



REDAKTOR DZIAŁU
dr n. med.
Sebastian Szmit,
I Katedra i Klinika
Kardiologii
Warszawski
Uniwersytet
Medyczny
oraz Klinika
Onkologii
Wojskowy Instytut
Medyczny
w Warszawie
e-mail: s.szmit@
gmail.com

Wyniki badań Manciniego i wsp. dotyczące znaczenia prognostycznego szczytowego pochłaniania tlenu (VO_{2peak}) zostały przyjęte przez American Heart Association i American College of Cardiology jako kryterium identyfikacji kandydatów do transplantacji serca. W ostatnich kilku latach odkryto jednak, że pojedyncza analiza wyłącznie szczytowego VO_2 może być myląca w aspekcie rokowania pacjenta. Wieloparametryczne stopniowe podejście może być skuteczniejsze w ocenie rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego. Nowoczesna stratyfikacja ryzyka w niewydolności serca powinna opierać się nie tylko na ocenie wartości szczytowego VO_2 i progu beztlenowego VAT. Ugo Corrà i wsp. zaproponowali nowy algorytm prognostyczny, oparty na wieloczynnikowej ocenie szczytowego VO_2 , VE/VCO_2 i szczytowego $RER=VCO_2/VO_2$. Współczynnik VE/VCO_2 jest źródłem dodatkowych informacji prognostycznych u osób z umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca. Osiągnięcie szczytowego $RER \geq 1,15$ pozwala zidentyfikować chorych z ciężką nietolerancją wysiłku z rzeczywistą niską wydolnością tlenową. Artykuł przedstawia poglądy światowych ekspertów w dziedzinie ergospirometrii.

Sebastian Szmit

Sercowo-płucny test wysiłkowy a rokowanie w przewlekłej niewydolności serca

Sebastian Szmit, Agata Achramowicz, Paweł Balsam, Grzegorz Opolski

Adres:

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sebastian Szmit
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
oraz Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
s.szmit@gmail.com

Integralną częścią jakości życia człowieka jest tolerancja wysiłku. Jeżeli chory z przewlekłą niewydolnością serca ma zaleconą optymalną terapię, szczytowe VO_2 jest silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym. W ostatnich kilku latach odkryto jednak, że pojedyncza analiza wyłącznie szczytowego VO_2 może być myląca w aspekcie rokowania. Wieloparametryczne stopniowe podejście może być skuteczniejsze w ocenie rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Szczytowe pochłanianie tlenu

Wartość szczytowego pochłaniania tlenu jest związana ze sprawnością mechanizmów adaptacyjnych mięśnia sercowego, mięśni szkieletowych, płuc, a także z dysfunkcją śródbłonna. Bardziej niż inne dotąd stosowane wskaźniki przewlekłej niewydolności serca, nieprawidłowości funkcji układu oddechowego podczas wysiłku zwróciły uwagę wielu badaczy.

Istnieją dowody naukowe na rolę szczytowego pochłaniania tlenu (VO_2) w stratyfikacji ryzyka u osób z przewlekłą niewydolnością serca (NS) [1]. Kilka badań opublikowanych w latach 80. XX w. [2,3] należy przytoczyć, ale najważniejszą analizę przeprowadzili Mancini i wsp. [4]. Jest ona podstawą dokumentacji siły prognostycznej szczytowego VO_2 . W badaniu 116 pacjentów płci męskiej z przewlekłą NS podzielono na 3 grupy:

- grupa 1 – chorzy ze szczytowym $VO_2 < 14$ ml/kg/min zakwalifikowani do transplantacji serca;
- grupa 2 – chorzy ze szczytowym $VO_2 \geq 14$ ml/kg/min, których transplantację odroczone;
- grupa 3 – chorzy ze szczytowym $VO_2 < 14$ ml/kg/min z współistniejącym istotnym procesem chorobowym wykluczającym przeszczep serca.

Roczna przeżywalność w grupie 1, 2 oraz 3 wynosiła odpowiednio 48, 94 i 47%. Zatem pacjentów ze szczyto-

wym $VO_2 \geq 14$ ml/kg/min charakteryzuje dobre rokowanie bez konieczności wykonywania przeszczepienia serca. Z drugiej strony szczytowe $VO_2 < 10$ ml/kg/min było związane z istotnie najkrótszym przewidywanym przeżyciem. Wyniki badań Manciniego i wsp. zostały przyjęte przez American Heart Association i American College of Cardiology jako kryterium identyfikacji kandydatów do transplantacji serca. Został sformułowany prosty, ale w pewnym stopniu dogmatyczny pogląd: gdy wentylacyjny próg beztlenowy zostanie osiągnięty (w przybliżeniu 50-70% VO_{2max}), szczytowe $VO_2 < 14$ ml/kg/min identyfikuje chorych obciążonych wysokim ryzykiem, którzy wymagają przeszczepienia serca.

Wentylacyjny próg beztlenowy

Tolerancja wysiłku u osób z NS jest trudna do zmierzenia, ponieważ końcowy etap testu jest zazwyczaj subiektywny i może zależeć od motywacji pacjenta czy badającego. Zaproponowano, aby próg beztlenowy był wskaźnikiem submaksymalnej wydolności wysiłkowej, niezależnym od motywacji pacjenta, i został klasycznie zdefiniowany jako moment, w którym wzrasta stężenie kwasu mlekowego we krwi podczas wysiłku, jako konsekwencja przejścia przemian tlenowych na metabolizm i beztlenowy. Mechanizm wzrostu stężenia mleczanów pozostaje dyskusyjny, jednak wymiana gazów będąca następstwem wysiłkowej produkcji mleczanów oraz regulacja homeostazy może być monitorowana podczas ergospirometrii. Niepowodzenie w osiągnięciu progu beztlenowego wskazuje na zbyt małą motywację lub ograniczenie niezwiązane z komponentem sercowo-naczyniowym tolerancji wysiłku. W codziennej praktyce klinicznej wentylacyjny próg beztlenowy (VAT) jest niemożliwy do określenia u znacznego odsetka chorych z przewlekłą NS [5], co ogranicza wartość prognostyczną i decyzyjną osiągniętego szczytowego pochłaniania tlenu

(VO₂). Opasich i wsp. [6] określili rolę rokowniczą szczytowego VO₂ u 505 mężczyzn z przewlekłą NS (64%), u części których VAT nie udało się określić. Gdy VAT nie był określony, współczynnik zdarzeń sercowych był prawie identyczny pośród pacjentów ze szczytowym VO₂ wynoszącym >10 do ≤14 ml/kg/min, >14 do ≤18 ml/kg/min, oraz >18 ml/kg/min (tab. 1).

Możliwość określenia VAT i szczytowe VO₂ >18 ml/kg/min świadczy o dobrym rokowaniu. Gdy VAT nie zostaje osiągnięty, u osób ze szczytowym VO₂ <10 ml/kg/min ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest wysokie, a u pozostałych stratyfikacja ryzyka jest niemożliwa i zalecane jest ponowne wykonanie ergospirometrii (ryc. 1, 2).

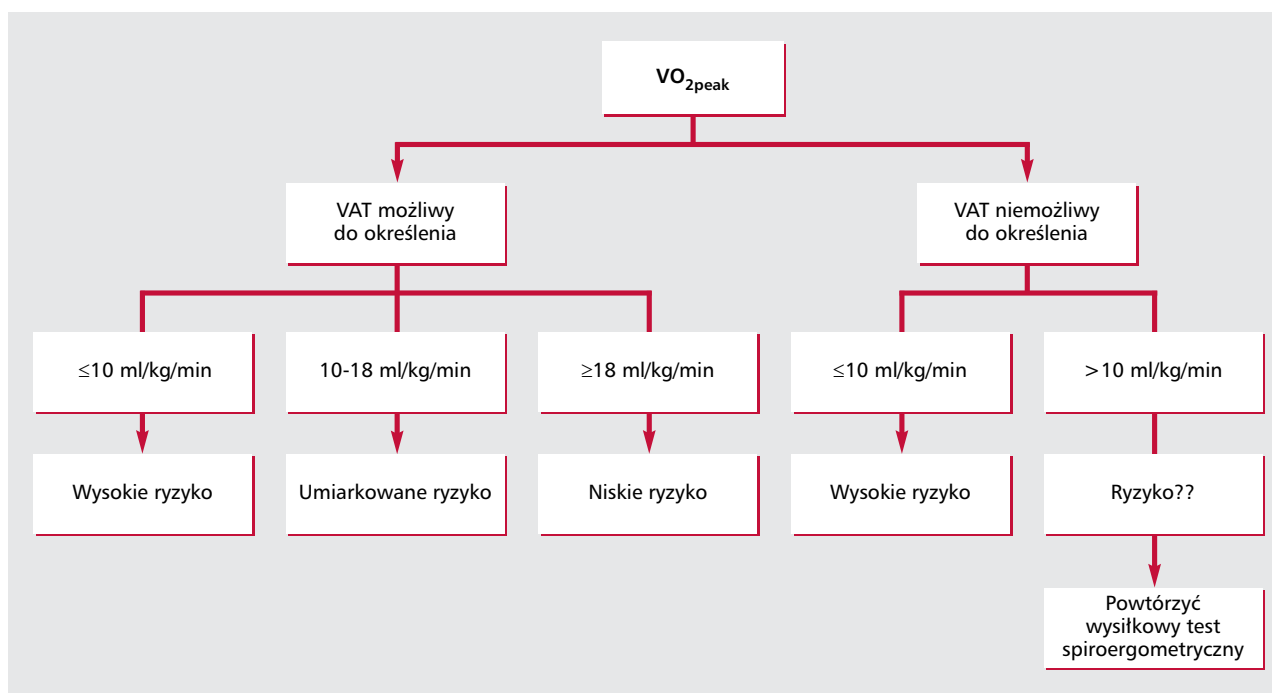
Ekwiwalent wentylacyjny

Nieprawidłowa duża wentylacja minutowa (VE) względem wydalanego dwutlenku węgla (VCO₂) wyrażona jako

VE/VCO₂ jest związana ze złym rokowaniem w NS. Chua i wsp. [7] opisali, że stosunek VE/VCO₂ >34 był związany z gorszym rokowaniem u 173 osób z przewlekłą NS. Kleber i wsp. [8] wyselekcjonowali skorygowaną z uwzględnieniem płci i wieku wartość VE/VCO₂ wynoszącą >130%, która była najlepszą wartością różnicującą u 142 pacjentów z NS. Francis i wsp. [9] potwierdzili wartość progностyczną VE/VCO₂ w szerokim przedziale wartości między 33 a 55, natomiast MacGowan i wsp. [10] udowodnili, że połączenie szczytowej wartości VE/VCO₂ >50 i szczytowego pochłaniania tlenu (VO₂) ≤15 ml/kg/min wiązało się 82% śmiertelnością u 104 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Wreszcie Robbins i wsp. [11] odkryli, że stosunek VE/VCO₂ ≥44,7 na szczycie wykonywanego wysiłku lepiej przewidywał 18-miesięczne przeżycie niż szczytowy VO₂ ≤13,9 ml/kg/min. Siła progностyczna parametrów oddechowych jest wyraźnie przydatna zarówno u wybranych osób w średnim wieku z przewlekłą NS, jak i u osób w wieku podeszłym [12-14].

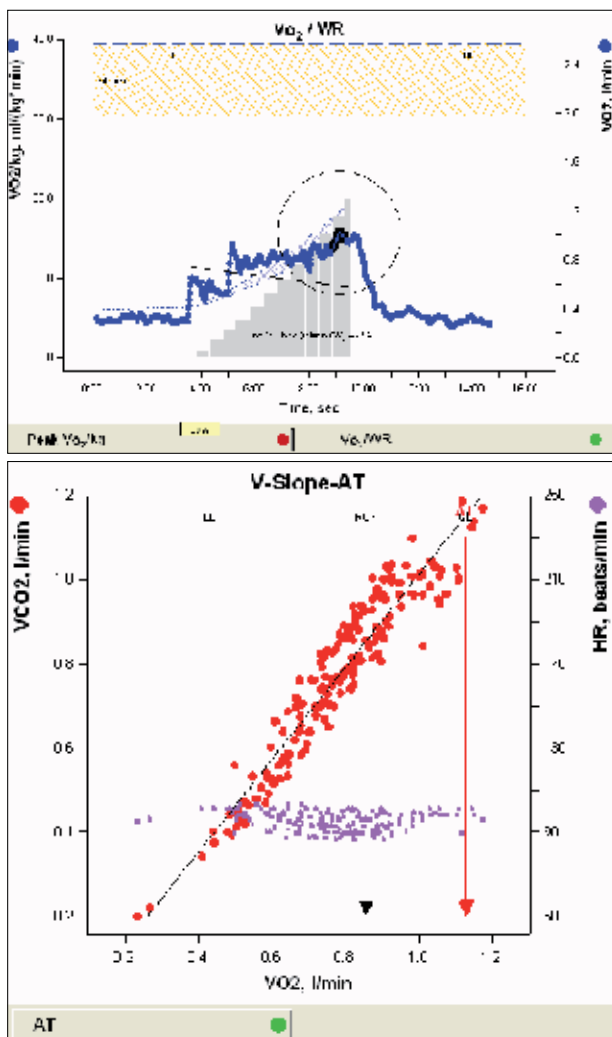
TABELA 1 Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od wartości VO_{2peak} oraz osiągniętego VAT

VO _{2peak}	VAT możliwy do określenia (%)	VAT niemożliwy do określenia (%)
≤10 ml/kg/min	59	46
>10 do ≤14 ml/kg/min	32	29
>14 do ≤18 ml/kg/min	32	23
>18 ml/kg/min	15	22



RYCINA 1

Algorytm progностyczny w niewydolności serca uwzględniający VO_{2peak} i VAT (skonstruowany na podstawie wyników badania Opasicha i wsp. z 1998 r.).



RYCINA 2

Chory kwalifikowany do przeszczepienia serca: $VO_{2peak} < 14$ ml/kg/min (góra) i nieosiągnięty VAT (dół) – chory o niepewnym rokowaniu wg obserwacji Opasicha i wsp. z 1998 r. Wskazana analiza VE/VCO_{2slope} lub ewentualnie powtórzenie ergospirometrii.

Odpowiedź hemodynamiczna

Osada i wsp. [15] przeprowadzili wieloczynnikową analizę za pomocą nieinwazyjnych parametrów wysiłkowych pochodzących z testu ergospirometrii wykonanego u 500 osób z przewlekłą NS zakwalifikowanych do przeszczepienia serca, w celu ustalenia trzyletniego ryzyka prognostycznego. Szczytowe ciśnienie skurczowe < 120 mm Hg i $VO_2 < 50\%$ zostały określone jako znaczące dodatkowe

czynniki u osób ze szczytowym $VO_2 \leq 14$ ml/kg/min. Robbins i wsp. [16] przeanalizowali 470 kolejnych chorych z przewlekłą NS, nie otrzymujących beta-adrenolityków pod względem funkcjonalnej oceny. Niewydolność chronotropowa była mierzona na podstawie rezerwy rytmu serca (HR), metodą Wilkoffa i Millera opartą na zależności liniowej między HR a pracą metaboliczną. Indeks chronotropowy był uznany za nieprawidłowy, jeżeli był niższy niż 25 percentyl w grupie pacjentów. W analizie wieloczynnikowej niski indeks chronotropowy $\leq 0,51$ uznano za niezależny silny czynnik rokowniczy zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Współczynnik wymiany oddechowej (RER)

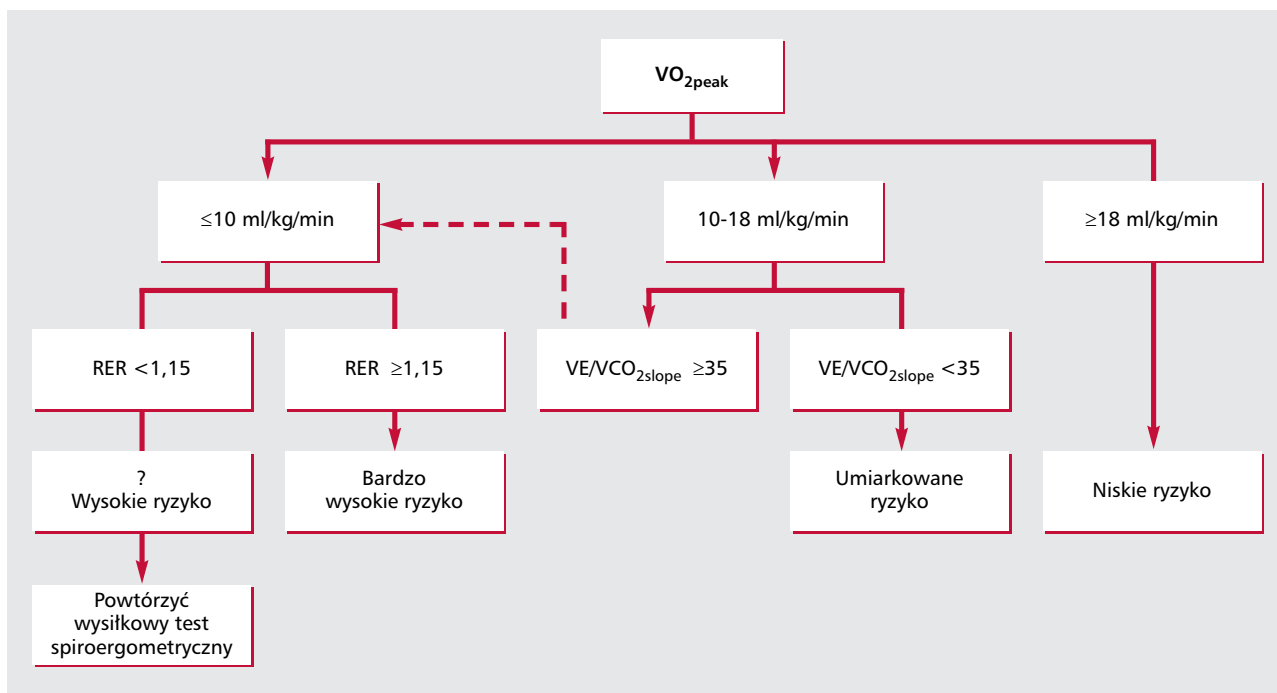
Mezzani i wsp. [19] przebadali 570 chorych z przewlekłą niewydolnością serca. U 273 szczytowe VO_2 wynosiło ≤ 14 ml/kg/min, (u 193 szczytowe VO_2 wynosiło > 10 do ≤ 14 ml/kg/min, a u 80 ≤ 10 ml/kg/min). Złożonym punktem końcowym badania był: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub natychmiastowa konieczność wykonania przeszczepienia serca. Dwudziestu dwóch chorych (4%) nie było w stanie osiągnąć $RER = VCO_2/VO_2 = 1$ na szczycie wysiłku (RER – respiratory exchange ratio). Diagnostyczny szczytowy RER osiągnęło:

- RER=1 – 96% osób,
- RER=1,05 – 89% osób,
- RER=1,10 – 74% osób,
- RER=1,15 – 57% osób.

Złożony punkt końcowy wystąpił u 78 chorych (14%) z całej grupy badanych. Śmiertelność 2-letnia wynosiła odpowiednio 7, 17 i 31% u pacjentów z wartością szczytowego $VO_2 > 14$, > 10 do ≤ 14 i ≤ 10 ml/kg/min ($p < 0,0001$). W grupie ze szczytowym $VO_2 \leq 10$ ml/kg/min w analizie wieloczynnikowej zdolność osiągnięcia szczytowego RER 1,15 była jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (HR=1,65!). Istotnie, w grupie osób ze szczytowym $VO_2 \leq 10$ ml/kg/min, które nie były w stanie osiągnąć szczytowego RER $\geq 1,15$ (41 osób), 2-letnia śmiertelność wynosiła 17% i była znacznie wyższa niż u osiągających taką samą wartość szczytowego RER (39 osób, 48%; $p < 0,0001$). Odsetek śmiertelności był podobny do zanotowanego u osób ze szczytowym $VO_2 > 10$ do ≤ 14 ml/kg/min (tab. 2). Łącznie wyniki te sugerują, że chorzy z przewlekłą niewydolnością serca i obniżoną tolerancją wysiłku powinni być zachęceni do wykonania wysiłku do momentu osiągnięcia RER=1,15, aby zapewnić

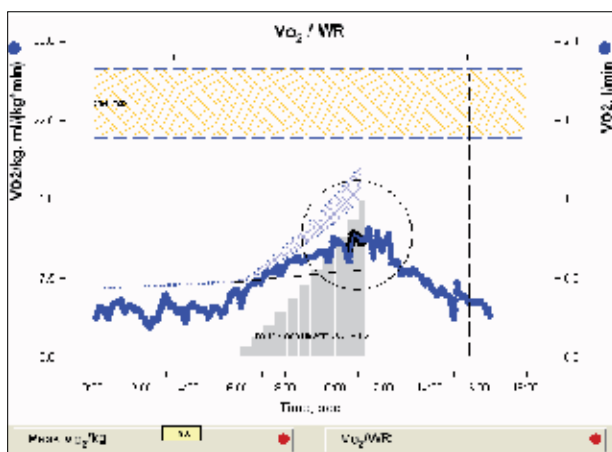
TABELA 2 Śmiertelność w zależności od wyniku VO_{2peak} i $RER = VCO_2/VO_2$

	$VO_2 \geq 10$ ml/kg/min RER $\geq 1,15$ (%)	$VO_2 \leq 10$ ml/kg/min RER $< 1,15$ (%)	$VO_2 > 10$ do ≤ 14 ml/kg/min (%)
2-letnia śmiertelność	48	17	17



RYCINA 3

Nowoczesny algorytm prognostyczny w niewydolności serca zaproponowany przez Ugo Corrà, oparty na wieloczynnikowej ocenie szczytowego VO_2 , VE/VCO_2 i szczytowego $RER = VCO_2/VO_2$. Współczynnik VE/VCO_2 przynosi dodatkowe informacje prognostyczne u pacjentów z umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca (przerywana strzałka).



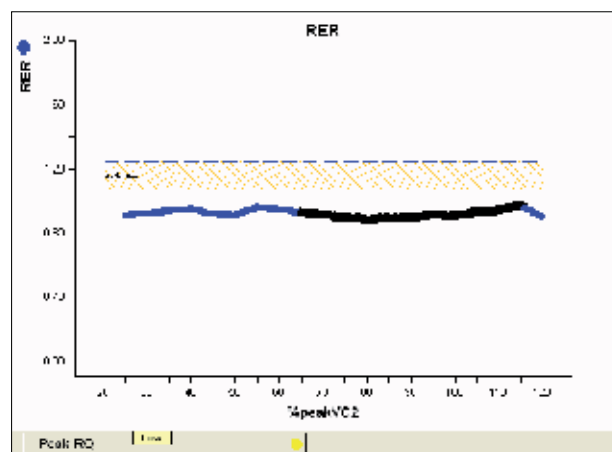
RYCINA 4

Chora zakwalifikowana do przeszczepienia serca: $VO_{2peak} < 10 \text{ ml/kg/min}$ (po lewej), ale wyraźnie $RER < 1,15$ (po prawej) – chora prawdopodobnie wysokiego ryzyka wg obserwacji Mezzanigo i wsp. z 2003 r.

wiarygodność prognostyczną szczytowego VO_2 . W przypadku, gdy wartości RER są mniejsze niż 1,15, rekomendowana jest uważna interpretacja szczytowego VO_2 w podejmowaniu decyzji klinicznych.

Rekomendowany algorytm

Nowoczesna stratyfikacja ryzyka w niewydolności serca powinna opierać się nie tylko na ocenie wartości szczytowego VO_2 i VAT. Ugo Corrà i wsp. [17] zaproponowali no-



wy algorytm prognostyczny (ryc. 3) oparty na wieloczynnikowej ocenie szczytowego VO_2 , ekwiwalentu VE/VCO_2 oraz szczytowego RER .

Próg szczytowego $VO_{2peak} \leq 10 \text{ ml/kg/min}$ pozwala identyfikować osoby wysokiego ryzyka, wartość odcięta $\geq 18 \text{ ml/kg/min}$ wskazuje pacjentów z dobrym długoterminowym rokowaniem, podczas gdy VO_{2peak} pomiędzy 10 a 18 ml/kg/min wskazuje na umiarkowane ryzyko zdarzeń sercowych. W tej ostatniej podgrupie współczynnik $VE/VCO_2 \geq 35$ pozwala identyfikować tych z gorszymi wynikami. Wśród osób ze szczytowym $VO_2 \leq 10 \text{ ml/kg/min}$

szczytowy RER pozwala na dodatkową stratyfikację: osiągający RER przynajmniej 1,15 na szczycie wysiłku mają istotnie gorsze rokowanie, podczas gdy chorzy niebędący w stanie osiągnąć szczytowego RER 1,15 mają rokowanie porównywalne do osób z lepszą wydolnością fizyczną. Analizując algorytm, warto zwrócić uwagę na dwie bardzo ważne kwestie:

- współczynnik VE/VCO_2 jest źródłem dodatkowych informacji prognostycznych u prawie ¼ pacjentów z umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca,

- osiągnięcie szczytowego RER $\geq 1,15$ pozwala zidentyfikować prawie połowę osób z ciężką nietolerancją wysiłku z rzeczywistą niską wydolnością tlenową.

Zalecany przez Ugo Corrę algorytm może pomóc wielu lekarzom w podejmowaniu decyzji klinicznych poprzez opisanie wiarygodnego ryzyka u każdego pacjenta indywidualnie (ryc. 4).

Podsumowanie

Przedstawione powyżej wyniki badań są jednoznaczne, jednak nie mogą być uogólniane, ponieważ te badania były przeprowadzone wśród kandydatów do przeszczepienia serca, wyselekcjonowanej grupie mężczyzn w średnim wieku z zaawansowaną niewydolnością serca, którzy nie otrzymywali jeszcze optymalnej terapii beta-adrenolitykami, ponadto wszyscy mieli rytm zatokowy. Wyniki analiz obejmujących znaczenie leczenia różnymi beta-adrenolitykami były sprzeczne [18-21]. Pacjenci, którzy otrzymują leczenie beta-adrenolitykami, są zwykle sklasyfikowani w niższej klasie NYHA, mają wyższą średnią frakcję wyrzutową lewej komory i szczytowe pochłanianie tlenu. Na podstawie wyników nowszych badań dotyczących chorych leczonych optymalnie beta-adrenolitykami, jako kryterium prawdopodobnych wskazań do zabiegu przeszczepienia serca uznano $VO_{2peak} < 12$ ml/kg/min, natomiast za bezwzględne wskazanie do transplantacji serca nadal przyjmuje się wartość $VO_{2peak} < 10$ ml/kg/min [22].

Godne podkreślenia jest, że każdy chory jest inny, a tolerancja wysiłku jest podstawową kwestią życia codziennego. Ostateczna ocena dotycząca postępowania i strategii leczenia musi być podjęta przez lekarza z uwzględnieniem wszystkich dostępnych wyników badań i powinna być podejmowana indywidualnie.

Piśmiennictwo:

1. Mancini DM, LeJemtel T, Aaronson K: Peak VO_2 : a simple yet enduring standard. *Circulation* 2000, 101: 1080-1082.
2. Szlachcic J, Massie B, Kramer B, et al.: Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985, 55: 1037-1042.
3. Likoff MJ, Chandler SF, Kay HR: Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987, 59: 634-638.
4. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, et al.: Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991, 83: 778-786.
5. Cohen-Solal A, Zannad F, Kayanakis JG, et al.: Multicenter determination of the oxygen uptake and ventilatory threshold. *Eur Heart J* 1991, 12: 1055-1063.
6. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al.: Peak oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 766-775.
7. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al.: Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in CHF. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29: 1585-1590.
8. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al.: Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000, 101: 2803-2809.
9. Francis DP, Shamin W, Ceri Davies L, et al.: Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VO_2 slope and peak VO_2 . *Eur Heart J* 2000, 21: 154-161.
10. MacGowan GA, Janosko K, Cecchetti A, et al.: Exercise-related ventilatory abnormalities and survival in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997, 79: 1264-1266.
11. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, et al.: Ventilatory and heart rate response to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation* 1999, 100: 2411-2417.
12. Arena R, Humphrey R: Comparison of ventilatory expired gas parameters used to predict hospitalization in patients with heart failure. *Am Heart J* 2002, 143: 427-432.
13. Cicoria M, Davos CH, Florea V, et al.: Chronic heart failure in the very elderly: clinical status, survival, and prognosis factors in 188 patients more than 70 years old. *Am Heart J* 2001, 142: 147-180.
14. Mejhert M, Linder-Klingsell E, Edner M, et al.: Ventilatory variables are strong prognostic markers in elderly patients with heart failure. *Heart* 2002, 88: 239-243.
15. Osada N, Chiatman BR, Miller LW, et al.: Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 577-582.
16. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, et al.: Ventilatory and heart rate response to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation* 1999, 100: 2411-2417.
17. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P: Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Chronic Heart Failure: A Prognosticating Algorithm for the Individual Patient. *Chest* 2004, 126: 942-950.
18. Zugck C, Haunzstetter A, Krüger C, et al.: Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 1615-1622.
19. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, et al.: Limited predictive value of cardiopulmonary exercise indexes in patients with chronic heart failure treated with carvedilol [abstract]. *Eur Heart J* 2002, 23: 705.
20. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, et al.: The effect of adrenergic blockers on the prognostic value of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2003, 22: 70-77.
21. Pohwani AL, Murali S, Matheir MM, et al.: Impact of blocker therapy on functional capacity criteria for heart transplant listing. *J Heart Lung Transplant* 2003, 22: 78-86.
22. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, et al.: Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers. *J Heart Lung Transplant* 2003, 22: 1141-1148.