

# Plućna hipertenzija i kardiopulmonalna rehabilitacija

---

Čepo, Jelena Tereza

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:639452>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-09**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ  
FIZIOTERAPIJA

Jelena Tereza Čepo

PLUĆNA HIPERTENZIJA I KARDIOPULMONALNA REHABILITACIJA:  
pregledni rad

Završni/Diplomski

Rijeka, 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF  
PHYSIOTHERAPY

Jelena Tereza Čepo

PULMONALY HYPERTENSION AND CARDIOPULMONARY  
REHABILITATION: review

Final/ Master thesis

Rijeka, 2024.

Mentor rada: prof .dr. sc Ines Mrakovčić-Šutić dr.med.

Komentor rada: Ivana Šutić dr.med.

Završni/diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ na Fakultetu  
zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Andrica Lekić
2. Izv.prof.dr.sc. Bojan Miletić
3. Prof. dr. sc. Ines Mrakovčić-Šutić

## SADRŽAJ

SAŽETAK .....	8
UVOD.....	1
CILJEVI I HIPOTEZE .....	6
METODE.....	7
RAZRADA TEME.....	12
ZAKLJUČAK .....	29
LITERATURA.....	31
PRIVITAK.....	36
ŽIVOTOPIS.....	37

## POPIS KRATICA

6MWD	Six minute walk distance
BDI	Beck Depression Inventory
BPA	Baloon pulmonary artery angioplasty
C	Control group
CHD	Congenital heart disease
CI	Cardiac Indeks (L/min/m <sup>2</sup> )
CPET	Cardiopulmonary exercise training
CR	Case report
CS	Case series
CTEPH	Cronical tromboembolic pulmonary hypertension
CW Doppler	Continuous Wave Doppler
DLA	Daily life activity
EF	Ejection fraction
ESC/ERS	European Society of Cardiology/European Respiratory Society
FC WHO	Funkcional clasification World Health Organization
FEV1	Pulmonary function forced expiratory volume
FSS	Fatigue Severity Scale
FVC	Forced vital capacity
HF	Heart failure
HR	Heart rate
HRQoL	Health-related quality of life
QoL SF36	Quality of life Short Form 36
GRADE	Gradings of Recommendations, Assessment, Development and valuation
I	Intervention group
IMT	Inspiratory Muscle Training
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest Pittsburgh
MCS	Mental Component Score
MESH	Medical Subject Heading
MLHF	Minnesota Living with Heart Failure
mPAP	mean Pulmonary Arterial Pressure

NHP	Nottingham Health Profile
NT-proBNP	N-terminal-pro brain natriuretic peptide
WHO FC	World Health Organization Funkcional class
PAH	Pulmonary Arterial Hypertension
SPAP	Systolic pulmonary arterial pressure
STAI	State-trait anxiety inventory
PH	Pulmonary hypertension
PCHT	Prospective cohort trial
PCS	Physical Component Score
PEA	Pulmonary endarterectomy
PETCO <sub>2</sub>	Endtidal
PFT	Pulmonary Function Test
PICO	Population, Intervention, Comparasion, Outcome
Pimax	Maximal Inspiratory Pressure
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Indeks
pVO <sub>2</sub>	maximal oxygen uptake
RA	Rheumatoid arthritis
RCT	Randomized controled trial
RCHT	Retrospective cohort trial
RHF	Right heart failure
RP	repetition
RV	Right ventricle
RVSP	Right ventricular systolic pressure
STS	Sit to stand test
SPHERe	Supervised PulmonaryHypertension Excercise Rehabilitation
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TTE	Transthoracic Echocardiogram
TUG	Timed up to go test
VCO <sub>2</sub>	Carbon dioxide output
Vd/Vt	Tidal volume ratio
VE	Minute ventilation
VE/VCO <sub>2</sub>	Ventilatory efficiency
VO <sub>2</sub> AT	Oxygen uptake anaerobic threshold

Vs

Versus

Wpeak

Peak work load (W)



## SAŽETAK

**Uvod:** Pacijenti s plućnom hipertenzijom imaju smanjen funkcionalni kapacitet i kvalitetu života. Rezultati istraživanja u zadnjem desetljeću iskazala su benefit nadzirane i monitorirane kardiopulmonalne rehabilitacije. Mnoga istraživanja objavila su da je kardiopulmonalna rehabilitacija siguran postupak koja povećava funkcionalni kapacitet pacijentima i kvalitetu života.

**Metode:** Pregledni rad proveden je pretragom biomedicinske baze Medline (PubMed, PubMed Central), multidisciplinarnе baze Scopus, Cochrane Database i Hrčak. Pretraživana je literatura od 2014. godine na dalje. Zadnji datum pretrage bio je 27.07.2024. 11 istraživanja uključeno je u pregledni rad. Podaci primarnih i sekundarnih ishoda izvučeni su iz 8 randomizirana kontrolirana istraživanja. Primarni ishodi su šest minutni test hoda, maksimalna snaga inspiratorne muskulature i kvaliteta života. Sekundarni ishodi su nalaz transezofagijskog ultrazvuka i biomarker srčanog popuštanja. Ukupan broj sudionika je 294, 153 pacijenata koji su provodili kardiopulmonalnu rehabilitaciju spram 141 pacijenata kontrolne grupe. Srednja dobna vrijednost je bila od 37 do 57 godina, većina sudionika je ženskog roda, plućne arterijske hipertenzije. Program kardiopulmonalne rehabilitacije je provedena u bolničkim i van bolničkim uvjetima, kontrolna skupina nije provodila vježbe. Najčešće je uključivala aerobne vježbe, vježbe snage i inspiratorno mišićni trening. Duljina trajanja programa bila je od 6 tjedana do 6 mjeseci.

**Rezultati:** Primarni ishodi: 6MWD mean promjena interventne grupe (n = 118) bila je +35 m, (24 - 49 m) vs. mean promjena kontrolne grupe (n = 106) - 21 m (- 23 - 15 m) 6 istraživanja, 224 sudionika; niske razine dokaza. Mean promjena Pimax u interventnoj grupi (n = 48) bila je +26,31 cmH<sub>2</sub>O (17,8 - 35cmH<sub>2</sub>O), mean promjena u kontrolnoj grupi (n = 43) bila je +4 cmH<sub>2</sub>O (3 - 5,41 cmH<sub>2</sub>O), 3 istraživanja, 91 sudionika; niske razine dokaza. HRQoL: QoL SF-36 mentalna komponenta (MCS), mean promjena interventne grupe (n = 89) bila je 4 bodova (3 - 5) vs. mean promjena u kontrolnoj grupi (n=79) bila je - 3,1 bodova. QoL SF-36 fizička komponenta (PCS), interventna grupa (n = 89) imala je povećanje za 6,85 bodova (4 - 9,7) vs. mean promjena u kontrolnoj grupi (n = 79) bila je 0,5 - 2 bodova, 4 istraživanja, 168 sudionika; razina dokaza umjerene izvjesnosti. NHP Mean promjena u interventnoj grupi (n = 14) bila je - 2,63 bodova vs. kontrolne (n = 15) mean promjena bila je 0,69 bodova, 1 istraživanje, 29 sudionika; umjerena razina dokaza. IPAQ Mean promjena interventne grupe (n

= 15) bila je 157 bodova vs. kontrolne grupe (n = 12), - 22,75 bodova i MLHFQ mean promjena interventnoj grupi bila je - 0,87 bodova vs. mean promjena u kontrolnoj grupi bila je - 2,91 bodova, 1 istraživanje, 27 sudionika; umjerena razina dokaza. Sekundarni ishodi: ultrazvuk srca (TTE) mean promjena RVSP interventne grupe (n=35) bila je 2,9 mmHg (- 12,05 – 17,92 mmHg) vs. kontrolne grupe (n = 35), - 5,7 mmHg, 3 istraživanja, 70 sudionika; niska razina dokaza. Mean promjena SPAP u interventnoj grupi (n=12) bila je – 4mmHg vs. kontrolne (n=12) bila je – 11mmHg i mean promjena LVEF(%), RVEF (%), LVEDD (mm), LVESD (mm) obiju skupina bile su bez značajne promjene, 1 istraživanje, 24 sudionika; niska razina dokaza. Mean promjena interventne grupe (n = 20), EF bila je + 17,74 (%), 1 istraživanje, 20 sudionika; niska razina dokaza. Mean promjena NT proBNP interventne grupe (n = 65) bila je - 38 pg/mL vs. mean promjena kontrolne (n = 57), + 104,5 pg/mL, 2 istraživanja, 122 sudionika; niska razina dokaza.

**Zaključak:** Kod pacijenata s plućnom hipertenzijom, nadzirana kardiopulmonalna rehabilitacija mogle bi povećati kapacitet vježbanja, snagu inspiratorne muskulature i poboljšati mentalnu i fizičku komponentu kvalitete života. Kardiopulmonalne vježbe na biciklu/traci mogle bi smanjiti vrijednosti RVSP (mmHg) kod pacijenata s plućnom hipertenzijom i povećati EF (%) s kroničnim zatajenjem srca. Kardiopulmonalne vježbe mogla bi smanjiti rezultat biomarkera srčanog popuštanja. Sigurnost dokaza je smanjena zbog nedosljednosti u podacima i pristranosti izvedbe. Potrebna su daljnja istraživanja koja bi zahvatila sve klasifikacije plućne hipertenzije, uzrokovane bolestima lijeve strane srca, bolesti pluća odnosno hipoksije i plućnu hipertenziju s više ozbiljnih oboljenja.

**Ključne riječi:** kardiopulmonalna rehabilitacija, kvaliteta života, plućna hipertenzija

## SUMMARY

**Introduction:** Patients with pulmonary hypertension have reduced functional capacity and quality of life. Research results in the last decades have shown the benefits of supervised and monitored cardiopulmonary rehabilitation. Many studies have reported that a cardiopulmonary rehabilitation is a safe procedure that increases patient functional capacity and quality of life.

**Methods:** The review was conducted by searching the biomedical database Medline (Pubmed, Pubmed Central), the multidisciplinary database Scopus, the Cochrane Database and Hrčak. 11 studies were included in the review. Data on primary and secondary outcomes were extracted from 8 randomised controlled trials. Primary outcomes were six minute walk test, maximal inspiratory power and quality of life. Secondary outcomes were transthoracic echocardiogram and N-terminal-pro brain natriuretic peptide. The total number of participants were 294, 153 patients who performed cardiopulmonary rehabilitation to 141 patients of control group. The mean age was from 37 to 57 years, most of participants were female, pulmonary arterial hypertension. The cardiopulmonary rehabilitation program was carried in-hospital and out hospital conditions, the control group did not perform exercises. It most often included aerobic exercises, strength exercises and inspiratory muscle training. The duration of the program was from 6 weeks to 6 months.

**Results:** Primary outcomes: 6MWD mean change in the intervention group (n = 118) + 35 m, (24 – 49 m) vs. mean change of the control group (n = 106) was -21 m (- 23 – 15 m) 6 studies, 224 participants; low level of evidence. Pimax mean change in the intervention group (n = 48) was + 26,31 cmH<sub>2</sub>O (17,8 - 35cmH<sub>2</sub>O), the mean change in the control group (n = 43) was + 4cmH<sub>2</sub>O (3 - 5,41cmH<sub>2</sub>O), 3 studies, 91 participants: low level of evidence. HRQoL: QoL SF-36 mental component (MCS), mean change of intervention group (n = 89) intervention group was 4 points (3 - 5) vs. mean change in the control group was - 3,1 point. QoL SF-36 physical component (PCS), intervention group (n = 89) was 6,85 points (4 - 9,7) vs. mean change in the control group (n = 79) was 0,5 -2 points, 4 studies, 168 participants: moderate certainty level of evidence. NHP The mean change in the intervention group (n = 14) was -2,63 points vs. the

control group (n = 15), the mean change was 0,69 points, 1 study, 29 participants; moderate level of evidence. IPAQ mean change in the intervention group (n = 15) was 157 mean change in the control group (n = 12) was – 22,75 points and MLHFQ mean change in the intervention group was -0,87 points vs. mean change in the control group was -2,91 points, 1 study, 27 participants; moderate level of evidence. Secondary outcomes: heart ultrasound (TTE) mean change in RVSP intervention group (n = 35) was 2,9 mmHg (- 12,05 – 17,92 mmHg) vs. control group (n = 35), - 5,7 mmHg, 3 studies, 70 participants; low level of evidence. Mean change SPAP in the intervention group (n= 12) was – 4 mmHg vs. control (n=12) – 11 mmHg and mean change mean LVEF (%), RVEF (%), LVEDD (mm), LVESD (mm) were for both groups without significant changes, 1 trial, 24 participants; low level of evidence. Mean change of the intervention group (n = 20). EF was + 17,74 (%), 1 study, 20 participants; low level of evidence. Mean change of NT proBNP intervention group (n = 65) was -38 pg/mL vs. mean change in the control (n = 57), + 104,5 pg/mL, 2 studies, 122 participants: low level of evidence.

**Conclusion:** In patients with pulmonary hypertension supervised cardiopulmonary rehabilitation could increase exercise capacity, inspiratory muscle strength and improve mental and physical components quality of life. Cardiopulmonary exercise training bike/tread could reduce RVSP (mmHg) values in patients with pulmonary hypertension, increase EF (%) in patients with chronic heart failure. Cardiopulmonary exercise training could reduce N-terminal-pro brain natriuretic peptide. The certainty of evidence is reduced due to data inconsistencies and performance bias. Further research is needed that would cover all classifications of pulmonary hypertension, caused by diseases of the left side of heart, lung diseases or hypoxia and pulmonary hypertension with more serious diseases.

**Key words:** cardiopulmonary rehabilitation, pulmonary hypertension, quality of life.

## UVOD

Pluća su organ sa dvostrukom cirkulacijom nutritivnom i funkcionalnom. Nutritivna cirkulacija bronhijalnim arterijama provodi oksigeniranu krv u plućni parenhim i pleure. Funkcionalna cirkulacija deoksigeniranu krv iz desne klijetke provodi do pluća plućnom arterijom koja se dijeli na ogranak za desno i lijevo plućno krilo te se dalje dijele na ogranke koje prate bronhe. Završno tvore kapilarnu mrežu u zidu alveola na kojoj se vrši izmjena plinova te se oksigenirana krv vraća plućnim venama u lijevi atrij. Ukupni minutni volumen krvi koji prođe plućnim krvotokom odgovara sistemnom krvotoku. Krv u plućnim arterijama teče na mahove a tlakovi su niže vrijednosti. Sistolički tlak plućne arterije je 24,8 mmHg (3,3 kPa), a dijastolički je 8,3 mmHg (1,1 kPa) (1). Plućna hipertenzija predstavlja bolest plućne cirkulacije koja je karakterizirana povišenim srednjim arterijskim tlakom iznad 20 mmHg (2,7 kPa) u plućnoj arteriji. Plućna hipertenzija javlja se kao posljedica raznih patoloških stanja koja ne moraju uvijek biti povezana s bolestima pluća. Riječ je o teškoj kroničnoj, progresivnoj bolesti loše prognoze (2). Prevalencija plućne hipertenzije u općoj populaciji je 34 /1 000 000 stanovnika, te se može ubrojiti u rijetke bolesti. Najčešće zahvaća populaciju između 45 do 65 godina života. Žene obolijevaju češće od plućne hipertenzije. Prema težini simptoma funkcionalna klasifikacija Svjetska zdravstvena organizacija razvrstava pacijente u 5 kategorija. Klasifikacija PH iz 2008. godine koristi patofiziološke mehanizme nastanka različitih tipova bolesti, prikazano u tablici 1.

Tablica 1. Klasifikacija plućne hipertenzije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji

<p>1. Plućna arterijska hipertenzija</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopatska</li> <li>• nasljedna <ul style="list-style-type: none"> <li>– povezana s BMPR2</li> <li>– povezana s ALK1</li> <li>– nepoznata uzroka</li> </ul> </li> <li>• inducirana lijekovima ili toksinima</li> <li>• plućna hipertenzija udružena s <ul style="list-style-type: none"> <li>– bolestima vezivnih tkiva</li> <li>– HIV-infekcijom</li> <li>– portalnom hipertenzijom</li> <li>– prirođenom srčanom greškom</li> <li>– shistosomijazom</li> <li>– kroničnom hemolitičkom anemijom</li> </ul> </li> <li>• perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi</li> </ul>
<p>2. Plućna hipertenzij uzrokovana bolestima lijevog srca</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kod sistoličke disfunkcije</li> <li>• kod dijastoličke disfunkcije</li> <li>• kod bolesti srčanih zalistaka</li> </ul>
<p>3. Plućna hipertenzija zbog bolesti pluća odnosno hipoksije</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kod kronične opstruktivne plućne bolesti</li> <li>• kod intersticijske bolesti pluća</li> <li>• kod ostalih plućnih bolesti mješovitog restriktivnog i opstruktivnog karaktera</li> <li>• kod poremećaja disanja u snu</li> <li>• kod poremećaja hipoventilacije alveola</li> <li>• kod kronične izloženosti visini</li> <li>• kod razvojnih poremećaja</li> </ul>
<p>4. Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija</p>
<p>5. Plućna hipertenzija nejasna ili višefaktorskog mehanizma nastanka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kod hematološke bolesti: mijeloproliferativni poremećaji, splenektomija</li> <li>• kod sustavnih poremećaja: sarkoidoza, plućna histiocitoza Langerhansovih stanica, limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza, vaskulitis</li> <li>• kod metaboličkih poremećaja: bolest pohrane glikogena, Gaucheova bolest, hipertireoza i hipotireoza</li> <li>• ostala stanja: opstrukcija tumorom, fibrozirajući medijastinitis, kronično bubrežno zatajenje na dijalizi</li> </ul>

Izvor: Butorac A. Plućna hipertenzija [diplomski] Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu 2018. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:908053>

Patogeneza pojedinačno po kategorijama: PAH njen najvažniji mehanizam je vazokonstrikcija plućnih arterija čiji je uzrok hipoksija. Isto je i kod acidoze kao posljedica hiperkapnije. Zbog smanjenog parcijalnog tlaka kisika, mišići se oko arteriola kontrahiraju te se poveća otpor prolasku krvi. Povišena je proizvodnja vazokonstriktorskih tvari: tromboksana, endotelina i serotonina a smanjena je proizvodnja vazodilatatora: prostaciklina, dušik oksida i vazoaktivnog intestinalnog peptida. CTPEH se razvija nakon plućne embolije kao rijetka i kasna komplikacija. Radi opstrukcije krvnih žila dolazi do preraspodijele protoka u prohodne žile u kojima se poveća tlak koji oštećuje endotel krvnih žila. Zahvaćene su distalne arterije promjera 0.1-0.5 mm. Dolazi do disfunkcije endotela i fibromuskularne proliferacije. Zbog

povišenog tlaka u plućnoj cirkulaciji dolazi do dijastoličke disfunkcije desne klijetke i zatim do zatajenja desnog srca. PH zbog bolesti lijevog srca čini 75 % svih slučajeva plućne hipertenzije. Može nastati kao posljedica sistoličke, dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula, stenoze ili insuficijencije mitralnog ušća, stenoze aortnog ušća ili zbog smanjene popustljivosti atrijske. Posljednja skupina klasifikacije SZO zahtjeva multi modalni pristup za razumijevanje patogeneze. Simptomi plućne hipertenzije javljaju se u 60 % bolesnika sa zatajenjem srca sa smanjenom ejijskom frakcijom, te kod 70 % bolesnika sa zatajenjem srca s očuvanom ejijskom frakcijom. Plućna hipertenzija uzrokuje povećan plućni arterijski pulmonalni tlak i vaskularni otpor te posljedično simptome zaduhe, nepodnošenje napora, slabost, presinkope, sinkope, kao i kliničke znakove popuštanja desnog srca. Progresija dovodi do zatajenja desnog srca sa simptomima perifernog edema, distendirane vratne vene, ascites, pozitivan hepatjugularni refleks pri palpacije jetre, ponekad centralna cijanoza i batičasti prsti. Kod plućne venske hipertenzije javljaju se simptomi zatajenja lijevog srca: zaduha, zamor, oticanje nogu, ortopneja i paroksizmalna noćna zaduha. Funkcionalna klasifikacija plućne hipertenzije Svjetske zdravstvene organizacije svrstava pacijente u kategorije od I do IV prema jačini simptoma, mogućnost, tjelesne aktivnosti, zamoru, zadusi, bolovima u prsima i sinkopi, prikazano u tablici 2.

Tablica 2. Funkcionalna klasifikacija plućne hipertenzije Svjetske zdravstvene organizacije

<b>I</b>	Pacijenti s plućnom hipertenzijom ali bez simptoma. Uobičajena tjelesna aktivnost ne uzrokuje zamor, zaduhu, bolove u prsima ni sinkopu
<b>II</b>	Pacijenti kod kojih tjelesna aktivnost blago limitirana. Dobro se osjećaju u mirovanju, no pri većem naporu se javljaju simptomi.
<b>III</b>	Pacijenti s jako ograničenom tjelesnom aktivnosti. Dobro se osjećaju u mirovanju ali mali napori izazivaju simptome.
<b>IV</b>	Svi oblici tjelesne aktivnosti izazivaju simptome. Pacijenti imaju uočljive znakove zatajenja desnog srca. Zaduha i zamor mogu biti prisutni pri mirovanju. Svaki oblik fizičke aktivnosti pojačava nelagodu.

Izvor: Butorac A. Plućna hipertenzija [diplomski] Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu 2018. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:908053>

Dijagnoza PH se uglavnom postavlja u razmaku od dvije godine ili više. Pretrage koje koristimo za potvrdu dijagnoze su elektrokardiogram, rendgen srca i pluća, laboratorijske pretrage, ultrazvuk srca i kateterizacija srca. Praćenje tijeka bolesti se vrši pretragama ultrazvuk srca, laboratorijskom nalazu NT-proBNP i procjeni funkcionalnog statusa 6MWD koji je presudan za procjenu učinkovitosti terapije (3). NT proBNP luči se u stanicama srčanog mišića kod povećanog tlaka ili volumena na kraju dijastole i koristi se kao bio marker srčanog opterećenja. Serološke pretrage se vrše kod autoimunih bolesti i genetska testiranja kod nasljedne PH. Funkcionalni testovi koji se često koriste su CPET i PFT. Od ultrazvuka najčešće se koristi TTE za kvantitativna, kvalitativna i funkcionalna mjerenja, te CW Doppler koji mjeri brzine protoka krvi u različitim fazama srčane akcije te se indirektnom metodom može izračunati PASP. Ventilacijsko/perfuzijska scintigrafija se koristi za potvrdu CTEPH. Kateterizacija srca se smatra zlatnim standardom za potvrdu dijagnoze PH također se izvodi kod pacijenata 2 i 3 skupine SZO klasifikacije i kod planiranja transplantacije srca i/ili pluća. Liječenje PH moguće je prema uzroku bolesti ili simptomatsko. Koriste se vazodilatatori: antagonisti endotelinskih receptora, inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE-5), analozi prostaciklina, stimulatori sGCS (soluble guanylate cyclase) i blokatori kalcijevih kanala s neselektivnim djelovanjem. Endotel luči endotelin koji ima vazokonstriktivni učinak. Vaskularni endotel luči najviše ET-1 koji djeluje na ETA receptore. Antagonisti endotelinskih receptora su neselektivni i selektivni za ETA i ETB. To su lijekovi skupine bosentan i ambrisentan. PDE-5 enzim razlaže ciklički gvanozin monofosfat molekulu koja je relaksator glatkih mišićnih stanica. Lijekovi inhibitori PDE-5 su sildenafil i tadalafil. Prostaciklini se sintetiziraju u vaskularnom endotelu imaju jak vazodilatatorski učinak. Analozi prostaciklina su epoprostenol, iloprost, treprostinil beroprost. Liječenju CTEPH vrši se kirurški plućnom endarterektomijom (PEA). Pacijenti koji nisu kandidati za PEA može se primijeniti balon angioplastika plućne arterije (BPA). PH povezana s bolesti lijevog srca provodi se liječenjem osnovne srčane bolesti lijekovima ili kirurški. Zatajenje srca sa smanjenom e젝cijskom frakcijom liječi se lijekovima, terapijskim postupcima srčane resinkronizacije, revaskularizacijom miokarda te transplantacijom srca (1). Europske PH smjernice preporučuju nadziranu i monitoriranu kardiopulmonalnu rehabilitaciju kao dodatak terapiji lijekovima (*class-IIa.level of evidence B*). Pretjerane aktivnosti koje bi uzrokovale pogoršanje simptoma treba izbjegavati prema preporuci Europskog kardiološkog društva. Kod PH pacijenata oštećenje tjelesne aktivnosti uzrokovano je i strukturnim promjenama periferne muskulature. Patofiziološke promjene se očituju u smanjenom odnosu tipI/tipII mišićnih vlakana, smanjenog poprečnog presjeka tip I vlakana, atrofiji mišića i



oštećenje intrinzične kontraktilnosti naročito kod respiratorne muskulature. Takve promjene direktno utječu na kvalitetu života pacijenata (4). Fiziološka prilagodba srca i krvnih žila pri tjelesnom radu obuhvaća integraciju živčanih i lokalnih faktora. Živčani faktori, sastoje se od centralne naredbe a to je cerebrokortikalna aktivacija simpatičkog živčanog sustava kojim se povećava frekvencija srca i sila kontrakcije miokarda te se pojačava periferna vazokonstrikcija, aktivacija refleksa u mišićima podraživanjem mehanoreceptora (istezanje, napetost) i kemoreceptora (proizvodi metabolizma). Impulsi iz tih refleksa putuju centralno tankim mijeliziranim vlaknima (grupa III) i nemijeliziranim aferentnim živčanim vlaknima (grupa IV) i na kraju baroreceptorski refleks regulira srčanu frekvenciju, a ovisi o baroreceptorima smještenim u luku aorte i karotidnim sinusima. Lokalni faktori utječu na protok krvi u mišićima ovisno o metaboličkim vazodilatatorima. (5). Program rehabilitacije mora biti odobren od strane kardiologa i proveden s educiranim fizioterapeutom. Tjelesna aktivnost umjerenog intenziteta će povećati kardiopulmonalni kapacitet i kvalitetu života bez kliničkog pogoršanja kod stabilnih pacijenata (6). Respiratorno-mišićni trening, vježbe s otporom i aerobna aktivnost doprinose poboljšanju šest minutnog testa hoda, kvalitete života, maksimalnog inspiracijskog tlaka i izdržljivosti inspiracijskih mišića (7). Tema preglednog rada je prikaz učinka kardiopulmonalne rehabilitacije na bolesnike s plućnom hipertenzijom. Pregledni rad će biti usmjeren prema postavljenom kliničkom pitanju i traženju rezultata u literaturi bazirana na dokazima za primarne ishode: kardiorespiratorni funkcionalni kapacitet (6MWD), snaga inspiracijske muskulature (Pimax), kvalitetu života (HRQoL) i za sekundarne ishode: iskazane rezultate transtorakalnog ultrazvuka i laboratorijski nalaza NT-proBNP. Doprinos znanosti i struci se ogleda u uspoređivanju radova o kardiopulmonalnoj rehabilitaciji kod pacijenata s plućnom hipertenzijom s naglaskom na istraživanje ishoda kardiopulmonalne rehabilitacije i prema zadanim specifičnim ciljevima, te koje su potrebe za provođenje daljnjih kliničkih istraživanja (8).

## **CILJEVI I HIPOTEZE**

Glavni cilj:

Cilj 1: usporediti učinak kardiopulmonalne rehabilitacije kod bolesnika sa plućnom hipertenzijom prije i poslije tretmana.

Hipoteza 1: nema razlike kod bolesnika sa plućnom hipertenzijom prije i poslije tretmana kardiopulmonalne rehabilitacije.

Specifični ciljevi:

Cilj 1: utvrditi postoji li razlika na kardiorespiratorni funkcionalni kapacitet - šest minutni test hoda, snagu inspiracijske muskulature i kvalitetu života kod bolesnika s plućnom hipertenzijom prije i poslije provedene kardiopulmonalne rehabilitacije.

Hipoteza 1: bolesnici sa plućnom hipertenzijom imaju bolji funkcionalni kardiorespiratorni kapacitet - šest minutni test hoda, snažniju inspiracijsku muskulaturu i kvalitetu života nakon provedene kardiopulmonalne rehabilitacije.

Cilj 2: analizirati postoji li razlika u hemodinamskim parametrima (ultrazvuk srca i NT-proBNP) kod bolesnika sa plućnom hipertenzijom prije i poslije kardiopulmonalne rehabilitacije.

Hipoteza 2: vrijednosti hemodinamskih parametara (ultrazvuk srca i NT-proBNP) su poboljšane kod bolesnika sa plućnom hipertenzijom nakon provedene kardiopulmonalne rehabilitacije.

## **METODE**

Kliničko pitanje je postavljeno prema predlošku pacijent/populacija, intervencija, usporedba i ishod, tzv. obrazac *PICO* (*Patient/Population, Intervention, Comparasion, Outcome*). Populacija su odrasle osobe, provedena intervencija je kardiopulmonalna rehabilitacija. Usporedba rehabilitacijske grupa spram kontrolne i/ ili pre-post intervencija. Primarni su ishodi: 6MWD, IMT, HRQoL i sekundarni su: UZV i NT-proBNP. Kliničko pitanje glasi kakav je učinak kardiopulmonalna rehabilitacija na pacijente sa dijagnozom plućne hipertenzije? Sukladno elementima u PICO okviru postavljeni su kriteriji uključivanja i isključivanja prema kojima su istraživanja uvrštena u analizu.

### **Tip istraživanja**

Uključena su istraživanja velikih sistemskih pregleda, randomizirane kliničke studije, kontrolirane randomizirane studije, kohortne studije i meta analize. Uključena su istraživanja nakon pregleda cjelovitog teksta. Fokus je bio na dizajn rada, rehabilitacijske intervencije, uz ispitivanje i mjerenje ishoda. Uključeni su: godina publikacije i autori, država u kojoj je istraživanje provedeno, veličina uzorka (broj sudionika u kontrolnoj i eksperimentalnoj skupini), vrstu kontrolne skupine i pristup analizi podataka, uvršteni su rezultati koji su završili cjelokupni program. U pripremi i tijekom sustavnog pregleda korišteni su referentni priručnici i smjernice. Kriterij isključivanja su radovi koji su stariji od 10 godina i radovi koji nisu vezani za zadane ciljeve i hipoteze.

### **Tip sudionika**

Uključene su odrasle osobe kojima je potvrđena dijagnoza plućne hipertenzije. Uključeni su pacijenti svih pet grupa klasifikacije plućne hipertenzije Svjetske zdravstvene organizacije.

Tablica 3. Bazične karakteristike sudionika

Sudionici (n)	299
Mean godina	50
Spol( žena)%	61%
WHO-FC	
I	17
I-II	4
II	101
II-III	79
III	98
IV	4
Plućna hiperetenzija (n)	
PAH	108
iPAH	39
APAH:	
CTD	13
Scleroderma	12
Rheumatoid arthritis	8
Congenital cardiopathy	21
Hereditary	3
Toxic oil syndrome	5
HIV	4
CTEPH	45
Inop. CTEPH	4
PH	25
CHD	20

### Tipovi intervencije

Uključene su studije koje su uspoređivale kardiopulmonalnu rehabilitaciju prije i poslije intervencije i randomizirana istraživanja gdje su kontrolne grupe imale uobičajenu skrb ili

smanjen obujam kardiopulmonalne rehabilitacije. Uključeni su programi svih oblika, učestalosti, postavki i trajanja intervencija kardiopulmonalne rehabilitacije. Pacijenti koji su vježbali u bolnici, poliklinici ili kod kuće samostalno uz uvjet da su vježbe morale biti nadzirane. Uključeni su programi koja su sadržavala aerobne vježbe, vježbe snage i vježbe disanja. Programi koja su nudila samo preporuke o vježbanju su isključena.

## **Tipovi ishoda**

Mjere ishoda uzimana su prije intervencije i odmah nakon završetka kardiopulmonalne rehabilitacije i to grupe koje su provodili program rehabilitacije i kontrolne grupe s naglaskom na zadane primarne i sekundarne ishode.

### **Primarni ishodi**

- Mjera, funkcionalnog kapaciteta 6MWD(m)
- Mjera vježbi inspiratornih mišića, Pimax (cmH<sub>2</sub>O)
- Upitnici kvalitete života, HRQoL vezane specifično uz bolest ili generički validirane.

### **Sekundarni ishodi**

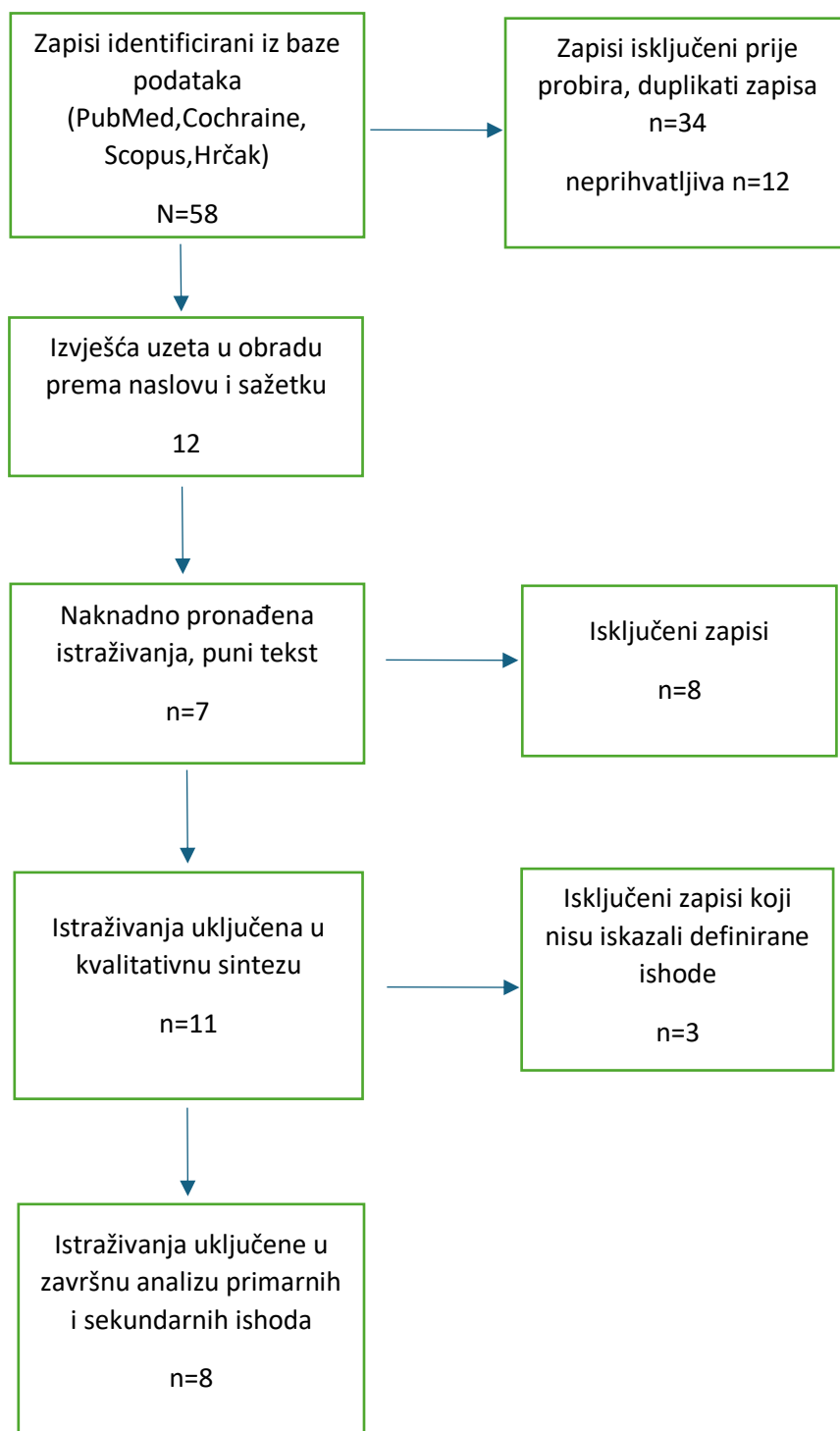
- Kardiopulmonalna hemodinamika, TTE: RVSP (mmHg), EF (%), LVEF (%), RVEF (%), LVEDD (mm), LVESD (mm), SPAP (mmHg)
- Laboratorijske mjera, NT-proBNP (pg/mL)

## **Elektronska pretraga**

Pretragom biomedicinskih elektronskih baza podataka uvrštena su 10 istraživanja iz Medline baze (PubMed, PubMed Central), 2 istraživanja iz Scopus multidisciplinarne baze, 1 meta analiza iz Cochrane Database i nijedno istraživanje iz baze Hrčak. Prilikom pretrage korištene su ključne riječi iz MeSH pojmovnika ključnih riječi: kardiopulmonalna rehabilitacija, kvaliteta života, plućna hipertenzija (*cardiopulmonary rehabilitation, pulmonary hypertension, quality of life*). Korišteni su filteri elektronskih baza: vremenska odrednica ,vrsta istraživanja, jezik. Uvršteni su radovi od 2015. godine do zadnjeg iz 2023. godine, radovi objavljeni na engleskom. Uključena su istraživanja cjelovitog teksta.

## Selekcija istraživanja

Selekcija je vršena prema bazama podataka. 58 zapisa identificirana su iz baze podataka od koji su 34 isključena prije probira, identificirani su duplikati i umnoženi izvještaji a 12 su bila neprihvatljiva prema zadanom kliničkom pitanju. Naknadno su nađena još 7 istraživanja cjelovitog tekst zatim su 8 zapisa isključena (sažeci, necjeloviti tekst i istraživanja koji nisu iskazali zadane ishode). Izbor i selekcija provedena je samostalno. Zaključno u kvalitativnu analizu preuzeta su 11 istraživanja cjelovita teksta. 11 istraživanja ujediniuje 7 sistemskih pregleda od koji je jedan meta analiza, 3 RCT-a i 1 PCT sa ukupno 3540 sudionika. Marra et al. 2015., n = 470 (9), Babu et al. 2016., n = 482 (10), Gonzalez-Saiz et al. 2017., n = 40 (11), Mehani et al. 2017., n = 40 (12), Karapolat et al. 2019., n = 24 (13), Eichstaedt et al. 2019., n = 784 (14), Zeng et al. 2020., n = 651 (15), Kagioglou et al. 2021., n = 22 (16), Yan et al. 2021., n = 234 (17), Dong et al. 2022., n = 331(18) i Morris et al. 2023., n = 462 (19). U sistemskim pregledima se ponavljaju istraživanja; Mareles et al. 2006., 6x (20), de Man et al. 2009., 3x (21), Martinez-Quintana et al.2010., 3x (22), Fox et al. 2011., 3x (23), Grunig et al. 2011.,3x (24), Grunig et al. 2012., s brojem od 183 sudionika 3x (25), Grunig et al. 2012., s 21 sudionika 3x (26), Nagel et al. 2012., 3x (27), Becker-Grunig et al. 2013., 3x (28), Chan et al. 2013., 7x (29), Weinstein et al. 2013., 5x (30) i Ley et al. 2013., 5x (31). Ponavljana su istraživanja provedena prije 2014 godine. Od 11 istraživanja isključena su još 3 istraživanja koja nisu iskazala definirane ishode. Zaključno u kvantitativnu analizu uključeno je 8 RCT-a. Izvađeni podaci su oni koji su zadovoljili kriterije uključivanja nakon pregleda cjelovitog teksta. Fokus je bio na dizajn rada, rehabilitacijske intervencije ,uz detaljno ispitivanje i mjerenje zadanih ishoda. 8 RCT istraživanja s ukupno 294 sudionika koji su završili cjelokupni program; Seglam et al. 2015.,n = 29 (32), Ehlken et al. 2016., n = 87 (33), Gonzalez- Saiz et al. 2017., n = 35 (11), Mehani et al. 2017., n = 40 (12), Karapolat et al. 2019., n = 24 (13), Aslan et al. 2020., n = 27 (34), Kagiouglou et al. 2020., n = 22 (16) i Atef et al. 2021., n = 30 (35). Sumarni prikaz karakteristike istraživanja su u tablici 4. Proces selekcije iskazan je PRISMA dijagramom toka slika 1.



Slika 1. Dijagram toka

## RAZRADA TEME

Bazične karakteristike sudionika 8RCT istraživanja prikazano je u tablici 3. Ukupno je bilo 299 sudionika, mean 50 godina i 61% ženskog spola. Najučestalija su bila WHO FC funkcionalna klasa II-III (II 34%, II-III 26%, III 32%) i prema klasifikaciji PH WHO najzastupljenije su bile kategorija 1. Plućna arterijska hipertenzija i kategorija 4. Kronična tromboembolijska hipertenzija. Sumarne karakteristike istraživanja prikazane su u tablici 4. 8 RCT istraživanja raščlanjena su prema autoru, godini, vrsti istraživanja, broju sudionika, dobi, spolu, PH WHO kategoriji i WHO FC klasifikaciji. Načinu i trajanju programa, oblik provedene intervencije, razina intenziteta intervencije, ishodima i izvoru podataka (geografski). Kvantitativna analiza 8 RCT na ukupno 294 sudionika koja su sudjelovala u istraživanjima i koji su pristupili završnim testiranjima. 153 sudionika bili su interventna skupina i 141 sudionika bili su kontrolna skupina. Sumarni rezultati primarnih i sekundarnih ishoda prikazani su u tablici 5. Seglam et al. (2015). Proveli su RCT istraživanja na 29 PAH stabilnih pacijenata, WHO FC II-III s ciljem istražiti utjecaj IMT-a na funkcionalni kapacitet, snagu respiratorne muskulature, kvalitetu života, simptome zaduha i umora. 14 pacijenata provodili su 6 tjedana IMT program (30% inicijalnog Pimax-a), a 15 pacijenata kontrolne grupe isti program smanjenog obujma (10% inicijalnog Pimax-a). Nakon 6 tjedana, 30 minutnog svakodnevnog programa IMT-a povećana je snaga inspiratorne muskulature, mean promjena Pimax bila je  $+26,14 \pm 12,15$  cmH<sub>2</sub>O,  $p < 0,001$  vs. kontrolne grupe mean promjena bila je  $+5,87 \pm 12,64$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0,94$ . Kapacitet vježbanja mean promjena 6MWD bila je  $+49,50$  m,  $p < 0,001$  vs. kontrolne mean promjena bila je  $-23$  m,  $p = 0,109$ . Smanjio se osjećaj umora i zaduhe kod pacijenata. IMT se pokazao kao primjenjiv tretman bez komplikacija kod PAH pacijenata (32). Ehlken et al. (2016). Provedeno je RCT istraživanja na 87 PAH i CTEPH stabilnih pacijenata, WHO FC III-IV, starosti mean  $56 \pm 15$  godina, 54 % žene. Cilj je istražiti utjecaj kardiopulmonalne rehabilitacije (aerobne vježbe 7x/tjedno, vježbe disanja i snage 5x/tjedno u trajanju od 15 tjedana) na kapacitet vježbanja i hemodinamiku. Primarna mjera



ishoda bila je pVO<sub>2</sub>. Sekundarne mjere bile su promjene hemodinamike. Značajno je poboljšanje pVO<sub>2</sub>, mean promjena interventne grupe bila je  $+ 3,1 \pm 2,7$  mL/min/kg, 95% CI:  $+ 24,3$  vs. kontrolne grupe bila je  $- 0,2 \pm 2,3$  mL/min/kg, 95 % CI:  $+ 0,9$ ,  $p < 0.001$ . Mean promjena 6MWD interventne grupe bila je  $+ 29 \pm 53$  m, 95 % CI:  $5,5$  vs. kontrolne bila je  $- 12 \pm 45$ m, 95% CI:  $- 1,9$ ,  $p = 0.002$ . Poboljšanje se očitovalo kod srčanog indeksa (CI) za vrijeme odmora i vježbe, mPAP i plućnog vaskularnog otpora. Mean promjena NT-proBNP interventne grupe bila je  $- 89 \pm 1387$  pg/mL, 95 % CI:  $13,2$  vs. kontrolne bila je  $141 \pm 1386$  pg/mL, 95% CI:  $39,9$ ,  $p = 0.44$ , nije iskazana razlika između grupa zbog velike razlike u dobivenim vrijednostima. Opća percepcija zdravlja ( $p = 0,091$ ) pokazala je nedosljedne podatke u višestrukim funkcijama. Zaključili su da bi povećanje srčanog indeksa za vrijeme odmora i vježbi moglo poboljšati funkciju desne klijetke srca i da su potrebna daljnja multicentrična istraživanja za potvrdu rezultata (33). Gonzalez-Saiz et al. (2017). Proveli su RCT istraživanje na 35 PAH i CTEPH pacijenata 60% žene, 19 sudionika interventne grupe mean  $45 \pm 12$  godina. i 16 sudionika kontrolne grupe mean  $46 \pm 11$  godina. Istražili su utjecaj provedene kardiopulmonalne rehabilitacije (aerobne vježbe, vježbe snage i IMT-a) u trajanju od 8 tjedana na primarni ishod: maksimalnu snagu mišića gornjih i donjih ekstremiteta, *Wpeak bench/ leg press* i sekundarnih ishoda: NT-proBNP, 6MWD, 5-STS, Pimax, pVO<sub>2</sub> i HRQoL. Primarni ishod vršna snaga mišića donjih ekstremiteta mean promjena *Wpeak leg press* interventne grupe bila je 95% CI:  $+ 166$  vs. kontrolne grupe bila je 95% CI:  $- 3$ ,  $p < 0,001$ . Vršna snaga gornjih ekstremiteta *Wpeak bench* interventne grupe bila je 95%CI:  $+ 53$  vs. kontrolne mean promjena bila je 95% CI:  $+ 6$ ,  $p = 0,002$ . Sekundarni ishodi: mean promjena NT-proBNP (pg/mL) interventne grupe bila je 95 % CI:  $+14$  vs. kontrolne grupe mean promjena bila je 95 % CI:  $+ 69$ ,  $p = 0.239$ . Mean promjena Pimax (cmH<sub>2</sub>O) interventne grupe bila je 95 % CI:  $+35$ ,  $p < 0.001$  vs kontrolne 95 % CI:  $3$ . Mean promjena 6MWD (m) interventna grupa bila je 95% CI:  $+ 27$ .  $p = 0,001$  vs. kontrolne 95 % CI:  $4$ . CPET testiranje pVO<sub>2</sub> (mL/kg/min) interventna

grupa mean promjena bila je 95 % CI: + 2,6,  $p < 0,001$  vs. kontrolne 95% CI: - 0,3. Mean promjena 5-STES interventne grupe bila je 95% CI: - 1,5,  $p < 0,001$  vs kontrolne 95% CI: -0,1. Rezultati HRQoL SF-36 nisu pokazali značajnu razlike mentalne i fizičke komponente. Zaključili su da kardiopulmonalna rehabilitacija u trajanju od 8 tjedana je sigurna za PAH pacijente i postiže značajno poboljšanje vršne snage mišića donjih ekstremiteta. Povećava snagu inspiratorne muskulature i kapacitet vježbanja (11). Mehani et al. (2017). Cilj postavljenog RCT istraživanja bio je procijeniti učinak kardiopulmonalne rehabilitacije na ventilacijsku efikasnost. Provedeno na ukupno 40 pacijenata: 20 pacijenata s plućnom hipertenzijom (PH) mean  $49,8 \pm 5,9$  godina. vs 20 pacijenata s kroničnim srčanim zatajenjem (HF) mean  $51,7 \pm 3,8$  godina. Provedena intervencija je CPET intervalni program u trajanju od 5 mjeseci. Ishodi su bili: VE/VCO<sub>2</sub> (%), VO<sub>2</sub>-AT (ml/min), pVO<sub>2</sub> (%), W<sub>peak</sub> (W) i nalaz TTE: RVSP (mmHg) za PH pacijente i EJFR (%) za HF pacijente. Mean promjena PH pacijenata VE/VCO<sub>2</sub> (%) bila je 95 % CI: - 6,65 vs. HF pacijenti 95 % CI: - 2,9. Mean promjena PH pacijenata pVO<sub>2</sub> (%) bila je 95% CI: + 9,35 vs. HF pacijenti bila je 95% CI: + 19,45. Mean promjena PH sudionika W<sub>peak</sub> bila je 95% CI: + 20,8 vs HF 95% CI: + 24,1. Mean promjena pacijenata sa plućnom hipertenzijom RVSP (mmHg) bila je 95 % CI: - 12,05 vs .mean promjena pacijenata sa kroničnim zatajenjem srca EJFR (%) bila je 95 % CI: + 17,74. Bila je pozitivna umjerena korelacija između RVSP (mmHg) i VE/VCO<sub>2</sub> ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,04$ ). Bila je negativna je umjerena korelacija između RVSP (mmHg) i VO<sub>2</sub>-AT (ml/min) ( $r = - 0,57$ ,  $p = 0,0001$ ). Bila je negativna korelacija između EJFR (%) i VE/VCO<sub>2</sub> ( $r = -.0,48$ ,  $p = 0,002$ ) i bila je pozitivna korelacija između EJFR (%) i VO<sub>2</sub>-AT ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,0001$ ). Obje grupe su iskazale značajno poboljšanje u ventilaciji pluća za vrijeme vježbanja. Rezultati su pokazali da je došlo do značajnog povećanja pVO<sub>2</sub> (%), VO<sub>2</sub>-AT (ml/min) i vršnog opterećenja (W). Obe skupine iskazale su značajno smanjenje VE/VCO<sub>2</sub>. TTE pokazalo je značajno smanjenje RVSP (mmHg) kod pacijenata s plućnom hipertenzijom i značajno povećanja EJFR (%) kod

pacijenata s kroničnim zatajenjem srca. Zaključili su da bi se CPET trebao uzeti u obzir kod liječenja PH i HF bolesnika (12). Karapolat et al. (2019). Proveli su RCT istraživanje u kojem su uključili 24 PAH pacijenata, WHO FC II-III, mean 41 godina., 54 % žene. Cilj je bio istražiti efikasnost kardiopulmonalne rehabilitacije na QoL i hemodinamske parametre kod 12 pacijenata nakon provedene kardiopulmonalne rehabilitacije u bolnici vs. 12 pacijenata koji su samostalno vježbali kod kuće. Rehabilitacija je provedena u trajanju od 8 tjedana, 3x tjedno po 45-60 min., 50-70 % pVO<sub>2</sub> max. Prije i poslije izvršena je procjena pVO<sub>2</sub>, 6MWD, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, QoL SF-36, BDI, LVEF, RVEF, LVEDD, LVESD i SPAP. Mean promjena pVO<sub>2</sub> (ml/kg/min) interventne grupe bila je + 0,3, p = 0,06 vs kontrolne pVO<sub>2</sub> (ml/kg/min) bila je + 0,8, p = 0,82. Mean promjena 6MWD (m) interventne grupe bila je + 37, p = 0,032 vs. kontrolne + 15, p = 0,082. Mean promjena interventne grupe SPAP (mmHg) bila je - 4, p = 0,86 vs kontrolne - 11, p = 0,79. Nije bilo značajne korelacije između pVO<sub>2</sub> i SPAP u obe grupe prije intervencije r = 0,09, p = 0,68 niti poslije intervencije r = 0,17, p = 0,55. Značajne korelacije između 6MWD i SPAP nije bilo, prije r = 0,35, p = 0,14 niti poslije intervencije r = 0,15, p = 0,65. QoL SF-36, BDI, PFT, LVEF(%), RVEF (%), LVEDD (mm), LVESD (mm) nisu pokazali značajne promjene između grupa. Autori su zaključili da kratkotrajna CPET kardiopulmonalna rehabilitacija nije pokazala značajan učinak na funkcionalni kapacitet, QoL i hemodinamske odgovore kod PAH pacijenata, preporučili su produljiti trajanje rehabilitacijskog programa kako bi se postigli bolji rezultati. Postoji i potreba za daljnja istraživanja u otkrivanju patofizioloških mehanizama nastanka PAH (13). Aslan et al. (2020). Proveli su RCT istraživanje s ciljem istražiti efikasnost IMT-a na funkciju pluća, funkcionalni kapacitet vježbanja, fizičku aktivnost i QoL. Ukupno 27 PAH pacijenata, WHO FC I-III. 15 pacijenata interventne grupe vs. 12 pacijenata kontrolne grupe. Interventna grupa provodila je IMT 30 % Pimax, a kontrolna grupa provodili su IMT najniže Pimax vrijednost, bez promjena razine za vrijeme trajanja programa. Program je proveden u trajanju od 8 tjedana, 15minuta/2x

dnevno. Primarni ishodi su bili: Pimax i Pemax i sekundarni: 6MWD, IPAQ-SF i MLHF. Mean promjena interventne grupe Pimax bila je + 17,8 cm H<sub>2</sub>O, p = 0,001, vs kontrolne grupe mean promjena bila je + 5,41 cmH<sub>2</sub>O, p = 0.041. Iskazana je značajna razlika vrijednosti maksimalnog inspiratornog tlaka vrijednosti prije i poslije IMT-a interventne grupe. Međutim Pimax vrijednosti grupa su bila i dalje ispod 80 cmH<sub>2</sub>O u interventnoj grupi mean Pimax bio je 73,47 ± 29,92 cmH<sub>2</sub>O vs kontrolne grupe mean Pimax bio je 60,83 ± 13,45 cm H<sub>2</sub>O. Mjerene Pimax vrijednosti su nedostatne za promjenu parametara fizičke aktivnosti i 6MWD. Mean promjena interventne grupe 6MWD bila je + 23,6 m, p = 0,096 vs. kontrolne bila je 1m, p = 0,889. Ishodi Pemax, PFT, IPAQ-SF, MLHFQ i fizičke aktivnosti između grupa nisu pokazali značajnu razliku (p > 0,05). IMT može značajno povećati Pimax međutim ne poboljšava ostale parametre plućne funkcije, funkcionalni kapacitet vježbanja, fizičku aktivnost i QOL kod pacijenata plućne arterijske hipertenzije (34). Kagioglou et al (2021). Proveli su RCT istraživanje s ciljem istražiti učinak kardiopulmonalne rehabilitacije (aerobne vježbe i vježbe snage) na 22 stabilnih PAH i CTEPH pacijenata, WHO FC I -III, mean 54 godina, 60 % žene. 12 pacijenata su provodili rehabilitaciju i 10 pacijenata u kontrolnoj grupi bez vježbanja. Nakon provedene rehabilitacije od 6 mjeseci interventna grupa iskazala je značajno poboljšanje 6MWD, 10-STS, 20-STS, TUG, snagu donjih ekstremiteta pVO<sub>2</sub>, VCO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub> i QoL SF-36, STAI i BDI. Mean promjena interventne grupe 6MWD (m) bila je + 42,8, p < 0,05 vs kontrolne grupe mean promjena bila je - 7.6. Mean promjena pVO<sub>2</sub> (ml/kg/min) interventne grupe bila je +1,7, p < 0,05 vs. kontrolne pVO<sub>2</sub> (ml/kg/min) bila je 0,3. Mean promjena interventne grupe QoL-SF, PCS je 9,7, p < 0,05 vs. mean promjena kontrolne grupe bila je 0,5. Mean promjena interventne grupe QoL-SF, MCS bila je 5,6, p < 0.05 vs. kontrolne bila je - 3,1. Između dviju grupa promatrane su razlike za 6MWD (95 % CI: 36,3-64,6, η<sup>2</sup> = 0,7), 10-STS (95 % CI: 6,6 - 2,2, η<sup>2</sup> = 0,4), 20-STS (95 % C:10,8 - 2,4, η<sup>2</sup> = 0.2), snaga donjih ekstremiteta (95 % CI: 7,2 - 3,6, η<sup>2</sup> = 0,38), VCO<sub>2</sub> (95 % CI: 0,1 - 0,5, η<sup>2</sup> = 0,2). QoL SF-36

PCS (95 % CI: 3,6 - 14,7,  $\eta^2 = 0,35$ ), MCS (95 % CI: 1,3 - 16,1,  $\eta^2=0,22$ ). Povoljni rezultati ishoda su zadržani i nakon 9 mjeseci od provedene rehabilitacije. Zaključili su da je kardiopulmonalna rehabilitacija duljeg trajanja sigurna intervencija koja povećava funkcionalni status i QoL kod PAH i CTEPH pacijenata (16). Atef et al. (2021). Provedeno je RCT istraživanje s ciljem istražiti učinak aerobnog treninga na kvalitetu i efikasnost sna, RVSP i aerobnu kondiciju. 30 PAH pacijenta podijeljene u interventnu i kontrolnu grupu, svaka po 15 pacijenata koji su provodili CPET na bicikl ergometru. Aerobne vježbe provodili su 60-70 % pVO<sub>2</sub> max, 3 x tjedno po 30-45 minuta, kroz 12 tjedana. Mean promjena interventne grupe pVO<sub>2</sub> (ml/kg/min) bila je + 10,32 ml/kg/min,  $p < 0,001$ , vs kontrolne mean promjena pVO<sub>2</sub> (ml/kg/min) bila je + 0,27,  $p = 0,27$ . Mean promjena interventne grupe RVSP mmHg bila je – 17,92,  $p < 0,001$ , vs. kontrolne mean promjena RVSP mmHg bila je – 5,70,  $p = 0,495$ . Statistička analiza pokazala je značajno poboljšanje u obje grupe, vrijednost RVSP se smanjila ( $p \leq 0,001$ ), pVO<sub>2</sub> povećala ( $p \leq 0,001$ ), efikasnost sna povećala ( $p \leq 0,0001$ ) i kvaliteta ( $p \leq 0,0001$ ). Rezultati spavanja dobiven iz aktigrafa i upitnika Pittsburgh Sleep Quality Indeks (PSQI) pokazali su značajno poboljšanje kvalitete i efikasnost sna. Aerobne vježbe imaju pozitivan učinak na kapacitet vježbanja, kvalitetu sna i remodeliranje desnog ventrikla kod PAH pacijenata (35).

Tablica 4. Sumarno karakteristike istraživanja

Istraživanje	Dizajn	Broj sudionika	Dob i spol	Klasifikacija PH i WHO FC	Način i trajanje programa	Oblik vježbi	Razina i intenzitet	ishodi	Izvor podataka
Seglam et al. 2015.	RCT	N 29 I 14 C 15	Dob: 50 Spol: 25% žene	PAH WHO FC II-III	Out-patient 6 tj.	IMT	30% Pimax (K 10% Pimax) 30min/7xtj.	6MWD↑, PFT, Pimax↑, FSS, NHP	Ankara, Izmir- Turkey
Ehlken et al. 2016.	RCT	N=87 I 46 C 41	Dob: 56 Spol: 54% žene	PAH CTEPH WHO FC II-IV	15 tj. 3 tj in-patient + 12 tj. home	CPET- bicikl, vježbe disanja i vježbe snage bučice 0,5-1kg.	4-7/tj. 1,5h/dn. 5x/tj.vj. snage i disanja	Primarni ishod: pVO2/kg↑, Sekundarni ishodi: 6MWD, CI, mPAP QoLSF-36, NTpro BNP	Heidelberg. Dresden, Giesen, Homburg, Mainz- Germany. Zurich- Switzerland
Gonzalez-Saiz et al. 2017.	RCT	N 35 I 19 C 16	Dob: 46 Spol: 60% žene	PAH WHO I-III	8tj. In-patient - home	Aerobne vj. bicikl, IMT i vj. snage	Aer.vj. 5x/tj. 20-40 min.	Primarni ishod: W peak↑,	Madrid, Valencia, Valladolid- Spain.

							Vj. snage 2x/tj. IMT 40% Pimax 6x/tj.	Sekundarni ishodi: 6MWD, STS↑, NTproBNP Pimax↑. pVO2↑, HRQOL	New York- USA
Mehani et al. 2017.	PRCT	N 40 I 20 C 20	Dob: 51	PH HF WHO FC II- III	5mj.	CPET bicikl/ traka	PH 70-80% PVO2 max. HF 50-60% PVO2 max, 25W	pVO2- AT↑, pVO2↑, Wpeak↑, VE/VCO2↓ RVSP↓ EJFR↑	Cairo - Egypt
Karapolat et al. 2019	RCT	N 24 I 12 C 12	Dob: 37 Spol: 54% žene	PAH WHO FC II-III	8tj. In patient- home	CPET traka	3x/tj., 45- 60min, 50- 70% pVo2 max	PFT, pVO2, 6MWD↑, SPAP, LVEF,	Izmir- Turkey

								RVEF, LVEED, LVESD QoL SF-36, BDI	
Aslan et al. 2020.	RCT	N 27 I 15 C 12	Dob:50 Spol: 85% žene	PAH CTEPH WHO FC I-III	8 tj. In - out patient	IMT	15 min 2x/dn. 5x /tj.	Primarni ishod: Pimax↑ Sekundarni ishodi: 6MWD, PFT, IPAQ-SF, MLHFG	Istanbul - Turkey
Kagioglou et al. 2020.	RCT	N 22 I 12 C 10	Dob: 54 Spol 60% žene	PAH, CTEPH WHO FC I-III	6 mj.	CPET, aerobne vj. bicikl/ traka i vj snage.	3x/tj, 45-60 min. Vj. snage 2 seta, 8-12 RP	CPET, pVO2↑, pVO2-AT, VE/VCO2↓ 6MWD↑, 10, 20-STs, TUG,	Thessalonik i- Greece, Klaipeda - Lithuania



								QoL SF-35 PCS↑ MCS↑,	
Atef et al.2020.	RCT	N 30 I 15 C 15	Dob: 48	PAH WHO FC II-III	12 tj Out-patient	CPET, aerobne vj. bicikl 20 W-35W	60-70% max pVO2. 30-45 min. 3x/tj.	pVo2↑. RVSP↓, Sleep efficiency, quality score↑	Cairo - Egipt

Tablica 5. Sumarno rezultati

Primarni ishodi	Kontrol: Intervencija	Broj sudionika	GRADE pouzdanost	Rezultati
6MWD, m	Mean promjena u kontrolnoj grupi bila je -21m (-23-15m) Mean promjena u interventnoj grupi bila je +35m (24-49m)	224	Niska	Grupa koja provodi intervenciju mogla bi imati bolji rezultat 6MWD

Pimax, cmH2O.	Mean promjena u kontrolnoj grupi bila je + 4 cm H2O (3-5,41cmH2O). Mean promjena u interventnoj grupi bila je + 26,31 cmH2O (17,8-35 cmH2O)	91	Niska	Interventna grupa je postigla značajnije povećanje Pimax-a. IMT bi mogao rezultirati povećanju Pimax-a
HRQOL Mentalna komponenta (MCS) SF-36  Fizička komponenta (PCS) SF-36	Mean promjena u kontrolnoj grupi bila je -3,1 bodova. Interventne grupe bila je za 4 bodova (3 - 5)  Mean promjena u kontrolnoj grupi je 0,5 do 2 bodova. Interventne grupa bila je 6.85 bodova (4 - 9,7).	224	Umjerena	Interventna grupa je postigla povećanje mentalne komponente u SF-36 upitniku i fizičke komponente SF-36 i IPAQ upitniku. Aerobne vježbe, vježbe snage i IMT mogle bi poboljšati mentalnu i fizičku komponentu HRQoL

NHP	Mean promjena u kontrolnoj grupi bila je 0,69 bodova, a u interventnoj grupi bila je -2,63 bodova			
IPAQ	Mean promjena u kontrolnoj grupi bila je -22,75 bodova. Mean promjena interventne grupe bila je 157 bodova			
MLHFQ	Mean promjena u kontrolnoj grupi bila je -2,91 bodova. Mean promjena interventnoj grupi bila je -0,87.			
Sekundarni ishodi				
UZV	Mean u interventnoj i kontrolnoj grupi LVEF60% , RVEF 60%, LVEDD 4,2mm, LVESD od 2,7 do 2,8 mm bile su	94	Niska	LVEF, RVEF, LVEDD, LVESD su u interventnoj i kontrolnoj grupi nepromijenjene. Mean promjena RVSP kontrolne

	<p>bez značajnijih promjena.</p> <p>Mean promjena RVSP u kontrolnoj grupi bila je -5,7 mmHg a u interventnoj grupi bila je 2,9 mmHg od -12,05 do - 17,92 mmHg.</p> <p>Mean promjena SPAP u kontrolnoj grupi bila je - 11mmHg u interventnoj grupi bila je - 4mmHg.</p> <p>Mean promjena EF % u interventnoj grupi bila je +17,74%</p>			<p>grupe je - 8,5 mmHg.</p> <p>Mean interventna promjena RVSP je - 11,34 mmHg. Mean interventna promjena EF je +17,74%.</p> <p>Aerobne vježbe bi mogle smanjiti vrijednosti RVSP i povećati EF.</p>
NT-proBNP, pg/mL	<p>Mean promjena u kontrolnoj grupi je od 104,5 od 68 do 141pg/mL.</p> <p>Mean promjena u interventnoj grupi je - 38pg/mL, od - 89 do 13 pg/mL.</p>	122	Niska	<p>Mean promjena NT proBNP kontrolne grupe je +104,5 pg/mL. Mean promjena NT proBNP interventne grupe je -76 pg/mL. Aerobne vježbe, vježbe snage i IMT</p>

				bi mogle smanjiti rezultat NT-proBNP.
--	--	--	--	---------------------------------------

GRADE Radna skupina za stupanj dokaza. Visoka sigurnost, umjerena izvjesnost, niska sigurnost, vrlo niska sigurnost.

*Working Group grades of evidence. High certainty, Moderate certainty, Low certainty, Very low certainty*

Sumarni rezultati primarnih i sekundarnih ishoda prikazani su u tablici 5. Primarni ishod 6MWD, kvantitativni podaci za analizu dobiveni su iz šest istraživanja Seglam et al. 2015. (32), Ehlken et al. 2016. (33), Gonzalez – Saiz et al. 2017. (11), Karapolat et al. 2019. (13), Aslan et al. 2020. (34) i Kagioglou et al. 2020. (16). Mean promjenu 6MWD interventne grupe (n = 118) bila je + 35 m, (24 – 49 m) vs. mean promjena kontrolne grupe (n = 106) bila je - 21m (- 23 - 15 m). Klinička značajnosti se smatraju rezultati iznad 33m nakon provedene intervencije ili medikamentoznog liječenja. Tri RCT istraživanja Seglam et al. 2015. (32), Karapolat et al. 2019. (13) i Kagioglou et al. 2020. (16). iskazala su kliničku značajnost. 6MWD mean promjene interventne skupine (n = 38) bila je + 42,6 m (37 – 49 m) vs. kontrolne (n = 37) bila je - 5 m (-23 – 15 m). Provedena intervencija Seglam et al. 2015. (32) istraživanja bila je IMT, a CPET intervencija kod istraživanja Karapolat et al. 2019. (13) i Kagioglou et al. 2020. (16). Pimax vrijednost su prikazala Seglam et al. 2015. (32), Gonzalez – Saiz et al. 2017. (11) i Aslan et al. 2020. (34) istraživanja. Mean promjena Pimax u interventnoj grupi (n = 48) bila je + 26,31 cmH<sub>2</sub>O (17,8 - 35 cmH<sub>2</sub>O), mean promjena u kontrolnoj grupi (n = 43) bila je + 4 cmH<sub>2</sub>O (3 - 5,41 cmH<sub>2</sub>O). Sva tri istraživanja Seglam et al. 2015. (32), Gonzalez – Saiz et al. 2017. (11) i Aslan et al. 2020. (34) imale su povećanje iznad 12 cmH<sub>2</sub>O koja se smatra klinički značajnom vrijednošću. Sva tri istraživanja su provodila IMT kao intervenciju, a Gonzalez – Saiz et al. 2017. (11) su uz IMT, provodili aerobne vježbe i vježbe snage. Seglam et al. 2015. (32) i Gonzalez – Saiz et al. 2017. (11) su imale vrijednosti Pimax-a nakon intervencije iznad 80 cmH<sub>2</sub>O koja bi mogla utjecati na povećanje funkcionalnog kapaciteta i 6MWD. Gonzalez – Saiz et al. 2017. (11) je imao nešto veću Pimax vrijednost 111cmH<sub>2</sub>O. Interventna grupa je postigla značajnije povećanje Pimax, IMT bi mogao rezultirati povećanju Pimax vrijednosti. QoL-SF-36 ( *Quality of life Short Form 36* ) u istraživanjima Ehlken et al. 2016. (33), Gonzalez – Saiz et al. 2017. (11), Karapolat et al. 2019. (13) i Kagioglou et al. 2020. (16), NHP ( *Nottingham Health Profile* ) u Seglam et al. 2015 (32). istraživanju, a IPAQ ( *International Physical Activity Questionnaire* ) i MLHFQ ( *Minnesota Living with Heart Failure* ) u Aslan et al. 2020. (34) istraživanju. QoL SF-36 mentalna komponenta (MCS) mean promjena interventne grupe (n = 89) bila je za 4 bodova (3 - 5) vs. mean promjena u kontrolnoj grupi - 3.1 bodova. QoL SF-36 fizička komponenta (PCS) mean promjena interventne grupe bila 6,85

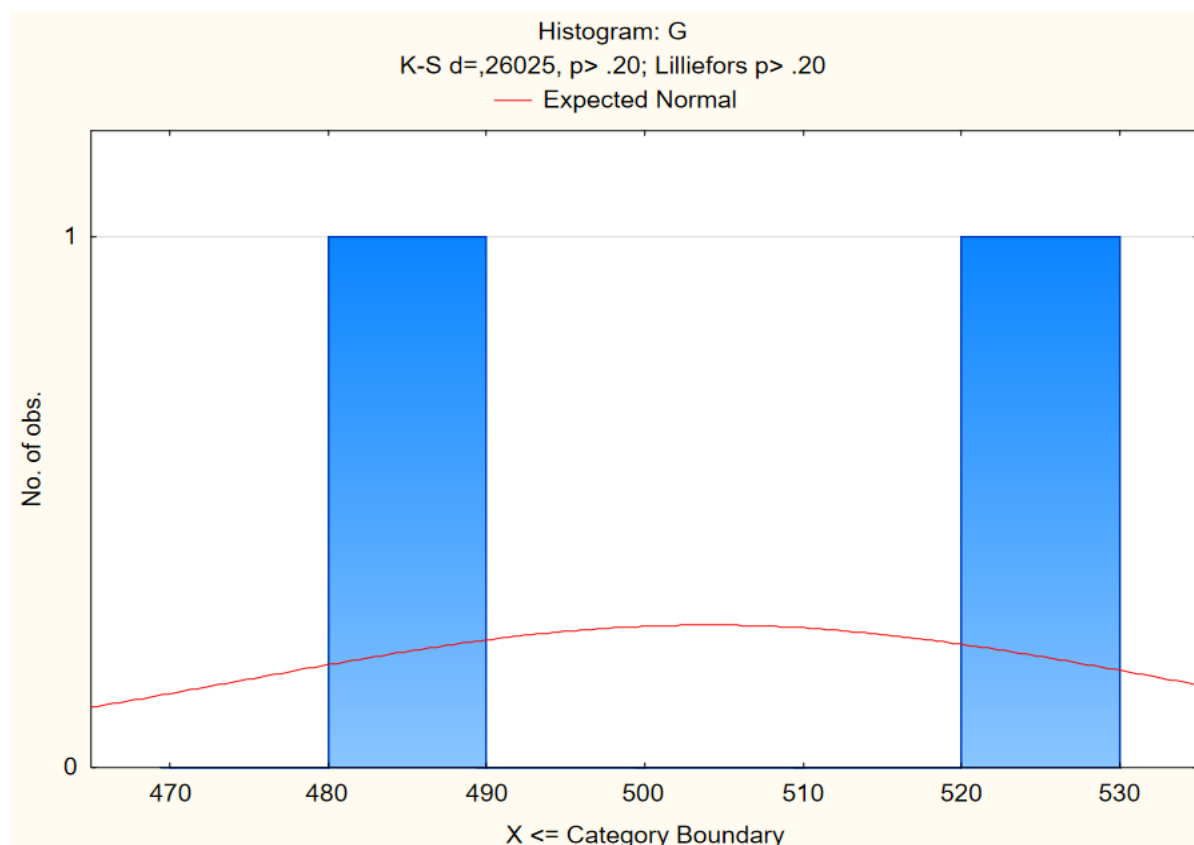
bodova (4 - 9,7) vs. mean promjena u kontrolnoj grupi bila je 0,5 - 2 bodova. NHP Mean promjena u interventnoj grupi (n = 14) bila je -2,63 bodova vs. kontrolne (n = 15) mean promjena bila je 0,69 bodova. IPAQ mean promjena interventne grupe (n = 15) bila je 157 bodova vs mean promjena u kontrolnoj grupi (n = 12) bila je - 22.75 bodova i MLHFQ mean promjena interventnoj grupi bila je - 0.87 bodova vs. mean promjena u kontrolnoj grupi je - 2.91 bodova. Aerobne vježbe, vježbe snage i IMT mogle bi poboljšati mentalnu i fizičku komponentu HRQoL. Sekundarni ishodi su nalaz transtorakalnog ultrazvuka i laboratorijski nalaz NT- proBNP. Nalaz TTE iskazali su 3 istraživanja: Mehani et al. 2017. (12), Karapolat et al.2019. (13). i Atef et al.2021. (35). Sva tri istraživanja imala su CPET kao intervenciju. Mean promjena RVSP interventne grupe (n = 35) bila je 2,9 mmHg, (- 12,34 do - 17,92 mmHg) vs. mean promjena RVSP kontrolne (n = 35) grupe bila je - 5,7 mmHg. U Karapolat et al.2019. (13) istraživanju s 24 sudionika, interventna grupa (n = 12) i kontrolna grupa. (n = 12). Mean promjena SPAP u interventnoj grupi bila je - 4 mmHg vs. kontrolne bila je - 11mmHg dok su vrijednosti LVEF (%), RVEF (%), LVEDD (mm) , LVESD (mm) bili bez značajnih značajnih promjena u obje skupine. Mean promjena interventne grupe (n = 20) Mehani et al. 2017. (12) istraživanja, EF bila je + 17,74 %. Aerobne vježbe odnosno CPET bicikl/traka mogle bi smanjiti vrijednosti RVSP (mmHg) kod pacijenata s plućnom hipertenzijom i povećati EF (%) s kroničnim zatajenjem srca. Ehlken et al. 2016. (33) i Gonzalez – Saiz et al.2017. (11) iskazali su vrijednosti NT-pro BNP. Provodili su CPET, IMT i vježbe snage kao intervenciju. Mean promjena NT- proBNP interventne grupe (n = 65) bila je - 38 pg/mL, (- 89 - 13 pg/mL) vs. mean promjena kontrolne (n = 57) bila je + 104,5 pg/mL (68 - 141 pg/mL). Kardiopulmonalna rehabilitacija bi mogla smanjiti vrijednost NT-proBNP kod PH pacijenata. GRADE pouzdanost dokaza navedenih istraživanja je niska do umjerene izvjesnosti. Rizik od pristranosti odabranih RCT istraživanja iskazano je u tablici 8., bila je niska do visoke ili nejasna rizika. Za izradu tablice rizika od pristranosti korišten je online dostupan alat ROB-2.

Tablica 6. Normalnost raspodjele

Descriptive Statistics (6MWD4)							
Valid N	Mean	Median	Minimum	Maximum	Lower Quartile	Upper Quartile	Std.Dev.
2	451,5000	451,5000	427,0000	476,0000	427,0000	476,0000	34,64823
2	469,0000	469,0000	454,0000	484,0000	454,0000	484,0000	21,21320
2	514,0000	514,0000	500,0000	528,0000	500,0000	528,0000	19,79899
2	408,5000	408,5000	390,0000	427,0000	390,0000	427,0000	26,16295
2	431,0000	431,0000	419,0000	443,0000	419,0000	443,0000	16,97056
2	504,0000	504,0000	483,0000	525,0000	483,0000	525,0000	29,69848

Izvor: program Statistica, Version 14.1.08.

Graf 1. Histogram očekivane normalnosti



Izvor: program Statistica, Version 14.1.08.

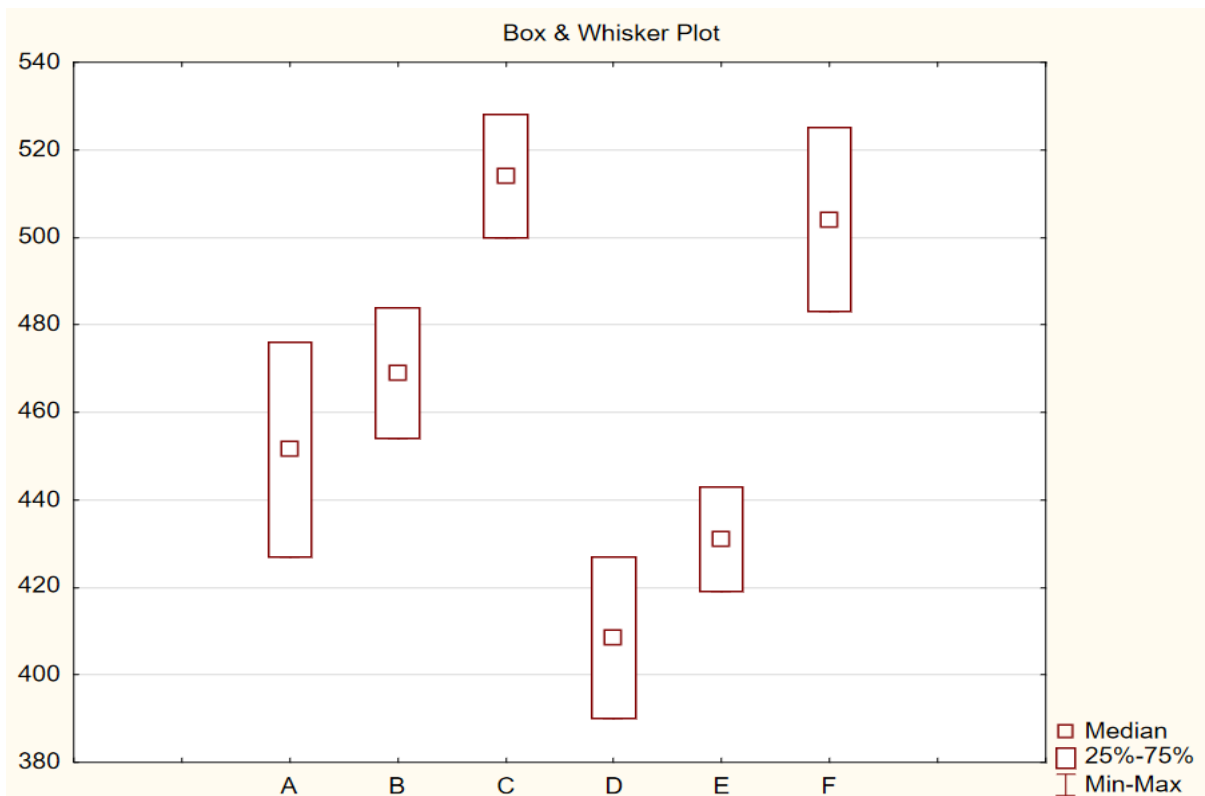


Tablica7. Wilcoxonov test za male zavisne uzorke

Wilcoxon Matched Pairs Test (6MWD5)			
Marked tests are significant at p <,05000			
Valid N	T	Z	p-value
2	0.00	1.341641	0.179713

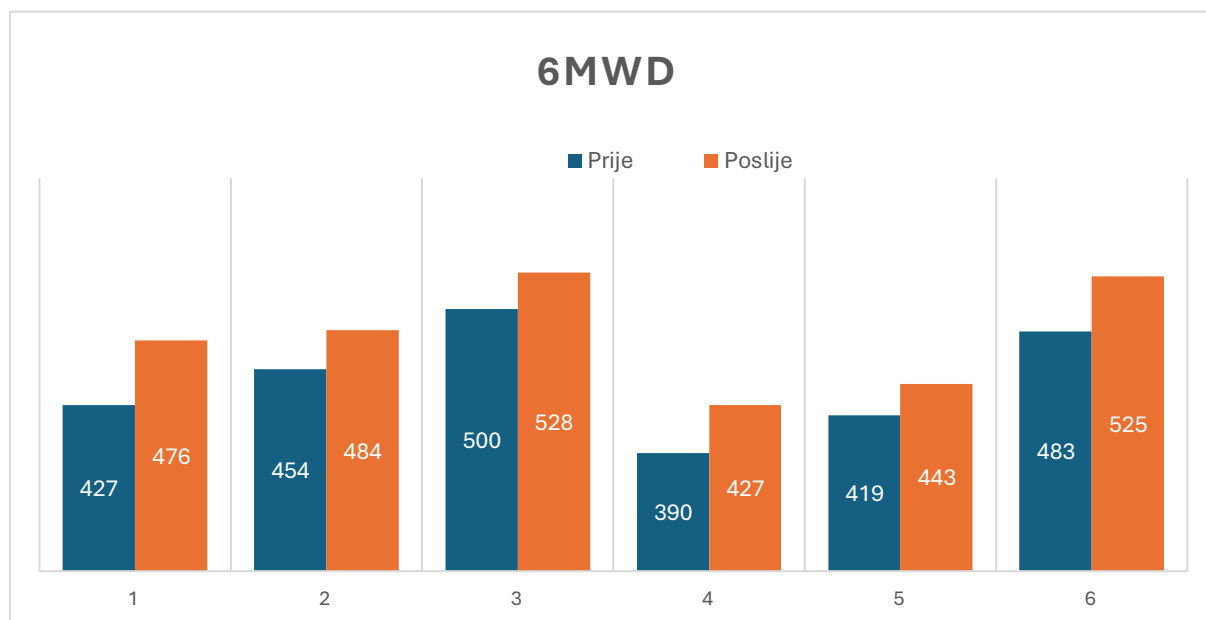
Izvor: program Statistica, Version 14.1.08.

Graf 2. Box i Whisker plot



Izvor: program Statistica, Version 14.1.08.

Graf 3. Histogram vrijednosti 6MWD (m) prije i poslije intervencije



Izvor: Microsoft 365 (Office). Excel program.

Za statistički obradu rezultata 6MWD korišten je program Statistica, Version 14.1.08. Za iskaz očekivane normalnost raspodjele korištena je deskriptivna statistika, prikaz normalnost raspodjele prikazano je u tablici 6 i. histogram očekivane normalnosti prikazano grafom 1. Rezultati korelacijske analize interventne i kontrolne grupe prikazano je u tablici 7. Neparametrijskim Wilcoxonovim testom za male zavisne uzorke, i grafom 2. Box i Whisker plot. Microsoft officom prikazan je histogram vrijednosti 6MWD prije i poslije intervencije svakog istraživanja zasebno, koja su imala 6MWD kao ishod Seglam et al. 2015.(32), Ehlken et al. (33), Gonzalez – Saiz et al. 2017. (11), Karapolat et al. 2019. (13), Aslan et al. 2020. (34) i Kagioglou et al. 2020. (16). Statističkim podacima iskazana je statističke značajnosti međutim klinička značajnost se smatra vrijednost 6MWD iznad 33m. Tri istraživanja imala su kliničku značajnost u rezultatima 6MWD Seglam et al.2015. + 49m (32), Karapolat et al. 2019. + 37m (13) i Kagioglou et al. + 42 m (16). Ostali ishodi Pimax, HRQoL, UZV i NT-proBNP nisu statistički obrađivani radi premalo iskazanih vrijednosti i heterogenosti podataka. Za izradu,

tablice 8, rizika od pristranosti za randomizirana istraživanja korišten je online dostupan alat ROB-2 .

Tablica 8. Rizik od pristranosti odabranih istraživanja.

	Study	1	2	3	4	5	6	7	8
Seglam	2015	1	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ehlken	2016	2	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
Gonzalez - Saiz	2017	3	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear
Mehani	2017	4	Low	Low	Low	High	Low	Unclear	High
Karapolat	2019	5	High	High	High	Low	Low	Unclear	High
Aslan	2020	6	Low	High	High	Unclear	Low	Low	High
Kagioglou	2020	7	Low	Unclear	Unclear	Unclear	High	Low	No information
Atef	2021	8	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear

1. Uzorkovanje, slučajnim slijedom. *Random.sequence.generation.*
2. Dodjela, prikrivanje. *Allocation.concealment.*
3. Zasljepljivanje sudionika i osoblja. *Blinding.of.participants.and.personnel.*
4. Zasljepljen ishod, procjena. *Blinding.of.outcome.assessment*
5. Nepotpuni podaci o ishodu. *Incomplete.outcome.data*
6. Selektivno izvještavanje. *Selective.reporting.*
7. Drugi izvori pristranosti. *Other.sources.of.bias.*
8. Općenito. *Overall.*

Rizik od pristranosti prikazano je u tablici 8. Random uzorkovanje , dodjela prikrivanja, prikrivanje sudionika i osoblja kao i zasljepljivanje procjene od bili su niske, nejasne do velike pristranosti. Nepotpuni su podaci o ishodu, selektivno izvještavanje imalo je nisku pristranost, drugi izvori pristranosti su bili nejasni. Općenito rizik od pristranosti bio je veliki ili nejasan. Mnoga istraživanja su ispitala učinkovitost kardiopulmonalne rehabilitacija, određena internacionalna društva su napravila smjernice: Alison JA et al. 2017. Australске i Novo Zelandске smjernice za plućnu rehabilitaciju, *Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines.* (37) i Humbert M et al. 2022. Grupa znanstvenika napravila je dokument 2022 Europskog kardiološkog društvo/ Europskog respiratornog društva smjernice za dijagnozu i liječenje plućne hipertenzije, *Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS*

*Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* Humbert et al.2022. preporučuju nadziranu rehabilitaciju kod stabilnih pacijenata pod medikamentoznom terapijom. (39). Grunig et al. 2019. su napravili izjavu Europskog respiratornog društva o vježbama i rehabilitaciji pacijenata s teškom kroničnom plućnom hipertenzijom, *ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension* o primjeni kardiopulmonalne rehabilitacije kod teške kronične plućne hipertenzije. Zaključili su da su preporuke bazirane na niskoj razini GRADE sigurnosti dokaza. Potrebna su daljnja istraživanja o učinku vježbanja kod riskantnih slučajeva i definirati metodu vježbi. (38). Svrha ovog preglednog rada bila je utvrditi postojeće dokaze kardiopulmonalne rehabilitacije kod PH ispitati učinkovitost i sigurnost intervencije. Od 8 istraživanja kvaliteta dokaza je bila niska za iskazane ishode osim kod QoL umjerene izvjesnosti kvalitete dokaza.

## ZAKLJUČAK

Dosadašnja istraživanja potvrdila su da nadzirana kardiopulmonalna rehabilitacija kod stabilnih PH pacijenata pod medikamentoznom terapijom može poboljšati kardiopulmonalni kapacitet i kvalitetu života. Kardiopulmonalna rehabilitacija koja najčešće uključuje aerobne vježbe, vježbe snage mišićne mase ekstremiteta i vježbe respiratorne mišićne mase. Indikacija za intervenciju je tlak iznad 20 mm Hg u plućnoj arteriji. Prisutnost simptoma: nepodnošenja napora, zaduha, slabost, presinkopa i klinički znakovi popuštanja desne strane srca. ESC/ERS smjernice preporučuju nadziranu i monitoriranu kardiopulmonalnu rehabilitaciju kao dodatak terapiji lijekovima (*class-IIa.level of evidence B*). Postavlja se pitanje kakav je učinak kardiopulmonalne rehabilitacije, koji su rezultati same intervencije i koliko je doprinos poboljšanju kvalitete života pacijentima sa plućnom hipertenzijom. Cilj ovog preglednog rada je bio istražiti ishode kardiopulmonalne rehabilitacije na pacijente s plućnom hipertenzijom. Testirane su dvije hipoteze: prva da li postoji poboljšanje funkcionalnog kapaciteta, snage respiracijske mišićne mase i kvalitete života kod pacijenata s plućnom hipertenzijom nakon kardiopulmonalne rehabilitacije i druga, postoji li razlika u hemodinamskim parametrima (ultrazvuk i biomarker srčanog popuštanja) prije i poslije kardiopulmonalne rehabilitacije. Temeljeno na dokazima niske do umjerene kvalitete, kardiopulmonalna rehabilitacija može rezultirati povećanjem funkcionalnog kapaciteta, snage inspiratorne mišićne mase i kvalitete života. Moglo bi rezultirati poboljšanjem sistoličkog tlaka desnog ventrikla kod pacijenata s plućnom hipertenzijom, ejijske frakcije kod srčanog zatajenja i mogla bi smanjiti vrijednost biomarkera srčanog popuštanja kod pacijenata s plućnom hipertenzijom. Karakteristike istraživanja pokazuju da su istraživanja najčešće provedena na kategoriji 1.(PAH) i kategoriji 4. (CTEPH) WHO PH klasifikacije. Najvećim udjelom WHO FC II-III, većim postotkom ženske populacije, srednje dobi. Kardiopulmonalna rehabilitacija se provodila od šest tjedana do šest mjeseci u bolnici i/ili poliklinici i samostalno kod kuće. Modaliteti, intenzitet, frekvencija vježbi i trajanje rehabilitacije su nedefinirana i neujednačena. Istraživanja koja su uključivala sve tri komponente vježbanja imala su značajnije rezultate u ishodima. Hemodinamski parametri se nedovoljno prikazuju kao ishodi nakon intervencije. Veliki ili nejasan je rizik od pristranosti u istraživanjima. Buduća istraživanja trebala bi uključiti sve ostale kategorije, naročito najzastupljeniju kategoriju 2. uzrokovanu bolestima lijevog srca , one s težim oblikom bolesti i s više oboljenja. Potrebna su i istraživanja o patofiziološkim mehanizmima uzroka bolesti, stopi preživljavanja i trenutke pogoršanja plućne hipertenzije. Neželjeni događaji nisu dovoljno praćeni. Koliko traje benefit od rehabilitacije je nejasan.

Potrebna su prospektna istraživanja koja bi pratila učinak kardiopulmonalne rehabilitacije na ishode kroz dulji period vremena. Istraživanja temeljena na dokazima pružaju dovoljno informacija za provođenje sigurne i učinkovite kardiopulmonalne rehabilitacije na boljitak funkcionalnog kapaciteta, kardiorespiratornog kapaciteta i kvalitete života pacijenata sa plućnom hipertenzijom.

## LITERATURA

1. Butorac A. Plućna hipertenzija [diplomski] Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu 2018. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:908053>
2. Humbert M, Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An insider view on the World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Lancet Respir Med.* 2019 Jun;7(6):484-485. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956061/>
3. Jakopović M, Hećimović A, Janković M, Samaržija M. Pulmonary hypertension- diagnostic and therapeutic options. *Medical Sciences.* 2015;41:25-33. <https://hrcak.srce.hr>
4. Benjamin N, Marra AM, Eichstaedt C, Grünig E. Exercise Training and Rehabilitation in Pulmonary Hypertension. *Heart Failure Clinics.* 2018;14(3):425–430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966639/>
5. Berne RM et Levy MN. Fiziologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1993.561str.
6. Nogueira-Ferreira R, Moreira-Gonçalves D, Santos M, Trindade F, Ferreira R, Henriques-Coelho T. Mechanisms underlying the impact of exercise training in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2018 Jan;134:70-78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413511/>
7. Keen C, Fowler-Davis S, McLean S, Manson J. Physiotherapy practice in pulmonary hypertension: physiotherapist and patient perspectives. *Pulmonary Circulation.* 2018;8(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6055281/>
8. Franić M, Dokuzović S i Petrak J. Sustavni pregled-podloga medicini utemeljenoj na znanstvenim spoznajama. *JAHS.* 2016;2(2):113-120. <https://hrcak.srce.hr>
9. Marra AM, Egenlauf B, Bossone E, Eichstaedt C, Grünig E, Ehlken N. Principles of rehabilitation and reactivation: pulmonary hypertension. *Respiration.* 2015;89(4):265-73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25675846/>
10. Babu AS, Padmakumar R, Maiya AG, Mohapatra AK, Kamath RL. Effects of Exercise Training on Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review of Clinical Trials. *Heart Lung Circ.* 2016 Apr;25(4):333-41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26703447/>
11. González-Saiz L, Fiuza-Luces C, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Quezada-Loaiza CA, Flox-Camacho A et al. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi+12 trial. *Int J Cardiol.* 2017 Mar 15;231:277-283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28189191/>

12. Mehani SHM, Abdeen HAA. Cardiopulmonary rehabilitation program impact on prognostic markers in selected patients with resting and exercise-induced ventilatory inefficiency: a clinical trial. *J Phys Ther Sci.* 2017 Oct;29(10):1803-1810. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184292/>
13. Karapolat H, Çınar ME, Tanıgör G, Nalbantgil S, Kayıkçıoğlu M, Moğulkoç N, Kültürsay H. Effects of cardiopulmonary rehabilitation on pulmonary arterial hypertension: A prospective, randomized study. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2019 May 8;65(3):278-286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31663077/>.
14. Eichstaedt CA, Benjamin N, Xanthouli P, Marra AM, Grünig E. The role of rehabilitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med.* 2019 Sep;25(5):398-404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365372/>
15. Zeng X, Chen H, Ruan H, Ye X, Li J, Hong C. Effectiveness and safety of exercise training and rehabilitation in pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2020 May;12(5):2691-2705. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330286/>
16. Kagioglou O, Mouratoglou SA, Giannakoulas G, Kapoukranidou D, Anifanti M, Deligiannis A et al.. Long-Term Effect of an Exercise Training Program on Physical Functioning and Quality of Life in Pulmonary Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Biomed Res Int.* 2021 Feb 26;2021:8870615. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728346>
17. Yan L, Shi W, Liu Z, Zhao Z, Luo Q, Zhao Q et al. The benefit of exercise-based rehabilitation programs in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Circ.* 2021 May 27;11(2):20458940211007810. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104422/>
18. Dong C, Li Y. Exercise Rehabilitation Training in Patients With Pulmonary Hypertension: A Review. *Heart Lung Circ.* 2022 Oct;31(10):1341-1348. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35840511/>
19. Morris NR, Kermeen FD, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD011285. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28099988/>
20. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006 Oct 3;114(14):1482-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16982941/>



21. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009 Sep;34(3):669-75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720810/>
22. Martínez-Quintana E, Miranda-Calderín G, Ugarte-Lopetegui A, Rodríguez-González F. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis.* 2010 Jan-Feb;5(1):44-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20136857/>
23. Fox BD, Kassirer M, Weiss I, Raviv Y, Peled N, Shitrit D, Kramer MR. Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. *J Card Fail.* 2011 Mar;17(3):196-200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21362526/>
24. Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration.* 2011;81(5):394-401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21311162/>
25. Grünig E, Maier F, Ehlken N, Fischer C, Lichtblau M, Blank N et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther.* 2012 Jun 18;14(3):R148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22709477/>
26. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2012 Jul;40(1):84-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323570/>
27. Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fischer C et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2012;7(7):e41603. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848542/>
28. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 20;168(1):375-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23041100/>
29. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2013 Feb 1;143(2):333-343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22922554/>
30. Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with

- pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2013 May;107(5):778-84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23478192/>
31. Ley S, Fink C, Risse F, Ehlken N, Fischer C, Ley-Zaporozhan J et al. Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol.* 2013 Feb;23(2):324-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22886553/>
  32. Saglam M, Arikan H, Vardar-Yagli N, Calik-Kutukcu E, Inal-Ince D, Savci S et al. Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2015 May-Jun;35(3):198-206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25909652/>
  33. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):35-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231884/>
  34. Aslan GK, Akıncı B, Yeldan I, Okumus G. A randomized controlled trial on inspiratory muscle training in pulmonary hypertension: Effects on respiratory functions, functional exercise capacity, physical activity, and quality of life. *Heart Lung.* 2020 Jul-Aug;49(4):381-387. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32143877/>
  35. Atef H, Abdeen H. Effect of exercise on sleep and cardiopulmonary parameters in patients with pulmonary artery hypertension. *Sleep Breath.* 2021 Dec;25(4):1953-1960. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33604801/>
  36. M. J. Page et al. Pravila PRISMA 2020.: ažurirane smjernice za izvještavanje u sustavnim pregledima. *Medicina fluminensis.* 2021;57:444-465. Dostupno na: <https://hrcak.srce>.
  37. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, McNamara RJ, Spencer LM, Jenkins SC et al. Lung Foundation Australia and the Thoracic Society of Australia and New Zealand. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology.* 2017 May;22(4):800-819. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28339144/>
  38. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Feb 28;53(2):1800332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578391/>
  39. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of

pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023 Jan 6;61(1):2200879.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36028254/>

## **PRIVITCI**

Prilog A: Popis ilustracija

### **Tablice**

- Tablica 1. Klasifikacija plućne hipertenzije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji
- Tablica 2. Funkcionalna klasifikacija plućne hipertenzije Svjetske zdravstvene organizacije
- Tablica 3. Bazične karakteristike sudionika
- Tablica 4. Sumarno karakteristike istraživanja
- Tablica 5. Sumarno rezultati
- Tablica 6. Normalnost raspodjele
- Tablica 7. Wilcoxonov test za male zavisne uzorke
- Tablica 8. Rizik od pristranosti odabranih istraživanja

### **Slike**

- Slika 1. Dijagram toka

### **Grafovi**

- Graf 1. Histogram očekivane normalnosti
- Graf 2. Box i Whisker plot
- Graf 3. Histogram vrijednosti 6MWD (m) prije i poslije intervencije

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam u 30.10.1965. godine u Glen Cove-u, država New York, SAD. Osnovnu školu sam dvije godine pohađala u Bryn Mawr-u, Pennsilvanya, SAD, a završila sam osnovnoškolsko obrazovanje u OŠ Vladimir Nazor u Zagrebu. Srednjoškolsko obrazovanje pohađala sam dvije godine Matematičko informativni centar (MIOC) u Zagrebu zadnje dvije godine Zdravstveni obrazovni centar (ZOC), Zagreb i diplomirala za medicinsku sestru, smjer instrumentarka. Od 1984. godine radila sam kao instrumentarka u Poliklinici za Plastičnu i estetsku kirurgiju, Boško Milojević dr. med., spec. otorinolaringologije. 1989. godine zaposlila sam se u Sanatorium-u Dr Hoff, Graz, Austrija kao voditeljica kirurških sala do 1997. godine. Povratkom u Hrvatsku, zastupala sam poduzeće De Puy (ortopedske endoproteze i fiksateri kralježnice). 2004. godine zaposlila sam se na Klinici za unutarnje bolesti, KB Sveti Duh, Zagreb, Odjel Kardiologije i krvožilnog sustava u laboratoriju za invazivnu kardiologiju. 2015.godine diplomirala sam za prvostupnika fizioterapije. Od 03.06. 2019.godine zaposlenik sam Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KB Sveti Duh gdje sam i danas u stalnom radnom odnosu. 2022. godine upisujem Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci, Diplomski studij fizioterapije.