VE/VCO ₂ nagib = 30-35.9	Weber klasa B Peak VO ₂ = 16-20 ml/kg/min.		
Ventilatorna klasa III VE/CO ₂ nagib = 36-44.9	Weber klasa C PeakVO ₂ = 10 – 15.9 ml/kg/min.	Sa EOv	PetCO ₂ u miru < 33 mmHg <3 mmHg porast tokom CPET
Ventilatorna klasa IV VE/VCO ₂ nagib ³ 45.0	Weber klasa D PeakVO ₂ < 10 ml/kg/min.		
Standardni parametri testa fizičkim opterećenjem			
Hemodinamski	EKG		Oporavak srčane frekvence
Normalan porast SBP tokom testa	Bez poremećaja ritma; Bez promena ST segmenta tokom testa		>12 otk u 1 min. oporavka
Blag odgovor SBP tokom testa	Poremećaji ritma; Promene ST segmenta koje nisu razlog prekida testa		£ 12 otk u 1 min. oporavka
Pad SBP tokom opterećenja	Poremećaji ritma i/ili promene ST segmenta koje su razlog prekida testa		
Subjektivni razlozi od strane bolesnika za prekid testa			
Zamor u nogama	Angina		Dispnea
Interpretacija CPET <ul style="list-style-type: none"> • Zelena boja: odlična prognoza sledeće 1-4 god. (≥90 % preživljavanja bez događaja) <ul style="list-style-type: none"> – Optimalna terapija lekovima i kontrolni test za 4 god. • Veći broj parametara CPET i standardnog TFO crveno/žuto/narandžasto ukazuje na progresivno lošu prognozu. <ul style="list-style-type: none"> – Svi CPET parametri u crvenom: rizik za smrtni ishod ekstremno visok u sledeće 1-4 god. (>50 %) • Veći broj parametara CPET i standardnog TFO crveno/žuto/narandžasto ukazuje na porast stepena srčane insuficijencije. <ul style="list-style-type: none"> – Svi CPET parametri u crvenom: očekuje se značajno nizak minutni volumen, povišeni neurohormoni, visok potencijal za sekundarnu plućnu hipertenziju. • Veći broj parametara CPET i standardnog TFO crveno/žuto/narandžasto ukazuje na progresivno lošu prognozu, upozorava da se razmotri agresivnije lečenje i opcija hirurškog lečenja. 			

VE/VCO₂, odnos minutne ventilacije vs proizvodnja ugljen-dioksida; VO₂, potrošnja kiseonika; EOv, oscilatorna ventilacija; PETCO₂, parcijalni pritisak end-tidalnog CO₂; SBP, sistolni krvni pritisak; CPET, kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem; EKG, elektrokardiogram; TFO, test fizičkim opterećenjem; HRR, oporavak srčane frekvence; RER, indeks respiratorne razmene gasova.

a. PeakVO₂ validan samo ako je RER is at least 1.00 ili je test prekinut zbog hemodinamskih poremećaja ili EKG promena.

za vreme CPET otkriveno je posebno kod bolesnika sa HIS i upravo stepen EOv je u korelaciji sa ozbiljnošću.^{5,10}

Fiziološke rezerve

Iako su srce i pluća jedinstven sistem razmene gasova, razlikuju se po fiziološkim rezervama za vreme maksimalnog opterećenja. Prema definiciji, u maksimalnom opterećenju rezerva srčane frekvence (HR) je nula. Definišući maksimalno predviđenu HR kao 220 – godine starosti, stres test je manje senzitivna kada se ne dostigne 85 % predviđene HR ostavljajući rezervu veću od 15 %. Međutim, ova formula nije precizna za sve bolesnike (terapija beta blokatorima, dijabetičari). Ciljna rezerva HR je <15 %, a idealno je kada je bliska 0 %. Nasuprot tome, ventilatorna rezerva (rezerva disanja – BR) ne treba da bude manja od 20 %, a obično je između 30 % i 50 %. Bazalna spirometrija, uključuje maksimalnu voljnu ventilaciju (MVV), sastavni je deo procedure i radi se pre testa.⁹

$$BR = 1 - VE_{max}/MVV.$$

Tako u prisustvu opstruktivnih i restriktivnih bolesti pluća postoje promene volumena, ili disbalans između ventilacije i perfuzije. Takva stanja obično dovode do smanjene arterijske saturacije na maksimalnom opterećenju, što recimo nije slučaj kod bolesnika sa koronar-

nom bolešću srca ili kardiomiopatijom, ali se može javiti kod bolesnika sa kongenitalnim manama ili plućnom hipertenzijom.⁵

Najznačajniji parametri i njihove normalne vrednosti prikazani su u Tabeli 1.

Primena CPET u kliničkoj praksi

Sistolna srčana insuficijencija

Većina istraživanja sa CPET je rađena kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (HF). Još 80-ih ključna studija Webera i saradnika, kao i studija Mancina i saradnika iz 1991. godine, pokazale su da je parametrima CPET moguće predviđanje preživljavanja i klasifikovanja ozbiljnosti HF.^{5,11,12} Pokazano je da je rizik od smrtnog ishoda kod bolesnika sa peakVO₂ manjim od 14.5 mL/kg/min dvostruko veći nego kod bolesnika koji postižu veću potrošnju.¹³ Mancini i sar. su pokazali da je kod bolesnika predviđenih za transplantaciju srca peakVO₂ najbolji prediktor preživljavanja. Tako se transplantacija može bezbedno odložiti kod bolesnika sa peakVO₂ manjim od 14 mL/kg/min.¹²

Peak VO₂ i VE/VCO₂ slope su parametri koji su se najviše ispitivali kod bolesnika sa HF i imaju nezavisan

Tabela. 3. Dijagnostička stratifikacija bolesnika sa dispneom nepoznatog uzroka¹⁰

PRIMARNI PARAMETRI CPET			
VE/VCO ₂ nagib	%VO ₂ u odnosu na predviđenu	PetCO ₂	VE/MVVb
Ventilatorna klasa I VE/VCO ₂ nagib <30	³ 100 %	Porast 3-8 mmHg tokom CPET	> 0.80
Ventilatorna klasa II VE/VCO ₂ nagib = 30-35.9	75 – 99 %	PetCO ₂ u miru 36-42 mmHg	
Ventilatorna klasa III VE/VCO ₂ nagib = 36-44.9	50 – 75 %	<3 mmHg porast tokom CPET	£ 0.80
Ventilatorna klasa IV VE/VCO ₂ nagib ³ 45.0	< 50 %	PetCO ₂ u miru < 36 mmHg	
Standardni parametri testa fizičkim opterećenjem			
Hemodinamski	EKG	Pulsna oksimetrija	
Porast SBP CPET: 10 mmHg/ 3.5 ml O ₂ /kg/min. porasta VO ₂	Bez poremećaja ritma; Bez promena ST segmenta tokom testa/oporavka	Bez promene SaO ₂ u odnosu na mir	
Blag prast ili pad SBP tokom CPET ili preterani porast SBP: ³ 20 mmHg / 3.5 ml O ₂ /kg/min. povećanja VO ₂	Poremećaji ritma; Promene ST segmenta tokom testa/oporavka koje nisu razlog prekida testa ++2-	Pad SaO ₂ > 5 % tokom testa u odnosu na mir	
Primarni parametri plućnih funkcionalnih testova: FEV1 and PEFc			
Bez promena tokom CPET i u oporavku		³ 15 % smanjenja tokom testa u odnosu na mir	
<ul style="list-style-type: none"> • Progresija % postignutog peakVO₂ od zelenog ka crvenom ukazuje na funkcionalni poremećaj nezavisno od mehanizma nastanka. • Ako se VE/VCO₂ slope od žutog ka narandžastom, a PETCO₂ ka crvenom, razmotriti porast pritiska u plućima kao mogući uzrok ograničenja. • Pulsna oksimetrija prelazi u crvenu ukazuje na disbalans ventilacije i perfuzije. • VE/MVV, FEV1, i PEF prelaze u crvenu ukazuje na pulmonalno ograničenje; pogoršanje FEV1 i PEF u prvim minutima oporavka ukazuje na bronhospazam u naporu; FEV1 prelazak u crveno, nezavisno od odgovora PEF, takođe ukazuje na bronhospazam u naporu. • Hemodinamski i/ili EKG odgovor u crvenoj zoni ukazuje na kardiovaskularno ograničenje. 			

VE/VCO₂, minutna ventilacija/CO₂ produkcija; VO₂, O₂ potrošnja; PETCO₂, parcijalni pritisak end-tidalnog CO₂; VE/MVV, minutna ventilacija na maksimalnom opterećenju / maksimalna volontarna ventilacija (MVV se meri pre testa spirometrijom); FEV1, forsirani ekspiratorni volume u jednoj sekundi; PEF, vršni ekspiratorni protok vazduha; SBP, sistolni krvni pritisak; CPET kardiopulmonalni test opterećenjem; EKG, elektrokardiogram; RER, indeks respiratorne razmene gasova; SpO₂, periferna saturacija O₂;

a. PeakVO₂ validan kada je maksimalni RER najmanje 1.00 ili je test prekinut zbog hemodinamskih ili EKG poremećaja.

b. MVV treba meriti direktno pre CPET;

c. Nakon CPET, merenja FEV1 i PEF treba raditi 1, 3, 5, 7, 10, 15, and 20 min.

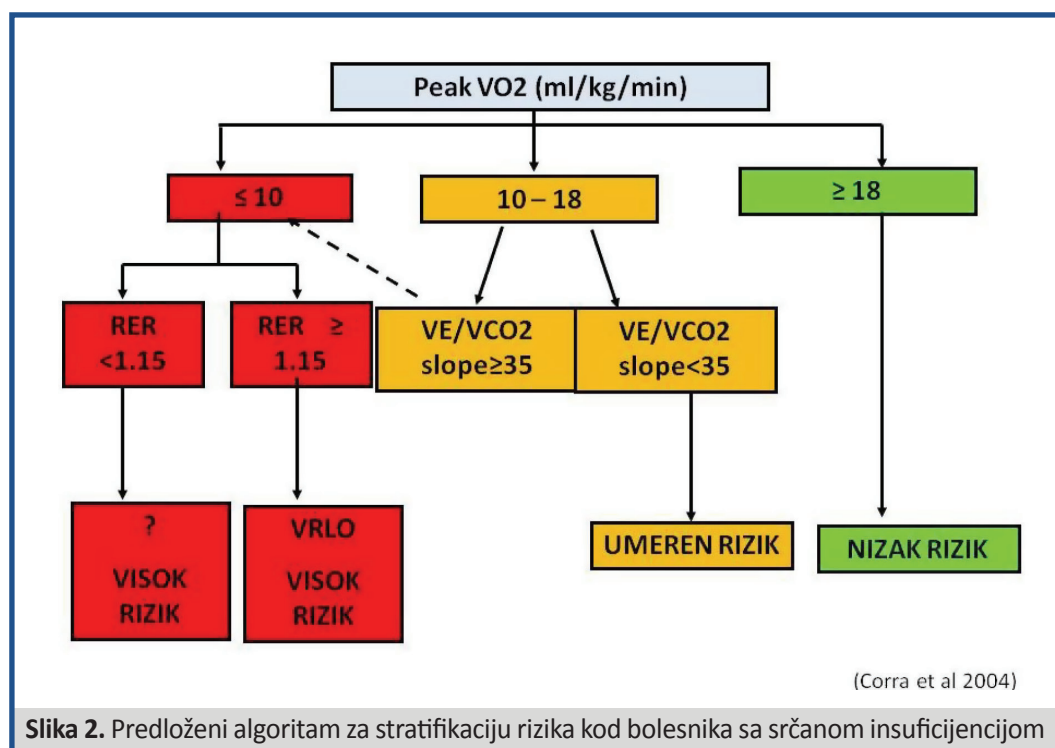
prognostički značaj prema algoritmu koji su dali Corra i saradnici¹⁴ (Slika 2). Tako uloga CPET jasno naznačena u preporukama za srčanu insuficijenciju gde je pored VO₂ značajna prognostička uloga data i oscilatornom disanju.¹⁵

Srčana insuficijencija sa normalnom ejectionom frakcijom i urođene srčane mane (HF-PEF)

Studije su pokazale značaj primene CPET za procenu stepena dijastolne disfunkcije i prognozi kod bolesnika sa normalnom ejectionom frakcijom (HF-PEF).^{16,17,18} VE/VCO₂ slope i EO_V imaju prognostički značaj i kod osoba sa sistolnom HF. Slična istraživanja su se potvrdila i kod urođenih srčanih mana.¹⁹ Prema preporukama za urođene srčane mane kod odraslih, CPET je značajan u dijagnostičkom algoritmu za procenu potrebe za ponovnom procedurom.¹⁹ Potrebna su dodatna istraživanja, ali se prema preporukama savetuje primena CPET kod bolesnika sa HF, HF-PEF i urođenim srčanim manama.

Hipertrofična kardiomiopatija (HCM)

Zanimljivo je da je u ACC/AHA preporukama iz 2002. godine HCM bila kontraindikacija za CPET, da bi se sada ona smatrala potrebnom i bezbednom metodom.²⁰ CPET je pokazao veoma korisnu ulogu u proceni bolesnika sa sumnjom/potvrđenom HCM. Analiza ekspiratornih gasova može da demarkira funkcionalna ograničenja i stoga ima dijagnostički i prognostički značaj. PeakVO₂ i stepen hipertrofije leve komore su vodeći parametri za lečenje. Nasuprot tome, kod sportista je zastupljena fiziološka hipertrofija koja je posledica fizičke aktivnosti. Tako je moguće CPET testom razlikovati patološku od fiziološke hipertrofije. Dok sportisti prevazilaze predviđene vrednosti peakVO₂, samo 1.5 % bolesnika sa HCM to uspeva, što ukazuje da, uprkos hipertrofiji, ovi asimptomatski bolesnici imaju i dobru prognozu. Merenje VE/VCO₂ slope i PETCO₂, takođe je korisno s obzirom da uznapredovali stadijum HCM vodi dijastolnoj disfunkciji i sekundarnoj plućnoj hipertenziji (PH).¹ Sa porastom VE/VCO₂ slope i opadanjem PETCO₂, povećava se verovatnoća postojanja sekundarne PH 58. Pored analize gaso-



Slika 2. Predloženi algoritam za stratifikaciju rizika kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom

va, tokom CPET se prati i hemodinamika, tako da slab porast sistolnog krvnog pritiska (≤ 20 mmHg) ili hipotenzija takođe ukazuju na rizik od iznenadne srčane smrti.⁵ Prognoza je takođe loša kada pored hemodinamskih poremećaja postoji i nizak peakVO₂.

Dispneja nepoznatog uzroka

CPET je jedinstveni test koji omogućava integrirano ispitivanje odgovora kardiovaskularnog sistema i pluća na napor. Tako je CPET praktično nezaobilazan u određivanju mehanizama slabe tolerancije napora.^{5,10} U ovom slučaju je važno dovesti do pojave simptoma tokom testa da bi se mogao otkriti uzrok ograničenja (Tabela 3).¹⁰ Dijagnostička stratifikacija bolesnika sa dispneom nejasnog uzroka vrši se na osnovu VE/VCO₂ slope, % peakVO₂, PETCO₂, kao i odnosu maksimalne VE na testu / maksimalne voljne ventilacije (MVV).

Sumnja na plućnu hipertenziju ili potvrđena plućna hipertenzija (PH)

Iako još ne postoje jasne kliničke indikacije za CPET u ovoj populaciji bolesnika, studije pokazuju sve više dokaza za značajnu ulogu u dijagnostici, proceni i praćenju bolesnika sa PH, te je u preporukama za plućnu hipertenziju jasno navedeno da je CPET korisniji nego klasični TFO ili 6-minutni test hodom.^{10,21} Ključna uloga CPET je u otkrivanju potencijalne vaskulopatije i kvantifikovanja disbalansa između ventilacije i perfuzije. Poremećaji VE/VCO₂ slope i PETCO₂ su značajni markeri plućne vaskulopatije zbog plućne arterijske hipertenzije (PAH) ili sekundarne PH koja je posledica HF, HCM, hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), infiltrativne bolesti pluća (ILD), ili sistemskog vezivnog tkiva. PeakVO₂, VE/VCO₂ slope, i PETCO₂ su primarni CPET parametri kod bolesnika sa potvrđenom PH ili sumnjom na

PH. Kod bolesnika bez potvrđene PH verovatnoća za bolest raste sa porastom VE/VCO₂ slope i smanjenjem PETCO₂. Kod bolesnika sa potvrđenom dijagnozom primarne ili sekundarne PH, progresivno pogoršanje ovih parametara ukazuje na pogoršanje bolesti.¹⁰

Potvrđena hronična opstruktivna ili intersticijalna bolest pluća (HOBP i ILD)

Istraživanja su pokazala da je peakVO₂ prognostički marker neželjenih događaja kod bolesnika sa HOBP i ILD.^{22,23} Kao i kod HF, peakVO₂ < 10 mL O₂/kg/min ukazuje na lošu prognozu. Ovaj prognostički marker je takođe bitan u preoperativnoj proceni rizika kod bolesnika pre resekcije pluća.²⁴ Pokazano je i da VE/VCO₂ slope predstavlja značajan marker rizika kod bolesnika sa HOBP predviđenih za resekciju pluća.²⁴ Progresivni porast VE/VCO₂ i progresivno smanjenje PETCO₂ u odnosu na normalne vrednosti (Tabela 3).¹⁰ Prelazak ovih parametara ka crvenoj zoni ukazuje na povećan rizik za neželjene događaje i veću verovatnoću za postojanje sekundarne PH uz obaveznu analizu drugih standardnih parametara testa fizičkim opterećenjem.

Suspektna miokardna ishemija

Standardni test fizičkim opterećenjem je najpopularnija neinvazivna procedura u otkrivanju miokardne ishemije.¹⁰ Istovremena analiza ekspiratornih gasova još uvek nema široku primenu u kliničkoj praksi zbog svojih ograničenja (nemogućnost određivanja lokacije miokardne ishemije). Međutim, poslednjih nekoliko godina je pokazalo potencijalni značaj CPET kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca jer povećava senzitivnost standardnog EKG testa i ukazuje na ozbiljnost disfunkcije leve komore u ishemiji.²⁵ Značajni markeri miokardne ishemije tokom CPET su pojava platoa Os pulse i smanjenje

potrošnje kiseonika uprkos rastućem opterećenju ($\Delta VO_2/\Delta W$) jer pod normalnim uslovima oba parametra progresivno rastu za vreme maksimalnog CPET. Međutim, disfunkcija leve komore uzrokovana miokardnom ishemijom dovodi do opadanja O_2 pulse i $\Delta VO_2/\Delta W$ pre kraja testa. Belardinelli i saradnici pokazali su na 202 bolesnika sa ishemijskom bolešću srca (IBS).²⁶

Korišćenjem SPECT miokardne scintigrafije kao zlatnog standard za ishemiju da je senzitivnost i specifičnost CPET za IBS 87 % i 74 % u poređenju sa EKG-om 46 i 66 %.²⁶

Ostale indikacije za CPET

- CPET se koristi kao značajan deo procene aerobnog funkcionalnog kapaciteta kod sportista.²⁷
- Takođe je veoma koristan i ima potencijalne indikacije za primenu kod procene funkcionalnog kapaciteta mladih osoba sa umerenim do izraženim valvularnim manama radi procene za eventualnu hiruršku intervenciju, da bi se utvrdilo da li je rani zamor posledica mane ili dekonicioniranosti.^{28,29}
- Kod bolesnika sa pejsmejkerima i nakon resinhronizacione terapije merenje peakV O_2 , AT, i O_2 pulsa omogućava optimizaciju, kao i praćenje efekta lečenja.³⁰
- Važna indikacija je u proceni funkcionalnog kapaciteta bolesnika u okviru preoperativne procene rizika kako u slučaju planirane resekcije pluća, tako i drugih opsežnih hirurških intervencija (andominalna hirurgija, barijatrijaks hirurgija kod bolesno gojaznih osoba).^{8,9}

Međutim, uprkos preciznosti i reproducibilnosti, lekari koji se bave kardiopulmonalnim testiranjem bolesnika (kardiolozi, pulmolozi i fiziolozi), moraju biti dobro obučeni da bi se izbegle zamke u pogrešnoj interpretaciji, a pre svega veoma iskusni u kliničkoj praksi i patološkim stanjima koja su predmet njihovih analiza.

Zaključak

Merenje razmene ekspiratornih gasova tokom testa fizičkim opterećenjem je ponovljiva i objektivna metoda koja omogućava precizno merenje funkcionalnog kapaciteta. Na taj način je moguće otkriti uzroke smanjene tolerancije napora, otkriti ozbiljnost mnogobrojnih oboljenja, pratiti efekte lečenja i rehabilitacije, ali i potvrditi kompletno zdravlje i sposobnost intenzivnog bavljenja sportom.

Literatura

1. Milani RV, Lavie CJ, Spiva H. Limitations of estimating metabolic equivalents in exercise assessment in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;75:940-942.
2. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Cardiopulmonary exercise testing: how do we differentiate the cause of dyspnea? *Circulation* 2004;110:e27-e31.
3. Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102:1591-1597.
4. Squires RW, Gau GT, Miller TD, Allison TG, Lavie CJ. Cardiovascular rehabilitation: status, 1990. *Mayo Clin Proc* 1990;65:731-755.
5. Milani RV, Lavie CL, Mehra MR, Ventura HO. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. *Mayo Clin Proc* 2006;81(12):1603-1611.
6. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Likoff MJ. The cardiopulmonary unit: the body's gas transport system. *Clin Chest Med* 1983;4:101-110.
7. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
8. Older P, Hall A, Hader R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest* 1999;116:355-362.
9. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solald A, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2009, 16:249-267.
10. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement Clinical Recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs221.
11. Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Determination of aerobic capacity and the severity of chronic cardiac and circulatory failure. *Circulation* 1987;76:VI40-VI45.
12. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-786.
13. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
14. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: a prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest* 2004;126:942-950.
15. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. 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.
16. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1883-1890.
17. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing variables reflect the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure-normal ejection fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30:165-172.
18. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: prevalence and prognostic insights. *Eur Heart J* 2008;29:2751-2759.
19. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2915-2957.
20. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531-1540.
21. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO2 abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005;127:1637-1646.
22. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-549.
23. Fell CD, Liu LX, Motika C, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:402-407.
24. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered

- for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines, 2nd ed. Chest 2007;132:161S-177S.
25. Pinkstaff S, Peberdy MA, Fabiato A, Finucane S, Arena R. The clinical utility of cardiopulmonary exercise testing in suspected or confirmed myocardial ischemia. *Am J Lifestyle Med* 2010;4:327-348.
 26. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusanio G. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J* 2003;24:1304-1313.
 27. Pelliccia P, Fagard R, Bjørnstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease A Consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; doi:10.1093/eurheartj/ehi325.
 28. Scriven AJ, Lipkin DP, Fox KM, Poole-Wilson PA. Maximal oxygen uptake in severe aortic regurgitation: a different view of left ventricular function. *Am Heart J* 1990;120:902-909.
 29. Messika-Zeitoun D, Johnson BD, Nkomo V, et al. Cardiopulmonary exercise testing determination of functional capacity in mitral regurgitation: physiologic and outcome implications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2521-2527.
 30. Lewalter T, Rickli H, MacCarter D, et al. Oxygen uptake to work rate relation throughout peak exercise in normal subjects: relevance for rate adaptive pacemaker programming. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:769-775.

Abstract

Clinical application of cardiopulmonary exercise testing in current cardiology practice and special patient subsets

Ivana Nedeljković^{1,2}, Sanja Mazić³, Vladimir Žugić⁴, Vojislav Giga^{1,2}, Milica Dekleva⁵, Dejana Popović², Jelena Stepanović^{1,2}, Ana Đorđević Dikić^{1,2}, Marko Banović², Branko Beleslin^{1,2}, Milan Nedeljković^{1,2}, Vesna Stojanov^{1,2}, Nenad Radivojević², Marija Zdravković⁶, Bosiljka Vujisić Tešić^{1,2}, Milan Petrović^{1,2}, Biljana Obrenović Kirčanski^{1,2}, Dimitra Kalimanovska Oštrić^{1,2}, Miodrag Ostojić¹

¹Medical faculty, University of Belgrade; ²Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia; ³Institute for physiology, Medical faculty, University of Belgrade; ⁴Institute for pulmonology, Clinical center of Serbia; ⁵KBC "Zvezdara", Belgrade; ⁶KBC Bežanijska Kosa, Belgrade

Cardiopulmonary exercise test is reproducible, simple and accurate non-invasive method that provides additional useful information to standard exercise testing as an integral part of a growing number of recommendations and guidelines. Aerobic functional capacity can be estimated from expiratory gass analysis, in patients with unexplained exertional dyspnea, and in determination of diagnosis and prognosis for various groups of patients with heart, lung and muscle diseases. The choice of parameters depends on the type of disease we studied from stratification of heart failure to prescription of rehabilitation and participation in competitive sports.

Key words: cardiopulmonary exercise testing, functional capacity, anaerobic threshold, oxygen consumption, ventilation