

Borut Jug¹

Telesna vadba pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem

Physical Training in Patients with Chronic Heart Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srce popuščanje, telesna vadba, obremenitveni test, brahialna arterija – ultrasonografija

Zmanjšana telesna zmogljivost je eden ključnih simptomov pri bolnikih s kroničnim popuščanjem srca. Povezana naj bi bila s spremembami obrobni tkiv, med katerimi je zelo pomembna endotelijska disfunkcija, tj. okrnjena sposobnost endotelija sprožiti razširitev žil pod vplivom fizioloških spodbud. Domnevali smo, da nadzorovana aerobna telesna vadba spodnjih udov pri bolnikih s kroničnim popuščanjem srca izboljša endotelijsko funkcijo na žilju nadlakti.

V prospektivni raziskavi smo 24 bolnikov (3 ženske, 21 moških, starih 50–80 let) s kroničnim popuščanjem srca naključnostno razporedili v skupino, ki je 8 tednov nadzorovano vadila 3-krat na teden po eno uro, in kontrolno skupino, ki ni trenirala. Pred obdobjem telesne vadbe in po njem smo pri vseh preiskovancih določili klinične značilnosti in ravni krvnih maščob, izmerili obremenitveno zmogljivost ter opredelili endotelijsko disfunkcijo z merjenjem od endotelija odvisne vazodilatacije brahialne arterije: z ultrazvokom smo določili premer brahialne arterije in hitrost pretoka krvi v njej med mirovanjem, med povečanjem pretoka (ki povzroča od endotelija odvisno vazodilatacijo) ter po zaužitju gliceril trinitrata (ki povzroča od endotelija neodvisno vazodilatacijo).

Od endotelija odvisna vazodilatacija se je pri skupini bolnikov, ki so trenirali, izboljšala s $4,8 \pm 2,1$ % (srednja vrednost $\pm$ standardni odklon) na $7,7 \pm 2,3$ % ($p < 0,05$), medtem ko se v kontrolni skupini ni pomenljivo spremenila. Prav tako se je izboljšala obremenitvena zmogljivost ($s 5,12 \pm 1,33$ na $6,88 \pm 1,29$ metaboličnih ekvivalentov; $p < 0,05$), zvečala pa se je tudi medianna vrednost dvojnega produkta (sistolični tlak $\times$ srčni utrip) ob največji obremenitvi, in sicer s $16,73$ (razpon 1.–3. kvartil 15,9–18,53) na $18,25$ (razpon 16,57–21,76) mmHg $\times$ min⁻¹ $\times 10^3$ ($p < 0,05$). Tako obremenitvena zmogljivost kot maksimalni dvojni produkt sta pri kontrolni skupini ostala nespremenjena. Indeks telesne mase, sistolični in diastolični krvni tlak, srčni utrip v mirovanju, ter ravni krvnih maščob se pri nobeni skupini niso spremenili pomenljivo ($p > 0,05$). Od endotelija neodvisna vazodilatacija je bila negativno povezana le s srčnim utripom v mirovanju ($r = -0,22$; $p < 0,05$), medtem ko je bila sprememba od endotelija odvisne vazodilatacije povezana s spremembo obremenitvene zmogljivosti ($r = 0,34$; $p < 0,05$).

Naši izsledki dokazujejo, da se od pretoka odvisna vazodilatacija brahialne arterije izboljša po 8-tedenskem sklopu telesne vadbe. Vadba je obremenila predvsem spodnja uda, medtem ko smo izboljšanje endotelijske funkcije dokazali na žilju nadlakti, zato sklepamo, da so učinki telesne vadbe na endotelijsko funkcijo ožilja sistemski.

¹ Borut Jug, štud. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS Interna klinika, Klinični center, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana.

² Delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado študentom za leto 2000.

ABSTRACT

KEY WORDS: heart failure, exercise, exercise test, brachial artery – ultrasonography

Exercise intolerance, a key symptom of chronic heart failure, has been linked to peripheral derangements, and marked endothelial dysfunction (i. e. the inability of endothelium to mediate a proper vasodilatory response to physiologic stimuli) has been postulated to be one of the main causes. We hypothesized that supervised aerobic leg training improves endothelial function in the upper limb vessels.

In our prospective study, 24 patients (3 women, 21 men, aged 50–80 years) with chronic heart failure were randomized to a control or a training group, which attended one-hour training sessions 3 times a week for 8 weeks. Before and after the training period, clinical and biochemical parameters, exercise capacity as well as endothelial dysfunction were determined. Endothelial dysfunction was assessed by high-resolution ultrasound measurements of brachial artery diameter and peak flow velocity at rest, after reactive hyperemia (causing flow-mediated endothelium-dependent dilation), and after glyceriltrinitrate administration (causing endothelium-independent vasodilatation).

Endothelium-dependent vasodilatation improved in training patients from $4.2 \pm 2.1\%$ (mean $\pm$ standard deviation) to $7.7 \pm 2.3\%$ ($p < 0.05$), while the control group patient showed no significant change. Exercise capacity increased in the training group from 5.21 ± 1.13 to 6.88 ± 1.29 metabolic equivalents, and double product (systolic blood pressure $\times$ heart rate at maximal exercise capacity) improved from a median value of 16.73 (1st–3rd quartile range 15.9–18.53) to 18.25 (range 16.57–21.67) mm Hg $\times$ min⁻¹ $\times 10^3$ ($p < 0.05$), while both parameters remained unchanged in the control group. Body mass index, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, and blood lipid levels did not change significantly in either group. Endothelium-dependent vasodilatation was negatively correlated with heart rate ($r = -0.22$, $p < 0.05$), and the change in endothelium-dependent vasodilatation in the control group was correlated with changes in exercise capacity ($r = 0.34$, $p < 0.05$).

Our findings suggest that eight-week aerobic leg training improves brachial artery flow-mediated vasodilatation. Since leg training improved brachial artery endothelial function, it can be assumed that systemic effects of training on skeletal muscle vasculature are involved.

UVOD**Kronično popuščanje srca in okvare obrobni tkiv pri njem**

Popuščanje srca opredeljujemo kot stanje, v katerem je zaradi neustreznega delovanja srca minutni volumen premajhen za presnovne potrebe obrobni tkiv (oziroma zadosten za ceno povečanega polnilnega tlaka), sprva ob naporu, v poznih fazah bolezni pa tudi v mirovanju. Kronično popuščanje srca (KPS) se za razliko od akutnega razvija postopoma, zato so klinični simptomi in znaki pri njem manj burni, v ospredju njegove patofiziologije pa so prilagoditveni mehanizmi, ki na klinično izražanje sindroma in potek bole-

ni vplivajo tehtneje kot primarne spremembe na srcu (1). Vzročni dejavniki, ki privedejo do KPS, so raznoliki, daleč najpogostejša povzročitelja pa sta koronarna bolezen srca in povišan krvni tlak (2). Vzročni dejavniki so med splošnim prebivalstvom zelo razširjeni, zato ima KPS pomembne epidemiološke razsežnosti: v zahodnih družbah ocenjujejo njegovo pojavnost v splošni populaciji na okoli 4 primere na 1000 prebivalcev, pri osebah, starejših od 65 let, pa pojavnost KPS poskoči na 28 primerov na 1000 prebivalcev (3). Napoved poteka bolezni je zelo neugodna, saj doseže 5-letna smrtnost tudi do 65 % (4).

Odpoved srca je sicer dejavnik, ki primarno sproži sindrom KPS, klinično izražanje pa

je predvsem posledica zapletenih patofizioloških sprememb, ki se razvijejo kot odgovor na oslabiljeno delovanje srca. Sprva fiziološki mehanizmi, ki naj bi vzdrževali normalno delovanje organizma kljub odpovedovanju srca, postanejo zaradi dolgotrajnosti patološki. Značilno se poveča vzdraženost simpatičnega živčevja (5), krvni pretok se preusmeri v življenjsko pomembne organe, zlasti možgane in samo srce, da bi ju zaščitil pred nezadostno oskrbo s krvjo, to pa se zgodi na račun zmanjšane prekrvljenosti obrobni tkiv. Hipoperfuzija ledvic vzdraži jukstaglomerularni kompleks, povzroči sproščanje renina in hiperaktivacijo renin-angiotenzin-aldosteronske osi, pospešeno je tudi izplavljanje arginin-vazopresina in atrijskega natriuretičnega peptida v krvni obtok (6). Presnova se prevesi v katabolizem, okvarjeni sta skeletno in dihalno mišičje, telesna zmogljivost in življenjska kakovost pa sta pri bolnikih s KPS zmanjšani (7).

Telesna zmogljivost bolnikov s kroničnim popuščanjem srca

Eden ključnih simptomov KPS je zmanjšana telesna zmogljivost: bolniki s KPS prekinajo telesno vadbo pri manjših obremenitvah kot zdravi preiskovanci, najpogosteje zaradi občutka oteženega dihanja (*dispnoe*) in mišične utrujenosti ob naporu (8).

Dosedanje raziskave niso uspele dokazati domneve, da je za zmanjšano telesno zmogljivost pri bolnikih s KPS odgovorna nesposobnost prekatov zadovoljiti povečane potrebe obrobni tkiv ob naporu (9). Čedalje več raziskav pa ugotavlja pomen prizadetosti perifernih tkiv pri razvoju telesne nezmožnosti bolnikov s KPS.

Zgodnja utrujenost ob naporu se najverjetneje pojavi zaradi nezadostne prekrvljenosti skeletnega mišičja, ki se pri bolnikih s KPS pojavi zaradi prerazporeditve obtoka v vitalne organe. Zgodnji pojav utrujenosti ob naporu pa bolnike sili v telesno nedejavnost, ki dokazano sama dodatno otežuje nastale periferne spremembe (10). Zaradi zmanjšane prekrvljenosti skeletnega mišičja in telesne nedejavnosti se pri bolnikih s KPS pojavijo atrofija skeletnega mišičja ter značilne citomorfološke in presnovne spremembe mišičnega tkiva (pojav lipidnih oblog, pove-

čanje deleža vlaken tipa IIB na račun vlaken tipa I in IA, zmanjšana gostota mitohondrijev na enoto prostornine, zmanjšanje števila in aktivnosti encimov oksidativne presnove ter pospešena glikoliza) (11, 12).

Vazodilatacija, ki bi med naporom zagotovila primerno prekrvljenost in s tem dejavnost mišičja, je pri bolnikih s KPS zelo prizadeta. Nekateri avtorji razlagajo okrnjeno vazodilatacijo s kopičenjem natrija in vode v žilni steni in intersticiju bolnikov s KPS (13), kar onemogoča normalno razširitev arterij med naporom. Še pomembnejši utegneta biti prekomerna vzdraženost simpatičnega živčevja (14) in zvišana raven krožnega angiotenzina II, zaradi katerih je žilni tonus že med mirovanjem povečan. Presenetljivo pa se prekrvljenost mišičja tudi pri bolnikih, ki dobivajo zaviralce adrenergičnih receptorjev α ali zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), ne povrne na popolnoma normalno raven (15). Izključno z vplivi noradrenalina in angiotenzina II torej ne moremo zadovoljivo razložiti prizadetega delovanja perifernega žilja pri bolnikih s KPS.

Novejše raziskave pri razlaganju teh sprememb postavljajo v ospredje vlogo endotelija. Endotelijske celice uravnavajo žilni tonus z uravnovešenim sproščanjem dejavnikov, ki bodisi ožijo (npr. endotelin 1) bodisi širijo svetlino žile. Med najpomembnejše dejavnike, ki razširjajo žile, sodi dejavnik žilnega sproščanja – dušikov monoksid (NO). NO z delovanjem na gladkomišične celice v steni žilja spodbuja razširitev arterijske svetline (16, 17). Patofiziološki mehanizmi pri KPS pa privedejo do endotelijske disfunkcije (18), tj. okrnijo sposobnost endotelija, da bi pod vplivom vzpodbud, kot so povečan pretok ali farmakološke učinkovine (npr. acetilholin), sprostil zadostne količine NO za primerno vazodilatacijo.

Pogledi stroke na rehabilitacijo bolnikov s KPS so se v luči spoznanja, da prizadetost obrobni tkiv ključno vpliva na patofiziološke razsežnosti KPS, korenito predrugačili. V preteklosti je bila bolnikom s KPS telesna dejavnost odsvetovana, ker naj bi oslabiljeno srce ne bilo kos presnovnim zahtevam obrobni tkiv ob naporu. Danes je telesna vadba ključna prvina rehabilitacijske obravnave

bolnikov s KPS, saj so blagodejni učinki telesne dejavnosti nesporni.

V nasprotju s preteklimi domnevami telesna vadba sicer zmerno ali celo nič ne vpliva na dejavnost levega prekata (iztisni delež kot tudi parametri osrednje hemodinamike ostanejo povečini nespremenjeni) (19). So pa zato ugodni učinki telesne vadbe na obrobna tkiva dokazano izraziti in mnogoštevilni. Telesna vadba zmanjša vzdraženost simpatičnega in okrepi učinke parasimpatičnega živčevja (20), kar bi utegnilo izboljšati napoved poteka bolezni, saj so spremembe v delovanju avtonomnega živčevja poglavitni vzrok za razvoj aritmij in nenadno smrt pri bolnikih s KPS. Tako vzdržljivostna vadba kot intenzivni anaerobni trening udov izboljšata moč in oksidativno kapaciteto skeletnega mišičja (21). Izboljšajo se tudi parametri dihalne funkcije (minutna ventilacija v mirovanju in naporu, izmenjava plinov) (15), čeprav si avtorji še niso enotni, ali je to posledica vplivov telesne vadbe na pljučno žilje, dihalno mišičje ali zvišanje aerobnega praga. Bolniki po telesni vadbi navajajo manj simptomov, izboljšajo se še tudi parametri življenjske kakovosti (15).

Raziskave, ki bi pri človeku preučevale medsebojni vpliv telesne vadbe in endotelijske disfunkcije, pa so še vedno maloštevilne. Dokazano je, da se endotelijska funkcija po telesni vadbi izboljša pri zdravih preiskovancih (22–24), bolnikih s povišanim krvnim tlakom (25) in bolnikih s polimetaboličnim sindromom (26). Študije, ki so do sedaj raziskovale vplive telesne vadbe na endotelijsko disfunkcijo pri bolnikih s KPS, pa so preučevale spremembe v delovanju endotelija na žilah uda, ki je bil aktivno udeležen pri treniranju (27–29) ter pri interpretaciji poudarile lokalne učinke telesne vadbe. Dokazano pa je, da med telesnim naporom nastopijo sistemske spremembe, kot so povečane strižne sile in viskoznost krvi (30), zvečan srčni utrip in pulzne spremembe krvnega tlaka (31) ter zvečan pretok krvi (32), ki zvečajo proizvodnjo NO v endoteliju arterij; to govori v prid domnevi, da bi sistemski učinki telesne vadbe utegnili izboljšati endotelijsko funkcijo.

Namen

V dosedANJI literaturi nismo zasledili podatkov, ki bi s preučevanjem endotelijske funkcije pri bolnikih s KPS potrdili vlogo sistemskih učinkov telesne vadbe na endotelij in morebitno izboljšanje vzporedili z izboljšanjem bolezni, ki ga lahko opredelimo z rezultati obremenitvenega testiranja.

Da bi preverili to domnevo, smo bolnikom predpisali relativno kratko obdobje telesne vadbe, ki lokalno vpliva predvsem na spodnjo uda, in ocenjevali endotelijsko disfunkcijo na žilju nadlakti ter sočasno spremljali obremenitveno zmogljivost bolnikov.

Delovna hipoteza

Domnevamo, da 8-tedenski sklop aerobne telesne vadbe, v kateri sta obremenjena predvsem spodnja uda, ublaži endotelijsko disfunkcijo žilja nadlakti in izboljša obremenitveno zmogljivost bolnikov s KPS.

BOLNIKI IN METODE

Bolniki

V raziskavo smo vključili 24 bolnikov s KPS (21 moških in 3 ženske), starih od 50 do 80 let. Pri vključevanju bolnikov smo upoštevali veljavna načela za vključevanje bolnikov s KPS v programe telesne vadbe (33).

Vključitvena merila za sodelovanje preiskovancev v raziskavi so bila:

- razred funkcijske prizadetosti po merilih Newyorškega združenja za srce (NYHA) II ali III,
- motnja sistolične funkcije (iztisni delež levega prekata manjši od 40 %),
- optimalno farmakološko zdravljenje,
- urejeno stanje je moralo ob začetku preiskave trajati vsaj mesec dni.

Merila za izključitev bolnikov iz raziskave:

- akutni infarkt srčne mišice najmanj 3 mesece pred začetkom treninga,
- prisotnost atrijske fibrilacije,
- klinično pomembne prekatne motnje ritma,
- vgrajen srčni spodbujevalnik,
- atrio-ventrikularni blok II. ali III. stopnje,
- nedavni trombembolični zapleti,
- neurejene bolezni presnove ali žlez z notranjim izločanjem.

Preiskovance smo pred začetkom raziskave seznanili z njenim namenom in potekom, pripravljenost sodelovati v raziskavi so vsi preiskovanci potrdili s pisnim privoljenjem. Vse raziskave so bile izvedene v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije in Kodeksa etike zdravstvenih delavcev. Raziskavo je odobrila Republiška komisija za medicinsko-etična vprašanja.

Potek raziskave

Raziskava je bila prospektivna in randomizirana. Preiskovance smo naključnostno razporedili v dve skupini – v skupino 12 bolnikov, ki so opravili 8-tedenski sklop telesne vadbe, ali v kontrolno skupino 12 bolnikov, ki niso vadili. Ukrepi zdravljenja se v obdobju raziskave niso spremenili.

Obremenitveno testiranje

Pred začetkom programa telesne vadbe in po njem smo pri bolnikih opravili obremenitveno testiranje za oceno funkcijske zmogljivosti. Obremenitveno testiranje smo opravili na tekočem traku po Balkejevem protokolu (34). Med preizkušanjem obremenitvene zmogljivosti smo pri bolnikih spremljali srčni utrip in krvni tlak. Testiranje smo prekinili ob pojavu simptomov (izčrpanost, občutek oteženega dihanja ter bolečina v prsih ali nogah), znakov (porast krvnega tlaka na več kot 250/120 mmHg, padec sistoličnega krvnega tlaka za več kot 10 mmHg, dosežek maksimalnega srčnega utripa, zmanjšanje srčnega utripa) in sprememb v elektrokardiografskem zapisu (upad spojnice ST za več kot 3 mm, porast spojnice ST za več kot 1 mm, pojav aritmij) (35).

Velikost obremenitve smo izrazili v metaboličnih ekvivalentih (MET), ki so zanesljiv posredni pokazatelj ventilacijske porabe kisika v organizmu med naporom; 1 MET opredeljuje porabo kisika med mirovanjem 70 kg težkega, 40 let starega moškega (tj. $3,5 \text{ ml O}_2 \times \text{min}^{-1}$ na kg telesne teže).

Pri obremenitvenem testiranju smo beležili tudi maksimalni dvojni produkt, tj. zmnožek sistoličnega krvnega tlaka in srčne frekvence ob največjem naporu.

Na osnovi rezultatov obremenitvenega testiranja smo bolnikom odmerili primerno

težavnost telesne vadbe. Bolnikom je bila predpisana začetna težavnostna stopnja, pri kateri so dosegli 60 % maksimalnega srčnega utripa, ki smo ga bili določili med obremenitvenim testiranjem. Intenzivnost vadbe smo nato postopoma povečevali, dokler preiskovanci niso trenirali pri 80 % maksimalnega srčnega utripa.

Obremenitveno testiranje smo ponovili ob koncu 8-tedenskega obdobja telesne vadbe.

Program telesne vadbe

Nadzorovani telesni trening je potekal 8 tednov 3-krat tedensko po 1 uro. Vključeval je 20 minut ogrevanja, 20 minut intervalne telesne vadbe na sobnem kolesu prva 2 tedna, ki smo jo nato podaljševali do trajanja 30 minut, ter 10 minut ohlajanja.

Bolnikom v skupini, ki je bila vključena v program telesne vadbe, smo svetovali, naj izvajajo telesno vadbo tudi tiste dni, ko niso vadili pod nadzorom, ter svoje dnevne telesne aktivnosti beležijo v dnevnik.

Bolnikom v kontrolni skupini smo svetovali, naj ne spremenijo svojih prejšnjih navad.

Pri preiskovancih smo pred obdobjem telesnega treninga in po njem določili izbrane klinične parametre (sistolični krvni tlak, diastolični krvni tlak, srčni utrip v mirovanju, telesno maso in višino), serumske ravni krvnih maščob, rezultate obremenitvenega testiranja (obremenitveno zmogljivost in dvojni produkt) ter ultrazvočno določili hemodinamske značilnosti brahialne arterije, od katerih sta nas najbolj zanimala od endotelija odvisna in od endotelija neodvisna vazodilatacija.

Klinični pregled

Z anamnezo in iz bolnikove medicinske dokumentacije smo pred začetkom vadbe pridobili podatke o vzroku KPS ter zbrali podatke o zdravilih, ki jih posamezni bolnik prejema. Pred začetkom vadbe je bil bolnikom določen razred funkcijske prizadetosti po NYHA, z ultrazvočno preiskavo srca ali ventrikulografijo pa izmerjen iztisni delež levega prekata.

Pred obdobjem telesne vadbe in po njem smo pri bolnikih izmerili sistolični krvni tlak, diastolični krvni tlak, srčni utrip ter telesno težo in višino. Preglede je opravil isti preisko-

valec. Sistolični in diastolični krvni tlak smo izmerili z živosrebrnim manometrom po 10 minutah počitka v sedečem položaju. Srčni utrip v mirovanju smo določili iz elektrokardiografskega zapisa. Indeks telesne mase smo izračunali kot količnik med telesno maso v kilogramih in kvadratom telesne višine v metrih.

Laboratorijske preiskave

Pred obdobjem telesne vadbe in po njem smo bolnikom določili koncentracije krvnih maščob. Na tešče je bil bolnikom odvzet vzorec krvi, koncentracije celokupnega holesterola, lipoproteinov z veliko gostoto (HDL) in triacilglicerolov so bile določene iz svežega seruma s kolorimetričnim analizatorjem (Ektachem 250 Analyzer, Estman Kodak Company, Rochester, ZDA), koncentracije lipoproteinov z majhno gostoto (LDL) pa so bile izračunane po Friedewaldovi enačbi (36).

Ultrazvočne preiskave hemodinamskih značilnosti brahialne arterije

Pri vseh preiskovancih smo pred obdobjem telesne vadbe in po njem določili od endotelija odvisno vazodilatacijo brahialne arterije z ultrazvočno metodo po Celermajerju (37). Metoda se opira na izsledke, da povečanje krvnega pretoka povzroči v arterijah s funkcijsko neokrnjenim endotelijem sproščanje NO (38, 39) in posledično razširitev žile (40). V žilah z endotelijsko disfunkcijo, kjer je sproščanje NO prizadeto, pa je vazodilatacija manj izrazita (41). V nasprotju s povečanjem pretoka, ki povzroča razširjanje žil posredno z delovanjem na endotelij, deluje gliceril trinitrat neposredno na gladke mišične celice v arterijski žilni steni, zato je njegov učinek neodvisen od endotelija. Tako lahko ločimo med motnjami v delovanju endotelija in motnjami v delovanju gladkomišičnih celic v arterijskih stenah.

Povečan pretok in strižne sile v brahialni arteriji dosežemo z nekajminutnim zažetjem podlakti, ki zaradi ishemije in pospešenega nastajanja vazoaktivnih presnovkov povzroči prehodno razširitev žilja v podlahti; ko sprostimo zažem, se v proksimalnem delu zgornjega uda (v brahialni arteriji) zaradi

distalne dilatacije poveča pretok in z njim sproščanje NO, to pa vodi v razširitev brahialne arterije, ki jo z ultrazvokom količinsko opredelimo in s tem posredno določimo (ne)prizadetost endotelija.

Pri vseh preiskovancih smo meritve na brahialni arteriji opravili v ležečem položaju po najmanj 10 minutah počitka leže v prostoru s temperaturo 22–24°C. Pred začetkom preiskave smo preiskovancem izmerili krvni tlak z živosrebrnim manometrom, med preiskavo smo neprestano snemali elektrokardiogram in vse meritve izvajali na koncu diastole oziroma ob valu R v elektrokardiogramu. Vse meritve smo izvajali na desni brahialni arteriji.

Z linearno sondo s frekvenco 10 MHz smo brahialno arterijo najprej prikazali prečno in nato vzdolžno 2–10 cm nad komolčno kotanjo. Ko je bila slika najostrejša in sta bila jasno vidna tako sprednji kot tudi zadnji rob med intimo in žilno svetlino, smo sliko zamrzili in na njej izmerili premer brahialne arterije ter iz pulznega Dopplerjevega signala s kotom 68° in širino snopa 1,3 mm določili povprečno hitrost bazalnega krvnega pretoka.

Podlaket smo nato zaželi z manšeto sfinomanometra s tlakom 300 mmHg. Razširitev brahialne arterije se po zažemu sicer povečuje premosorazmerno s trajanjem zažema do 4,5 minut, kasneje pa se ne povečuje več (42), zato smo po 4,5 minutah zažem sprostili.

Pretok smo izmerili v 15–20 sekundah, premer razširjene arterije pa v 60–90 sekundah po sprostitvi zažema.

Od endotelija odvisno vazodilatacijo smo izračunali kot količnik med razliko premerov arterije po povečanem pretoku (v mm) in v mirovanju (v mm) ter premerom arterije v mirovanju (v mm).

Po 15 minutah počitka smo izmerili še od endotelija neodvisno vazodilatacijo, sproženo z 0,4 mg gliceril trinitrata, ki ga je bolnik zaužil s podjezičnim vpihom. Premer brahialne arterije in povprečno hitrost krvnega pretoka smo izmerili 4,5 minute po zaužitju zdravila.

Od endotelija neodvisno vazodilatacijo smo izračunali kot količnik med razliko premerov arterije po zaužitju gliceril trinitrata (v mm) in v mirovanju (v mm) ter premerom arterije v mirovanju (v mm).

Od endotelija odvisna vazodilatacija ima dnevni ritem (43), zato smo vse meritve pri posameznem bolniku opravili ob istem času dneva. Vse preiskave je opravil isti preiskovalec, ki ni vedel, ali je bolnik umeščen v kontrolno skupino ali skupino, ki je podvržena telesni vadbi. Da bi opredelili ponovljivost metode, je bila 10 naključno izbranim preiskovancem od endotelija odvisna vazodilatacija izmerjena dvakrat; korelacijski koeficient za medsebojno povezanost absolutnih razlik in srednje vrednosti meritev pri posameznem preiskovancu je bil 0,86 ($p < 0,05$), kar potrjuje podobno ponovljivost metode, kot so jo določili drugi avtorji (44).

Statistično ovrednotenje rezultatov

Normalnost porazdelitve spremenljivk smo preverili s testom po Kolmogorov-Smirnovu. Vrednosti spremenljivk, ki so razporejene normalno, smo prikazali s srednjo vrednostjo in standardnim odklonom vzorca, vrednosti spremenljivk, ki niso razporejene normalno, pa smo izrazili z mediano in razponom med 1. in 3. kvartilom.

Za preverjanje razlik med kontrolno skupino in skupino, ki je trenirala, smo pri spremenljivkah z normalno razporeditvijo uporabili Studentov test t za neodvisne vzorce, pri asimetrično razporejenih spremenljivkah pa smo uporabili Mann-Whitneyjev

test U . Razlike med spremenljivkami pred obdobjem intervencije in po njem smo pri normalno razporejenih spremenljivkah preverili s testom t za odvisne spremenljivke, pri asimetričnih spremenljivkah pa z neparametričnim Wilcoxonovim testom. Razlike smo spoznali kot statistično pomembne, ko je bila stopnja tveganja za veljavnost ničelne hipoteze manjša od 0,05 ($p < 0,05$).

Medsebojno povezanost med normalno porazdeljenimi spremenljivkami smo izrazili s koeficientom korelacije po Pearsonu, za asimetrično razporejene spremenljivke pa smo uporabili Spearmanov koeficient korelacije. Tudi medsebojno povezanost spremenljivk smo spoznali kot statistično pomembno, če je bila stopnja tveganja za veljavnost ničelne hipoteze manjša od 0,05 ($p < 0,05$).

Rezultate smo statistično ovrednotili s statističnim programskim paketom SPSS 7.0 za Okna (SPSS Inc., 1996).

REZULTATI

Preiskovanci so bili razdeljeni v dve skupini po 12 bolnikov. Vsi preiskovanci, ki so bili podvrženi telesni vadbi, so 8-tedenski sklop telesne vadbe tudi zaključili.

Klinične značilnosti preiskovancev

Preiskovanci obeh skupin se med seboj niso pomembno razlikovali po starosti, vzrokih, ki

Tabela 1. Klinične značilnosti preiskovancev pred obdobjem telesne vadbe.

Parameter	skupina, ki je trenirala	kontrolna skupina
Število (moški/ženske)	12 (10/2)	12 (11/1)
Starost (leta)	$61 \pm 5,0$	$64 \pm 5,5^{np}$
Vzrok: Ishemična/dilatativna kardiomiopatija	8/4	9/3
NYHA II/III	5/7	4/8
Iztisni delež levega prekata (%)	$27 \pm 5,8$	$26,9 \pm 7,7^{np}$
Zdravljenje		
Zaviralci angiotenzinske konvertaze	12	11
Digitális	8	6
Diuretiki	8	7
Zaviralci adrenergičnih receptorjev β	3	4
Nitrati z dolgotrajnim učinkom	7	5
Spironolakton	2	3

Vrednosti za starost in iztisni delež so podane kot srednja vrednost $\pm$ standardni odklon, ostale vrednosti so podane s številom bolnikov.

^{np} Statistično nepomembna razlika med skupino, ki je trenirala, in kontrolno skupino.

NYHA – razred funkcijske prizadetosti po Newyorškem združenju za srce.

Tabela 2. Sistolični in diastolični krvni tlak, srčni utrip v mirovanju ter indeks telesne mase v skupini preiskovancev, ki so trenirali (T), in kontrolni skupini (K) pred obdobjem telesne vadbe in po njem.

Klinični parameter		pred	po	p
Sistolični krvni tlak (mmHg)	T	121 ± 6	122 ± 5	np
	K	124 ± 9	124 ± 8	np
Diastolični krvni tlak (mmHg)	T	76 ± 5	76 ± 5	np
	K	76 ± 6	75 ± 8	np
Srčni utrip v mirovanju (min ⁻¹)	T	82 ± 7	81 ± 7	np
	K	81 ± 7	78 ± 7	np
Indeks telesne mase (kg/m ²)	T	31,1 ± 4,1	30,2 ± 3,0	np
	K	32,1 ± 3,4	29,8 ± 4,0	np

Vrednosti so podane kot srednja vrednost ± standardni odklon.

np – statistično nepomembna razlika.

Tabela 3. Ravni krvnih maščob pri skupini preiskovancev, ki so trenirali (T), in kontrolni skupini (K) pred obdobjem telesnega treninga in po njem.

Krvna maščobe		pred	po	p
Celokupni holesterol (mmol/l)	K	6,0 ± 0,9	5,6 ± 1,4	np
	T	5,6 ± 1,3	5,2 ± 1,1	np
HDL (mmol/l)	K	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	np
	T	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,3	np
LDL (mmol/l)	K	3,6 ± 0,8	3,2 ± 0,8	np
	T	3,4 ± 0,9	3,1 ± 0,7	np
Triacilgliceroli (mmol/l)	K	2,1 (0,8–7,2)	2,6 (0,7–6,8)	np
	T	2,4 (1,1–8,3)	1,6 (0,8–5,3)	np

Koncentracije triacilglicerolov so podane z mediano in razponom med 1. in 3. kvartilom, ostale spremenljivke pa s srednjo vrednostjo ± standardni odklon.

np – statistično nepomembno.

HDL – lipoproteini z veliko gostoto, LDL – lipoproteini z majhno gostoto.

Tabela 4. Ultrazvočno izmerjene značilnosti brahialne arterije v skupini preiskovancev, ki so trenirali (T), in v kontrolni skupini (K) pred obdobjem telesne vadbe in po njem.

Parameter		pred	po	p
Premer v mirovanju (mm)	T	4,1 ± 0,6	4,3 ± 0,5	ns
	K	4,4 ± 0,8	4,5 ± 0,6	ns
Pretok v mirovanju (ml/min)	T	75,8 ± 49,0	96,7 ± 57,0	ns
	K	112,7 ± 53,3	112,9 ± 51,4	ns
Od pretoka odvisna dilatacija (%)	T	4,8 ± 2,1	7,7 ± 2,3	<0,05
	K	5,0 ± 2,7	5,2 ± 2,3	ns
Od GTN odvisna dilatacija (%)	T	13,5 ± 3,3	13,9 ± 2,1	ns
	K	12,8 ± 6,1	13,0 ± 7,1	ns
Povečanje pretoka med hiperemijo (%)	T	270,3 ± 112,1	296,7 ± 121,1	ns
	K	210,7 ± 100,52	93,8 ± 109,7	ns

Vrednosti so podane kot srednja vrednost ± standardni odklon.

np – statistično nepomembna razlika.

GNT – glicenil trinitrat.

Tabela 5. Omejitvena zmogljivost in maksimalni dvojni produkt v skupini preiskovancev, ki so trenirali (T), in v kontrolni skupini (K) pred obdobjem telesne vadbe in po njem.

Parameter		pred	po	p
Omejitvena zmogljivost (MET)	T	5,12 ± 1,33	6,88 ± 1,29	<0,05
	K	4,72 ± 1,48	4,93 ± 1,94	np
Maksimalni dvojni produkt (mmHg × min ⁻¹ × 10 ³)	T	16,73 (15,9–18,53)	18,25 (16,57–21,67)	<0,05
	K	16,07 (13,97–18,47)	16,65 (14,06–18,41)	np

Vrednosti za omejitveno zmogljivost so podane kot srednja vrednost ± standardni odklon, vrednost maksimalnega dvojnega produkta pa kot mediana in razpon med 1. in 3. kvartilom.

np – statistično nepomembno.

so privedli do KPS, razredu funkcijske prizadetosti NYHA, iztisnem deležu levega prekata in zdravljenju z zdravili (tabela 1).

Med izbranimi kliničnimi značilnostmi, ki smo jih pri preiskovancih obeh skupin spremljali pred obdobjem telesne vadbe in po njem, nismo zasledili statistično pomembnih razlik (tabela 2).

Biokemične značilnosti

Ravni krvnih maščob pri preiskovancih obeh skupin pred obdobjem telesne vadbe in po njem so podane v tabeli 3.

Ultrazvočno izmerjene značilnosti brahialne arterije

Tabela 4 prikazuje značilnosti brahialne arterije, izmerjene z ultrazvokom pri obeh skupinah preiskovancev pred obdobjem telesne vadbe in po njem.

Edina hemodinamska značilnost, ki se je pomenljivo spremenila, je bila od pretoka odvisna razširitev brahialne arterije, saj se je v skupini preiskovancev, ki so trenirali, izboljšala za 37 % ($p < 0,05$), medtem ko izboljšanje v kontrolni skupini ni bilo statistično pomembno.

Obremenitveno testiranje

Rezultati obremenitvenega testiranja (omejitvena zmogljivost in maksimalni dvojni produkt) za obe skupini preiskovancev pred obdobjem telesne vadbe in po njem so podani v tabeli 5. Rezultati obremenitvenega testiranja kontrolne skupine in skupine, ki je trenirala, se med seboj niso razlikovali pomenljivo ($p > 0,05$).

Omejitvena zmogljivost se je pri bolnikih, ki so telesno vadili, zvečala za 34,4 %, prav tako pa se je zvečal tudi maksimalni dvojni produkt, in sicer za 9,1 %. Omejitvena zmogljivost in dvojni produkt se pri preiskovancih v kontrolni skupini nista pomenljivo spremenila ($p > 0,05$).

Preskus medsebojne povezanosti spremenljivk

Od endotelija odvisna vazodilatacija ni bila v pomenljivi korelaciji z vrednostmi sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, indeksom telesne mase, koncentracijami celokupnega holesterola, LDL, HDL ali triacilglicerolov; prav tako nismo zasledili korelacije med rezultati obremenitvenega testiranja in od endotelija odvisno dilatacijo. Potrdili pa smo korelacijo med dilatacijo, odvisno od endotelija, in srčnim utripom v mirovanju ($r = -0,22$; $p < 0,05$).

S spremembo od endotelija odvisne dilatacije pred treningom in po njem pri bolnikih, ki so telesno vadili, je statistično značilno korelirala le sprememba omejitvene zmogljivosti pred treningom in po njem pri istih bolnikih ($r = 0,34$; $p < 0,05$).

RAZPRAVLJANJE

Ugodni učinki telesne vadbe so pri bolnikih s KPS nedvomno dokazani, vendar so študije, ki bi raziskovale vpliv telesne dejavnosti na spremenjeno endotelijsko funkcijo pri bolnikih s KPS še vedno maloštevilne. Novejše raziskave so dokazale izboljšanje endotelijske funkcije po obdobju telesnega treninga pri zdravih preiskovancih in bolnikih s polimetabolnim sindromom, poročali pa so tudi

o spremembi endotelijske funkcije na žilju udov, ki pa so bili aktivno vključeni v vadbo, zato so avtorji predpostavljali, da so učinki telesne vadbe na endotelij lokalni. (45). Naša raziskava je prva dokazala, da relativno kratkotrajni (8-tedenski) sklop telesne aerobne vadbe, pri katerem so neposredno obremenjene predvsem mišice spodnjih udov, izboljša endotelijsko funkcijo na žilju nadlakti pri bolnikih s KPS.

V našo raziskavo smo zajeli 24 bolnikov s KPS, kar je primerljivo s številom preiskovancev, ki so bili vključeni v študije, ki so preučevale vpliv telesne dejavnosti na endotelijsko funkcijo. Vse sorodne raziskave se soočajo z relativno majhnim številom preiskovancev, ki utegne najbolj resna pomanjkljivost tovrstnih študij, tudi naše, je pa neizogibna posledica ostrih vključitvenih meril, ki jih privzemamo pri načrtovanju rehabilitacijskega programa. Zlasti je omejujoča zahteva, da v raziskavo ne moremo vključiti preiskovancev z atrijsko fibrilacijo, saj se le-ta pojavlja pri 10–30 % bolnikov s KPS (46); posledično je tudi delež kandidatov, ki lahko sodelujejo v raziskavi, majhen.

Klinične značilnosti preiskovancev v kontrolni skupini in skupini, ki je trenirala, se niso pomembno razlikovale, zato lahko sklepamo, da niso pomembno vplivale na izid raziskave.

Vsi preiskovanci, razen enega bolnika v kontrolni skupini, so prejeli zaviralce ACE, ki sami dokazano izboljšajo delovanje endotelija (47). Zaviranje ACE povzroči upad koncentracije angiotenzina II, katerega ravni so zaradi živčno-hormonskih sprememb pri nezdravljenem bolniku s KPS sicer zvišane. Angiotenzin II z delovanjem na NADPH-oksidazo v gladkomišičnih celicah žil spodbuja nastajanje prostih kisikovih radikalov (48) in s tem inaktivacijo NO, hkrati pa prevzdražena ACE zaradi svoje kininazne aktivnosti pospešeno razkrajja vazodilatator bradikinin, ki spodbuja sproščanje NO in prostaciklinov iz endotelija (49). Bolniki, ki jih zdravimo z zaviralci ACE, imajo torej že zaradi samega zdravljenja izboljšano endotelijsko funkcijo; posledično smo pričakovali, da bo sprememba v vazodilataciji, odvisni od endotelija, po obdobju telesne vadbe pri bolnikih, ki so trenirali, manjša, kot smo jo izmerili. Telesna dejavnost najverjetneje izboljša delovanje

endotelija z delovanjem na sistem, ki je malo odvisen ali popolnoma neodvisen od delovanja ACE, zato domnevamo, da so učinki zaviralcev ACE in telesne vadbe aditivni.

Ravni krvnih maščob ter vrednosti diastoličnega in sistoličnega tlaka se po daljšem obdobju redne telesne vadbe spremenijo (1), vendar pri naši raziskavi tovrstnih sprememb nismo zasledili, saj je bilo obdobje treniranja prekratko. Povečan krvni tlak in zvišane ravni krvnih maščob so pomembni dejavniki tveganja za razvoj ateroskleroze, ki se izraža z endotelijsko disfunkcijo še preden na žilju lahko zaznamo aterosklerotične spremembe same (37, 51). Ker se v naši raziskavi vrednosti krvnega tlaka in ravni krvnih maščob pri nobeni skupini niso pomenljivo spremenile, izboljšanja endotelijske funkcije ne moremo razložiti s spremembami dejavnikov, ki vplivajo na razvoj ateroskleroze.

Od endotelija odvisna vazodilatacija vseh preiskovancev pred obdobjem telesnega treninga je bila negativno povezana s srčnim utripom v mirovanju ($r = -0,22$, $p < 0,05$). Četudi so bili nekateri naši preiskovanci zdravljeni z zdravili, ki pomembno vplivajo na srčni utrip, bi negativna korelacija med srčnim utripom in od endotelija odvisno vazodilatacijo utegnili podpreti mnenje, da je kronično zvečanje srčnega utripa, kot ga zasledimo pri bolnikih s KPS zaradi prevzdraženosti simpatičnega živčevja, povezano z okvarami endotelija, ki ga pripisujejo okrepitvi pulzne narave krvnega tlaka (52).

Od endotelija neodvisna vazodilatacija, ki smo jo merili s spremembami brahialne arterije po zaužitju gliceril trinitrata, se po obdobju telesnega treninga pri naših preiskovancih ni pomembno spremenila ($p > 0,05$), kar je v skladu z večino sorodnih študij, ki so preučevale učinek telesnega treninga na endotelijsko funkcijo (23–29).

Od endotelija odvisna vazodilatacija pa se je pri bolnikih s KPS, ki so bili vključeni v program telesne vadbe, izboljšala. Pojav lahko delno pojasnimo z izsledki eksperimentalnih študij na celičnih kulturah, ki so pokazali, da se izražanje gena za NO-sintazo poveča pod vplivom strižnih sil (53). Dokazano je bilo tudi, da dolgotrajno zvečanje krvnega pretoka poveča sproščanje NO iz endotelijskih celic (54). Strižne sile okrepijo

vdor kalcijevih ionov v znotrajcelični prostor in vplivajo na promotorske regije mRNA za NO-sintazo ter povečajo izražanje gena za NO-sintazo, hkrati bi strižne sile utegnile okrepiti občutljivost reoreceptorjev in prvin znotrajcelične obveščevalne poti, ki vodijo do sproščanja NO (55). Prav tako so poskusi na živalskem modelu potrdili, da 10-dnevni trening poveča žilno sproščanje NO in izražanje gena za NO-sintazo (56).

Predklinične raziskave torej pojasnjujejo, kako ponavljajoče se spremembe v krvnem pretoku, zlasti povečanje strižnih sil, ki je značilno za telesno aktivnost, pozitivno uravnavajo gen za NO-sintazo, zaradi česar se proizvodnja in sproščanje NO okrepi in endotelijska funkcija se izboljša.

Izledki naše raziskave pa ne izključujejo možnosti, da utegnejo izboljšanje od endotelija odvisne vazodilatacije povzročati poleg sprememb v sintezi in sproščanju NO tudi drugi mehanizmi.

Nekateri avtorji poudarjajo vlogo prostaglandinov, ki se iz endotelija mikroožila v skeletni mišičnini ravno tako sproščajo zaradi delovanja strižnih sil in zvečanega pretoka na endotelij ter prožijo vazodilatacijo (57).

Intenzivna telesna vadba bi utegnila tudi zmanjšati vpliv prostih radikalov na endotelij žilne stene. Pri KPS se oksidacijsko-redukcijski procesi izravnesejo v proizvodnjo prostih kisikovih radikalov, kar je bilo dokazano z zvečanjem deleža oksidiranih krvnih maščob pri bolnikih s KPS (58). Prosti kisikovi radikali reagirajo z NO in tvorijo manj ali celo neaktivne presnovke (npr. peroksinitrit – OONO^-) (59) ter s tem prizadenejo endotelijsko funkcijo, medtem ko telesna vadba inducira sintezo baker/cinkove superoksidne dizmutaze (60), ki lovi proste kisikove radikale. Bilo je tudi potrjeno, da se med intenzivnim telesnim naporom količina prostih radikalov skokovito poveča (61), kar bi utegnulo povzročiti prehodno iztrošenje NO med naporom in kompenzatorno zvečati njegovo sintezo. Pri naših preiskovancih nismo merili aktivnosti prostih radikalov (npr. z deležem oksidiranih krvnih maščob v krvi), zato ne moremo potrditi, kolikšno vlogo imajo spremembe v aktivnosti prostih pri izboljšanju endotelijske disfunkcije pri bolnikih

s KPS, ki so trenirali, bi pa to vprašanje v nadaljnjih raziskavah s spremljanjem deleža oksidiranih krvnih maščob pred telesno vadbo in po njej lahko primerneje osvetlili.

Telesna vadba z ublažitvijo vzdraženosti simpatičnega živčevja zmanjša katabolično stanje presnove organizma. Prav zaradi okrepjenega katabolizma zasledimo pri bolnikih s KPS povečano sproščanje molekularnih posrednikov vnetja, zlasti dejavnika tumorske nekroze α (TNF α) (62), ki prizadene endotelijsko funkcijo tako, da sicer poveča izražanje inducibilne NO-sintaze in s tem proizvodnjo NO, hkrati pa povzroča nastajanje prostih kisikovih radikalov, kar celokupno zmanjša učinke NO na ožilje (62). Zmanjšanje kataboličnega stanja v organizmu in s tem znižanje ravni TNF α bi zato utegnulo prispevati k izboljšanju endotelijske funkcije. Žal ostajajo tovrstne interpretacije na ravni hipotez, bi jih pa bilo smotrno preveriti s študijo, ki bi pri bolnikih s KPS merila ravni TNF α pred treningom in po njem ter jih vzporedila z izboljšanjem endotelijske funkcije.

Izboljšan vazodilatacijski odgovor žile na povečan pretok bi utegnili razložiti tudi z zmanjšanjem koncentracije vazokonstriktorskih snovi v krvi po obdobju treninga, vendar raziskava, v kateri so spremljali učinke telesne vadbe na koncentracije velikega endotelina 1 (prekursor endotelina 1, katerega ravni so pomembno zvišane pri bolnikih s KPS) pri bolnikih s polimetaboličnim sindromom, ni uspela potrditi, da bi se raven velikega endotelina 1 po telesni vadbi znižala (26). Študije, ki bi te spremembe spremljala pri bolnikih s KPS, nismo zasledili, zato menimo, da bi bilo treba z našimi nadaljnjimi raziskavami te značilnosti pri bolnikih s KPS, ki se vključijo v program telesne vadbe, natančneje opredeliti.

V naši raziskavi so bolniki telesno neposredno razgibavali predvsem spodnje ude, medtem ko smo pomenljive spremembe izmerili na ožilju nadlakti. Predpostavljamo, da se endotelijska funkcija izboljša zaradi sistemskih učinkov telesne vadbe. To podpirajo tudi izsledki, da trening na sobnem kolesu zveča viskoznost krvi in njen pretok v podlakti takoj po 4-tedenskem sklopu telesne vadbe (24), prav tako pa bi utegnili biti zvečan srčni utrip in pulzni krvni tlak, ki ju

zabeležimo ob telesnem naporu, soudeležena pri sistemskem zvečanju strižnih sil (64).

Rezultatom naše raziskave delno nasprotujejo izsledki Greena in sodelavcev, ki so izboljšanje endotelijske funkcije pri mladih moških po 4-tedenskem treningu potrdili izključno v udu, ki je bil udejanjen v telesni vadbi (22). Razlike med njihovimi in našimi izsledki bi utegnili razložiti z razliko v protokolu telesne vadbe, ki je v našem primeru potekala 8 tednov. Domnevamo lahko, da se prilagoditve po štirih tednih še ne izrazijo popolnoma in da so lokalni dejavniki v tem obdobju tisti, ki največ prispevajo k izboljšanju endotelijske dejavnosti v začetnem obdobju telesne vadbe. To potrjujejo tudi raziskave Kingwella in sodelavcev, ki so dokazali, da 4-tedenska zmerna telesna vadba, ki so jo bolniki s KPS izvajali na sobnem kolesu, sicer zveča bazalno sproščanje NO v žilju zgornjega uda, niso pa uspeli potrditi sprememb pretoka v brahialni arteriji po vazodilataciji z acetilholinom, kar so avtorji uporabili za določanje od endotelija odvisne vazodilatacije (24). Predvidevamo lahko, da je po 4-tedenskem treningu raven NO še nezadostna za statistično pomembne spremembe v vazodilataciji, odvisni od endotelija.

Obremenitvena zmogljivost in maksimalni dvojni produkt sta se pri preiskovancih, ki so trenirali, pomembno zvečala ($p < 0,05$). Največja obremenitvena zmogljivost je določena z maksimalno porabo kisika v organizmu, ki je posledica minutnega volumna srca in arterio-venske razlike za kisik. Spremembe minutnega volumna srca pri bolnikih s KPS po telesnem treningu niso tako izrazite kot pri zdravih osebah (19), medtem ko so spremembe, ki povzročijo večji prevzem kisika v tkivih (povečana aerobna presnova v mišičju ter preusmeritev pretoka iz splanhičnega žilja v ožilje aktivnih mišic) izrazitejše. Zvečano maksimalno obremenitveno zmogljivost bi lahko iz naših izsledkov razložili z izboljšano endotelijsko funkcijo, ki prispeva k preusmeritvi pretoka v dejavno mišičje.

Podatki iz strokovne literature vzporejajo izboljšanje od endotelija odvisne vazodilatacije v perifernem žilju s podobnim izboljšanjem endotelijske funkcije na venčnih žilah (65), zato smo pričakovali, da se bo sposobnost venčnega žilja povečati prekrvljenost srčne

mišice zvečala in bomo posledično po obdobju telesne vadbe zasledili zvečanje maksimalnega dvojnega produkta pri bolnikih, ki so trenirali. Naši rezultati so to potrdili, saj se je maksimalni dvojni produkt pomenljivo povečal pri preiskovancih, ki so trenirali. Nismo pa dobili statistično pomembne povezanosti med spremembo dvojnega produkta in spremembo od endotelija odvisne vazodilatacije; vzrok temu bi utegnili biti, da spremembe v endoteliju venčnih žil še niso dovolj poudarjene, da bi dosegli zanesljivo stopnjo korelacije, lahko pa zaradi majhnosti vzroca in razpršenosti rezultatov okoli mediane vrednosti statistična analiza povezanosti spremenljivk ni uspela potrditi.

Do danes še ni bila opravljena prospektivna študija, ki bi potrdila, da je endotelijska disfunkcija napovedni dejavnik za poslabšanje KPS. Je pa prizadetost endotelija eden ključnih dejavnikov, ki privede do periferne vazokonstrikcije in zmanjšane prekrvljenosti obrobnihtkiv, kar se izraža z omejeno telesno zmogljivostjo bolnikov s KPS. Zmanjšana zmogljivost je pri bolnikih s KPS eden ključnih simptomov in najpomembnejši prognostični dejavnik (66). Na osnovi tega spoznanja lahko povzamemo, da bi telesna dejavnost utegnila z izboljšanjem endotelijske funkcije zvečati telesno zmogljivost KPS ter tako izboljšati preživetje bolnikov s KPS in kakovost njihovega življenja.

ZAKLJUČKI

Izsledki naše raziskave so potrdili domnevo, da 8-tedenski sklop nadzorovane telesne vadbe, ki obremeni predvsem spodnja uda, izboljša od endotelija odvisno vazodilatacijo brahialne arterije pri bolnikih s KPS.

Spremembe od endotelija odvisne vazodilatacije so bile povezane z izboljšanjem obremenitvene zmogljivosti, zato sklepamo, da sta izboljšanje endotelijske funkcije in posledično zvečanje prekrvljenosti obrobnihtkiv tehtno prispevala k zvečani zmogljivosti bolnikov s KPS.

Ker so bili med vadbo obremenjeni predvsem spodnji udi, medtem ko smo izboljšanje endotelijske funkcije določili na žilju nadlakti, predpostavljamo, da so temu botrovali sistemski in ne zgolj lokalni učinki telesne vadbe na ožilje.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojima mentoricama, prof. dr. Ireni Keber, dr. med., in mag. Barbari Gužič Salobir, dr. med., ki sta me s svojo domiselnim umom, bogatimi izkušnjami, tehtnimi pripombami in znanstvenim pristopom spodbujali h kritičnemu razmišljanju in raziskovalni ustvarjalnosti.

Iskreno se zahvaljujem mag. Miranu Šebeštjenu, dr. med., za vse nasvete, pomoč in oporo pri udejanjanju zapletenih zamisli

v raziskovalno prakso, predvsem pa, ker me je okužil s svojim delovnim elanom in motiviranostjo do znanstvenega raziskovanja ter mi s toplim odnosom do bolnikov in kolegov pokazal, kako združiti natančnost raziskovanja in človeškost medicine.

Vsem mojim, ki so mi potrpežljivo stali ob strani, ko sem delo oblikoval.

Predvsem se zahvaljujem vsem bolnikom, ki so bili pripravljeni sodelovati v raziskavi in s tem omogočili, da je delo nastalo.

LITERATURA

1. Calucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 394–421.
2. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of the contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 1852–3.
3. Massie BM, Shah NB. The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 221–6.
4. Ho KK, Pinsky JL, Kennel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 Suppl A: 6A–13A.
5. Floras J. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 Suppl A: 72A–84A.
6. Schrier R, Abraham W. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577–85.
7. Shepard RJ, Kavanagh T, Martens DJ. On the prediction of physiological and psychological responses to aerobic training in patients with stable congestive heart failure. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1998; 18: 45–51.
8. Clark A, Poole Wilson P, Coats A. Exercise limitation in chronic heart failure: Central role of periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1092–102.
9. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33–9.
10. Wilson J, Mancini DM. Factors contributing to exercise limitation of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 Suppl A: 93A–8A.
11. Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1751–9.
12. Sullivan M, Green H, Cobb F. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990; 81: 518–23.
13. Zelis R, Flaim SF. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; 24: 437–59.
14. Wilson J, Ferraro N, Wiener D. Effect of the sympathetic nervous system on limb circulation and metabolism during exercise in patients with heart failure. *Circulation* 1985; 72: 72–81.
15. Cowley AJ, Stainer K, Rowley JM, Hampton JR. Abnormalities of the peripheral circulation and respiratory function in patients with severe heart failure. *Br Heart J* 1986; 55: 75–80.
16. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries *in vivo*. *Circulation* 1995; 91: 1314–9.
17. Rubany GM, Romero C, Vanhouette PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: 1115–9.
18. Drexler H, Hornig B. *Endothelial dysfunction in human disease*. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 51–60.
19. Wielenga R, Coats A, Moser W, Huisveld I. The role of exercise training in chronic heart failure. *Heart* 1997; 78: 431–6.
20. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, McCanna A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 2119–31.
21. Magnusson G, Gordon A, Kaijser J, Sylven C, Isberg B, Karpakka J, et al. High intensity knee extensor training in patients with chronic heart failure. Major skeletal muscle improvement. *Circulation* 1996; 17: 1048–55.
22. Green DJ, Cable NT, Fox C, Rankin JM, Taylor RR. Modification of forearm resistance vessel by exercise training in young men. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1829–33.

23. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, et al. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1379–85.
24. Kingwell BA, Sjerrard B, Jennings GL, Dart A. Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm. *Am J Physiol* 1997; 41: H070–7.
25. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium derived nitric oxide. *Circulation* 1999; 100: 1194–202.
26. Lavrenčič A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the poly-metabolic syndrome. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2000; 20: 551–5.
27. Hornig B, Maaier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210–4.
28. Katz SD, Yuen J, Bijou R, Lejemtel TH. Training improves endothelium-dependent vasodilation in resistance vessels of patient with heart failure. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1488–92.
29. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamman C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2709–15.
30. Wiczorek KM, Brewer AS, Myatt L. Shear stress may stimulate release and action of nitric oxide in the human fetal-placental vasculature. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 30: 708–13.
31. Hutcheson IR, Griffith TM. Release of endothelium-derived relaxing factor is modulated both by frequency and amplitude of pulsatile flow. *Am J Physiol* 1991; 261: H257–62.
32. Miller VM, Aarhus LL, Vanhouette PM. Modulation of endothelium-dependent responses by chronic alterations of blood flow. *Am J Physiol* 1986; 251: H520–7.
33. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock L. *Exercise standards. A statement for health-care professionals from the American Heart Association.* *Circulation* 1995; 91: 580–615.
34. Ellestad MH, Start Selvester R, Mishkin F, James FW, Mazumi K. *Stress testing: Principles and practice.* 4th ed. Philadelphia: Davis Co; 1996. p. 169–98.
35. Chaitman B. Exercise testing. In: Braunwald E, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 153–76.
36. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 449–502.
37. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction of children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
38. Fitzgerald GA, Brash AR, Fardeau P, Oates JR. Estimated rate of prostacyclin secretion into circulation of normal man. *J Clin Invest* 1981; 68: 1272–5.
39. Miller VM, Vanhouette PM. Enhanced release of endothelium-derived relaxing factor by chronic releases in blood flow. *Am J Physiol* 1988; 255: 446–58.
40. Celermajer DS. Endothelial dysfunction. Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325–33.
41. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent stimuli. *Heart* 1997; 78: 22–7.
42. Coretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268: H1397–404.
43. Etsuda H, Takase B, Uehata A, Kusano H, Hamabe A, Kuhara R, et al. Monitoring attenuation of endothelium dependent, flow mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events? *Clin Cardiol* 1999; 22: 417–21.
44. Koh KK, Cardillo C, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Wacławski M, et al. Vascular effects of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Circulation* 1999; 99: 345–60.
45. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 706–13.
46. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauf HR, et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 28: 1458–63.
47. Hornig B, Arakawa N, Drexler H. Effects of ACE inhibition on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl G: G48–53.
48. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141–8.
49. O'Kane KPJ, Webb DJ, Collier JG, Vallance PJT. Local L-N-monomethyl-arginine attenuates the vasodilator action of bradykinin in human forearm. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 311–5.
50. Dennis C. Rehabilitation of patients with coronary artery disease. In: Braunwald E. *Heart diseases: a textbook of cardiovascular medicine.* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 1392–402.

51. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1468-74.
52. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertension* 1997; 15: 3-17.
53. Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M, et al. Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1992; 90: 2092-6.
54. Miller VM, Aarhus LL, Vanhouette PM. Modulation of endothelium-dependent responses by chronic alterations of blood flow. *Am J Physiol* 1986; 251: H520-7.
55. Falcone JC, Kuo L, Meininger GA. Endothelium cell calcium increases during flow-induced dilatation in isolated arterioles. *Am J Physiol* 1993; 264: H653-9.
56. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349-53.
57. Koller A, Huang A, Sun D, Kaley G. Exercise training augments flow-dependent dilatation in rat skeletal muscle arterioles: role of endothelial nitric oxide and prostaglandins. *Circ Res* 1996; 76: 544-50.
58. Belch JJJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radical and congestive heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 245-8.
59. Miles AM, Bohle DS, Glassbrenner PA, Hansert B, Wink DA, Grisham MB. Modulation of superoxide-dependent oxidation and hydroxylation reactions by nitric oxide. *J Biol Chem* 1996; 271: 40-7.
60. Inoue N, Ramasamy S, Fukai T, Nerem RM, Harrison DG. Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circ Res* 1996; 79: 32-7.
61. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 283-92.
62. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated levels of tumor necrosis factor in severe heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
63. Drexler H. Changes in the peripheral circulation in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 268-73.
64. Huonker M, Halle M, Keul J. Structural and functional adaptations of the cardiovascular system by training. *Int J Sports Med* 1996; 17 Suppl 3: S164-72.
65. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Gant P, Creager MA, Yeung AC, Selwyn AP. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-41.
66. Szlachet J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1037-42.