

ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ И СРЧАНА СЛАБОСТ СА ОЧУВАНОМ ЕЈЕКЦИОНОМ ФРАКЦИЈОМ ЛЕВЕ КОМОРЕ

Лидија Микић¹, Марија Бабић², Арсен Ристић^{2,3}, Наташа Марковић Николић^{1,3},
Станимир Стојиљковић⁴, Марија Мацура⁴, Дејана Поповић^{2,5}

¹Клиничко болнички центар Звездара, Србија

²Универзитетски клинички центар Србије, Србија

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија

⁴Факултет спорта и физичког васпитања, Универзитет у Београду, Србија

⁵Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Србија

Сажетак

Срчана слабост са очуваном ејекционом фракцијом леве коморе (HFpEF) представља клинички синдром у коме је оштећена структура и функција срца, са крутошћу срчаног мишића и повећаним притисцима у дијастоли и у плућној циркулацији, који је по најновијим схватањима системска болест микроциркулације са хроничном инфламацијом и болешћу ћелијског метаболизма. Циљ овог рада био је да се на основу доступних истраживања одреди повезаност између физичке активности и HFpEF. Сумирањем литературних података показано је да седентарни начин живота представља фактор ризика за настанак HFpEF, а да континуирана физичка активност превенира настанак HFpEF, док код особа које су већ оболеле од HFpEF повећава функционални капацитет, као и квалитет живота, доминантно услед побољшања оксидативног метаболизма периферних мишића. Утицај на побољшање дијастолне функције срца особа са срчаном слабешћу још увек је предмет испитивања. Болесници са HFpEF најчешће имају веома смањену толеранцију напора, те је индиковано индивидуализовано прописивање физичке активности у складу са њиховим могућностима и толеранцијом напора, најбоље комбинација аеробног тренинга, вежби снаге, баланса и адекватне дијете. Златни стандард за процену аеробног капацитета је кардиопулмонални тест оптерећења, и он омогућава мерење параметара као што су потрошња кисеоника, максимална срчана фреквенца, и први и други анаеробни праг, који омогућавају дозирање интензитета физичког оптерећења.

Кључне речи: HFpEF / ФУНКЦИОНАЛНИ КАПАЦИТЕТ / КАРДИОПУЛМОНАЛНИ ТЕСТ ОПТЕРЕЋЕЊА / СЕДЕНТАРНИ НАЧИН ЖИВОТА / ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ

Кореспонденција са ауторима: Лидија Микић, Е = mail: lidiyamikic5@icloud.com

Лидија Микић <https://orcid.org/0009-0000-2897-1798>

Марија Бабић <https://orcid.org/0009-0007-5803-6259>

Арсен Ристић <https://orcid.org/0000-0002-0713-1180>

Наташа Марковић Николић <https://orcid.org/0000-0002-3471-0946>

Станимир Стојиљковић <https://orcid.org/0009-0006-8083-6079>

Марија Мацура <https://orcid.org/0000-0003-0441-1133>

Дејана Поповић <https://orcid.org/0000-0002-6647-5872>

СРЧАНА СЛАБОСТ КАО КОМПЛЕКСАН КЛИНИЧКИ СИНДРОМ

Срчана слабост је комплексан клинички синдром настаје нарушавањем структуре и функције срца, манифестује се симптомима као што су замор и слаба толеранција напора, осећај недостатка даха, гушење при лежању на равном, отицање потколеница (McDonagh, 2021). Срце као централни орган циркулације има функцију да усисава крв са периферије, шаље је у плућа на оксигенацију и поново пумпа у све остале системе органа, омогућавајући адекватну дистрибуцију кисеоника и осталих неопходних материја у читавом организму (Verhoeff, 2017). Срчана слабост настаје када срце нема адекватну пумпну способност или када и даље има релативно очувану контрактилну снагу, али је нарушен процес пуњења крвљу у дијастоли (McDonagh, 2021, Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010). Од срчане слабости болује више од 60 милиона људи широм света (Groenewegen, 2020). Некадашња подела на систолну и дијастолну срчану слабост замењена је поделом према ејекционој фракцији леве коморе срца (LV EF) која представља проценат крви који се испумпа у току једног срчаног циклуса у односу на волумен крви на крају дијастоле. Према овој подели постоји срчана слабост са сниженом LV EF <40% (HFrEF од енглеских речи heart failure with reduced EF), благо сниженом LV EF 40-49% (HFmrEF од енглеских речи heart failure with mildly reduced EF) и очуваном LV EF \geq 50%, (HFpEF од енглеских речи heart failure with preserved EF) (McDonagh, 2021, Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010).

Дуго времена клиничари су препознавали и лечили само очигледно систолно попуштање срца (HFrEF), док је дијастолна срчана слабост (HFmrEF и HFpEF) била предмет дискусије (Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010). Последњих година HFpEF не само да је препозната као посебан клинички ентитет, већ је у средишту интересовања кардиолога читавог света. Сматра се да је њена учесталост у порасту и да, ако је некад и била мање заступљена варијанта срчане слабости, сада је изједначена са HFrEF, а по последњим истраживањима процењује се да ће њена учесталост достићи и до 70% од укупне популације оболелих од срчане слабости (Vasan, 2018, Savarese, 2022), с обзиром на растућу преваленцу од око 1% у односу на HFrEF годишње (Borlaug, 2020).

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА СРЧАНЕ СЛАБОСТИ СА ОЧУВАНОМ ЕЈЕКЦИОНОМ ФРАКЦИОМ (HFpEF)

Разумевање HFpEF мењало се како су истраживања на овом пољу напредовала. Далеки пут пређен је од поимања класичног једноставног модела дијастолне дисфункције срца као последице дугогодишње хипертензије која узрокује концентрично ремоделовање и хипертрофију срчаног мишића, до назнака да је HFpEF заправо болест микроваскулатуре и ћелијског метаболизма (Gevaert, 2022). Оно што је примећено, јесте да су болесници који болују од овог типа срчане слабости фенотипски слични и да су то чешће старије жене, гојазне, које имају артеријску хипертензију и поремећај ритма срца – атријалну фибрилацију (Pfeffer, 2019, Gevaert, 2022). Како је типичан HFpEF пацијент гојазна, задихана жена која слабо толерише напор (Gevaert, 2022), поставило се питање да ли је ово изолована болест срца или само срчана манифестација системске дисфункције коју карактеришу повећана телесна маса, системска инфламација и оштећена микроциркулација, иза чега се крије дугогодишња физичка неактивност и неадекватна исхрана (Gevaert, 2022, Pandey, 2018, Pandey&Berry 2015). Из наведеног произилази и хипотеза да се управо редовном физичком активношћу и здравом исхраном може превенирати овај вид срчане слабости, али да то могу бити и модалитети лечења, што ће бити детаљније размотрено у тексту који следи.

Патофизиолошки, оно што нарушава фазе активне и пасивне релаксације срчаног мишића у дијастоли је његова крутост која је условљена променама како екстрацелуларног матрикса, у којем се накупља колаген, тако и променама самих кардиомиоцита и њихових контрактилних протеина (Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010, Borlaug, 2011). Нађена је веза између степена фосфорилације протеина титина и еластичности кардиомиоцита (Borlaug, 2010). Доказано је да код метаболичког синдрома постоји хронично повишен ниво проинфламаторних цитокина и оксидативног стреса (Paulus, 2020), који утичу

на повећану експресију одређених сигналних путева, фосфорилацију титина, накупљање колагена у интерцелуларном простору, што све води повећању крутости срчаног мишића (Borlaug, 2010, Paulus, 2020). Седентарни начин живота, старење и гојазност доводе до хроничне системске инфламације, а показано је да физичка активност смањује концентрацију проинфламаторних цитокина (Mogawin, 2021, Parathanasiou, 2022, Nayashino, 2014).

Тренутно, узимајући све у обзир, критеријуми запостављање дијагнозе HFpEF су присуство симптома срчане слабости (отежано дисање, смањена толеранција напора) и LV EF $\geq 50\%$ са повећаним притиском пуњења LV, што подразумева притисак у плућним капиларима (PCWP од енг. Pulmonary capillary wedge pressure) ≥ 15 mmHg у миру, односно ≥ 25 mmHg приликом вежбања (McDonagh, 2021, Borlaug, 2020).

СРЧАНА СЛАБОСТ - HFpEF И ТОЛЕРАНЦИЈА НАПОРА

Имајући у виду да је HFpEF заправо синдром и да се манифестује мултиорганском дисфункцијом, на смањену толеранцију напора ових особа утичу срчани, али и периферни механизми (Guazzi 2022, Varatto, 2022, Nayor, 2020). Притисак у левој комори (у даљем тексту ЛК) не мора да буде значајно висок у миру, али у напору долази до хемодинамске инсуфицијенције услед нарушене активне и пасивне релаксације срчаног мишића, хронотропне инкомпетенције и сниженог ударног волумена – притисак пуњења ЛК расте, он се ретроградно преноси на леву преткомору и плућну капиларну мрежу (Borlaug, 2010, Borlaug, 2011, Paulus, 2020, Guazzi 2022, Varatto, 2022, Nayor, 2020). На неадекватан одговор на напор утичу и чести преткоморски поремећаји ритма и изостанак функције леве преткоморе (Paulus, 2020, Guazzi, 2022, Nayor, 2020). Томе доприносе поремећаји вентилације и анемија који су често удружени са HFpEF (Guazzi, 2022, Nayor, 2020). У студији која је испитивала утицај различитих хемодинамских параметара на толеранцију напора, Wolsk и сарадници издвојили су три варијабле које су независно биле у корелацији са смањеном толеранцијом напора у HFpEF – PCWP, снижен ударни волумен ЛК и као посебна варијабла издвојен је и индекс телесне масе (Wolsk, 2019). Последњих година све више се сазнаје о смањеној перфузији и нарушеном оксидативном метаболизму периферних мишића болесника са HFpEF (Upadhye, 2015, Adams, 2016). У студији објављеној прошле године, Sarma и сарадници фармаколошки су снизили плућни капиларни притисак и изложили испитанике физичкој активности, али то није довело до боље толеранције напора (Sarma, 2023). Добро је познато да потрошња кисеоника зависи како од минутног волумена срца, тако и од периферне искористивости, односно дифузије кисеоника између периферне микроциркулације и мишића (Guazzi, 2022). Ово су испитивали Houstis и аутори, и детаљном анализом параметара кардиопулмоналног тестирања дошли до закључка да је доминантан разлог снижене толеранције напора поред смањеног ударног волумена ЛК заправо смањена периферна дифузија (Houstis, 2018). Поставља се питање – да ли је заправо HFpEF болест митохондрија и коју улогу у патофизиологији и лечењу HFpEF има физичка активност?

ФИЗИЧКА НЕАКТИВНОСТ КАО ФАКТОР РИЗИКА ЗА HFpEF

Великим опсервационим студијама показана је узрочно последична веза између седентарног начина живота и дијастолне дисфункције срца (Brinker, 2014, Pandey&Allen, 2017, Bhella, 2014). Brinker и аутори су у свом истраживању регрутовали 1678 мушкараца и 1247 жена и укључили их у велику епидемиолошку кохорту Истраживачког Института Купер у Даласу, САД, где им је у периоду од 1999. До 2011. Године урађен ехокардиографски преглед (Brinker, 2014). Испитанике су поделили у четири групе према нивоу физичке кондиције коју су мерили протоколом по Балкеу на покретној траци. Анализом корелације између ехокардиографских параметара – релативне дебљине зида ЛК, волумена леве преткоморе, енд-дијастолног дијаметра ЛК, LV EF, дијастолне брзине покрета митралног анулуса и новао физичке кондиције испитаника дошло се до закључка да су особе са мањом физичком кондицијом много чешће имале концентрично ремоделовање срца и ехокардиографске знаке

дијастолне дисфункције, што је имплицирало да те особе имају и већи ризик од развоја HFpEF касније у животу (Brinker, 2014). И заиста, Pandey и аутори су даљом анализом медицинских картона кохорте поменуте студије Института Купер дошли до закључка да су особе које су живеде седентарним начином живота у средњој животној доби, много чешће хоспитално лечене због срчаног попуштања касније у животу (Pandey&Patel, 2015). Аутори су прорачунали да повећање физичке активности за само једну метаболичку јединицу (MET од енг. Metabolic equivalent of task), за 17% смањује ризик од хоспитализације због срчане слабости у будућности. Оно што је значајно је да је физичка активност издвојена као независан фактор ризика без обзира на друге кардиоваскуларне коморбидитете, односно факторе ризика (Pandey&Patel, 2015). Слични резултати добијени су анализом кардиореспираторног функционалног капацитета и ехокардиографских параметара 2544 особе старости од 18 до 30 година које су биле укључене у Cardia студију (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) (Pandey&Allen, 2017). Кардиореспираторни функционални капацитет и кондиција испитаника процењивани су стандардним тестом оптерећења по модификованом Балкеовом протоку и пријављеним нивоом физичке активности. Понављањем ултразвучног прегледа срца након 20 година праћења дошло се до закључка да је низак ниво кардиореспираторног функционалног капацитета био удружен са повећаним притиском пуњења леве коморе, што је патогномично за HFpEF. Ове особе имале су чешће и нарушену контрактилност срчаног мишића. Ипак, низак ниво физичке кондиције био је независан фактор ризика за постојање дијастолне дисфункције, док је његов утицај на контрактилну способност срца био повезан са постојањем других кардиоваскуларних фактора ризика (Pandey&Allen, 2017). Bella и аутори су опсервирани 102 здраве особе старије животне доби и показали да старење и седентарни начин живота доводе до повећане крутости срчаног мишића, али да редовно вежбање барем 4-5 пута недељно утиче на повећану растегљивост, односно комплијантност срчаног мишића (Bhella, 2014). Метаанализом више од 10 различитих кохортних студија показано је да је превенција настанка срчане слабости дозно зависна од нивоа физичке активности (Pandey&Garg, 2015, Pandey&LaMonte, 2017), као и да је физичка неактивност изоловани фактор ризика за настанак HfrEF, али не и HFpEF (Kraigher-Krainer, 2013).

ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ КАО ТЕРАПИЈСКИ МОДАЛИТЕТ

Код млађих особа које живе седентарним начином живота, физичка активност може довести до пожељне релаксације срчаног мишића (Howden, 2018). Niede и аутори су показали да годину дана интензивног вежбања, код асимптоматских особа средње животне доби са постојећим знацима хипертрофије ЛК и дијастолне дисфункције срца, доводи до смањења крутости срчаног мишића и превенције настанка HFpEF (Niede, 2021). Опште је позната и доказана корист редовне физичке активности у примарној превенцији кардиоваскуларних болести, али је све више пажње усмерено на секундарну превенцију, лечење и кардиоваскуларну рехабилитацију (Arnett, 2019, Pelliccia, 2020).

Донедавно, за лечење HFpEF није било фармаколошких опција. Према препорукама за лечење срчане слабости Европског удружења кардиолога (McDonagh, 2021), физичка активност је индикована за све болеснике са срчаном слабошћу у складу са њиховим могућностима, како би се унапредила кондиција, квалитет живота и смањио број хоспитализација због срчане слабости (класа препорука I, ниво доказа A). Кардиоваскуларну рехабилитацију и физичку активност треба размотрити и код особа са унапредовалом срчаном слабошћу, коморбидитетима и веома смањеном толеранцијом напора (класа препорука IIa, ниво доказа C) (McDonagh, 2021). HF-ACTION студија показала је да је дозирања индивидуализована физичка активност безбедна код особа са срчаном слабошћу (O'Connor, 2009). Рандомизоване клиничке студије које су спровођене уназад 2 деценије показале су недвосмислено да физичка активност повећава аеробни капацитет и барем делимично квалитет живота особа које болују од HFpEF (Alves, 2012, Angadi, 2012, Da Silveira, 2020, Edelmann, 2011, Fu, 2016, Gary, 2004, Naykowsky, 2012, Kitzman, 2010, Kitzman, 2013, Kitzman 2016, Smart, 2012). Оно што није најјасније је да ли, као

код особа без срчане слабости, и код особа са HFpEF физичка активности може индуковати реверзно ремоделовање и побољшање дијастолне функције срца. У појединачним студијама, спроведеним на мањем броју испитаника, било је запажено побољшање морфо-функционалних карактеристика срца (Edelmann, 2011, Fu, 2016, Angadi, 2012, Da Silveira, 2020). Edelmann и сарадници су показали да је након 6 месеци контролисаног вежбања 3 пута недељно, које је подразумевало 35 минута вожње бицикла и 35 минута тренинга снаге, дошло до побољшања ехокардиографских параметара дијастолне функције – притиска пуњења LV [рана брзина пуњења ЛК у дијастолу (E)/рана ануларна митрална брзина пуњења ЛК (e')] и индексираних волумена леве преткоморе (LAVI) (Edelmann, 2011). И друге студије које су анализирале утицај различитих модалитета и интензитета вежбања на дијастолну функцију, такође су показале њихов позитиван утицај (Fu, 2016, Angadi, 2012, Da Silveira, 2020). Метаанализом ових студија, ипак, за сада није нађено статистички значајно побољшање параметара дијастолне функције (Pandey&Parashar, 2015, Fukuta, 2019, Lin, 2022). С обзиром да физичка активност доводи до побољшања функционалног и аеробног капацитета особа које болују од HFpEF, а без значајног утицаја на срчану функцију, намеће се претпоставка да постоје други механизми преко којих вежбање испољава своју корист. Naukowsky и аутори су показали да је у њиховој студији од 40 учесника (од тога 18 контрола), највећи утицај (84%) на побољшање аеробног капацитета или вршне потрошње кисеоника (peak VO₂) имала побољшана искористљивост, односно дифузија кисеоника на периферији (a-vO₂diff – arteriovenous oxygen content difference) (Naukowsky, 2012). Физичка активност доводи до молекуларних и ћелијских промена у периферним мишићима, повећава се њихов оксидативни потенцијал (Adams, 2016, Winzer, 2022). Показано је да одређени модалитети вежбања (HIIT - high intensity interval training) код болесника са HFpEF повећавају енергетски метаболизам мишића (Bozkurt, 2021). Прва велика мултицентрична студија која је поредила различите модалитете вежбања код особа са HFpEF, OptimEx- Clin, завршена је 2018. Године (Mueller, 2021). Студија је спроведена у 5 центара у Немачкој, Белгији и Норвешкој и обухватила је 120 жена и 60 мушкараца са стабилном HFpEF просечне старости 70 година и БМИ 30 кг/м², NYHA II. Учесници су били рандомизовани у три групе: 1) 58 је било у програму HIIT – 3 пута недељно по 38 минута (4 минута интензивне активности са 3 минута паузе између); 2) 58 је било у програму континуираног аеробног тренинга умереног интензитета (MCT од енгл. moderate continuous aerobic training) – 5 пута недељно 40 минута; и 3) 60 испитаника су биле контроле којима је саветована физичка активност према актуелним препорукама. После три месеца вежбања под надзором истраживача, студија је настављена још 9 месеци без директног надзора. Након 3 месеца дошло је до побољшања аеробног капацитета код болесника који су спроводили HIIT и MCT (VO₂ се повећала за 1.0 мЛ/кг/мин након HIIT и 1.6 мЛ/кг/мин након MCT, а у контролној групи само за 0.6 мЛ/кг/мин). Није уочена статистички значајна разлика између различитих модалитета вежбања, иако је у претходно спровођеним мањим рандомизованим клиничким испитивањима HIIT показао супериорност (Angadi, 2012, Da Silveira, 2020, Siddiqi, 2023). Наиме, познато је да је код здравих особа превенција кардиоваскуларног ризика већа што је интензитет вежбања већи (Schnohr, 2011). Показано је да интервално вежбање високог интензитета у мишићима доводи до повећаног накупљања метаболита, јона и слободних радикала који покрећу сигналне ћелијске путеве, који утичу на експресију специфичних генских локуса, што све повећава оксидативни капацитет митохондрија и искористљивост кисеоника (Hansen, 2021, MacInnis, 2016). Утицај вежбања на периферну циркулацију и ендотелну функцију је предмет будућих истраживања. Секундарном анализом OptimEx студије, Gevaert и аутори указали су на то да, иако су показатељи атеријске крутости поремећени код особа са HFpEF, ендотелна функција није значајно нарушена. Њиховом анализом једногодишњи програм вежбања (HIIT и MCT) није довео до побољшања периферне атеријске и ендотелне функције (Gevaert, 2023).

КАРДИОПУЛМОНАЛНИ ТЕСТ И HFpEF

Златни стандард за процену физичке кондиције – укупног функционалног капацитета организма је кардиопулмонални тест оптерећења (Guazzi, 2017). У овом тесту испитаници се излажу прогресивном напору на покретној траци или бициклу, уз истовремену анализу крвног притиска, елетрокардиограма (ЕКГ), концентрације гасова у издахнутом ваздуху мерених преко маске на лицу, а детектује се и појава евентуалних симптома. (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017). Кардиопулмоналним тестом процењује се функција срца и плућа, као и периферне мускулатуре. Најзначајнији параметер који служи за процену физичке кондиције, односно функционалног капацитета је peak VO_2 . Према Фиковом принципу, VO_2 зависи како од минутног волумена срца, тако и од периферне искористљивости кисеоника ($\text{VO}_2 = Q \times [\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2]$) (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017). За сваку особу постоји предвиђена максимална VO_2 , ($\text{pred VO}_2 \text{ max}$) која се рачуна на основу година и пола, а кардиопулмоналним тестом мери се који је проценат предвиђене максималне VO_2 постигнут. Уколико је при максималном кардиопулмоналном тесту постигнута peak VO_2 мања од 80% $\text{pred VO}_2 \text{ max}$ или мања од 15-20 мЛ/кг/мин сматра се да је аеробни капацитет снижен (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017). Особе које болују од НФрЕФ имају веома снижену толеранцију напора, њихова просечна peak VO_2 је око 15 мЛ/кг/мин, што значи да им је за дневне активности попут облачења одеће потребно око 60% укупне снаге, за спор ход око 70%, те да су они често функционално зависни од других особа (Nayor, 2020). На основу осталих параметара који се процењују може се стећи увид у то да ли је узрок замарања централног или периферног порекла, да ли га узрокује доминантно дисфункција срца или плућа, или је пак проблем у периферној искористљивости кисеоника (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017).

ПРОПИСИВАЊЕ ВЕЖБАЊА КАО ТЕРАПИЈА ЗА ОСОБЕ СА НФрЕФ

Прескрипција вежбања особама које болују од срчане слабости мора се спроводити са великим опрезом и на начин који подразумева адекватну евалуацију постојећег кардиореспираторног статуса (Hansen, 2021, Sachdev, 2023, Mezzani, 2012). Иницијална евалуација кардиореспираторног статуса и кондиције особе спроводи се кардиопулмоналним стрес тестом (Guazzi, 2022, Hansen, 2021, Mezzani, 2012). Алтернативно, са много мањом прецизношћу, за процену кондиције може се користити обичан тест физичким оптерећењем, без мерења концентрације гасова у издахнутом ваздуху (Fletcher, 2013). Рачунањем параметара као што су peak VO_2 , максимална срчана фреквенца, први и други вентилаторни праг (VT_1 и VT_2), кардиопулмонални тест омогућава адекватно дозирање и планирање програма вежбања (Binder, 2008, Cavigli, 2020, D'Ascenzi, 2022). Максимална срчана фреквенца (HR max) је параметар на основу кога се традиционално прописивала физичка активност, ипак, кардиопулмонални тест омогућава још прецизнију процену како постојећег функционалног капацитета, тако и оног који би требало достигнути. Штавише, интензитет вежбања се одређује процентом peak VO_2 који би током вежбања требало постићи, а у томе помажу и VT_1 и VT_2 . VT_1 или први лактатни праг, представља моменат када је организам исцрпео постојеће аеробне капацитете и када ћелије прелазе на анаеробни метаболизам, у којем се молекул глукозе редукује до лактата, а потом због снижавања рН крви долази до повећања минутне вентилације (VE). При кардиопулмоналном тесту оптерећења, VT_1 може се препознати као пораст нагиба криве односа VE и продукције угљендиоксида (VCO_2). То се дешава на око 50-60% peak VO_2 . Када се исцрпе компензаторни вентилаторни пуферски механизми, долази до поновног пораста лактата у крви и пада рН, и тај моменат представља VT_2 . Он се обично дешава на 70-80% максималног аеробног капацитета (Binder, 2008, Cavigli, 2020, D'Ascenzi, 2022). На основу ових параметара може се прописати вежбање жељеног интензитета:

- 1) лака физичка активност подразумева ону при којој није достигнут VT_1 , што значи интензитета мањег од 40% peak VO_2 или 55% HR max ;
- 2) умерен интензитет физичке активности је на 40-69% peak VO_2 или 55-74% HR max ;
- 3) интензивна физичка активност на 70-85% peak VO_2 и 75-90% HR max ;
- 4) веома интензивна физичка активност подразумева да је достигнут и VT_2 , тј. Интензитета већег од 85% peak VO_2 и 90% HR max (Pelliccia, 2020).

Иако се HR max лакше процењује, адекватније је дозирање физичке активности коришћењем VO₂, VT1 и VT2, зато што је HR max под утицајем фармаколошке терапије која се користи за лечење коморбидитета HFpEF (D'Ascenzi, 2022).

Прескрипција вежбања подразумева да се одреде интензитет, трајање вежбања, број сесија у току недеље, тип вежби (Hansen, 2021, Mezzani, 2012). Према препорукама Европског удружења кардиолога за спортску кардиологију и физичку активност особа оболелих од кардиоваскуларних болести из 2020. Године, за особе са хроничном срчаном слабошћу препоручује се 3-5 пута недељно аеробна физичка активност интензитета 40-80% peak VO₂, трајања 20-60 минута, континуирано или у интервалима, у комбинацији са свакодневним тренинзима баланса и тренинзима снаге 2-3 пута недељно (10-15 понављања 8-10 различитих вежби интензитета 40-60% максималне вољне контракције), са прогресивним повећањем волумена активности на редовним контролама ординирајућег лекара сваких 3-6 месеци. За болеснике са HfрEF препоручује се почети са 10 минута аеробног тренинга и 10 минута вежби снаге, да би се у следећих месец дана достигло барем 30-45 минута физичке активности три или више пута у току недеље. Саветује се и промена начина живота и осталих фактора ризика (класа препоруке I, ниво доказа Ц) (Pelliccia, 2020). За сада нема поузданих података о томе да ли је НПТ супериорнији у односу на МСТ (Mueller, 2021, Siddiqi, 2023), код особа са HfрEF, али оно што је неминовно јесте да је увођење редовне физичке активности у складу са њиховим могућностима апсолутно индиковано (McDonagh, 2021, Pelliccia, 2020, Sachdev, 2023). Комбиновање аеробног тренинга, вежби снаге и дијете даје најбоље резултате (Kitzman, 2016, Brubaker, 2022). Вежбе снаге су од великог значаја за болеснике са HFpEF и могу им побољшати функционалност и квалитет живота – у мањим студијама показано је да изоловано вежбање периферних мишића, екстензија колена, побољшава проток крви у м. квадрицепсу и функционални капацитет особе (Esposito, 2011, Hearon, 2022). Добре резултате дају и нове методе као што су вежбе респираторне мускулатуре и електрична стимулација мишића (Zhuang, 2021). Kitzman и аутори истакли су важност промптног започињања рехабилитације, још току хоспитализације након акутних епизода срчане слабости, са фокусом на покретност, успостављање равнотеже, ход и вежбе снаге (Kitzman, 2021).

ЗАКЉУЧАК

Недовољна физичка активност представља фактор ризика за настанак HFpEF, преко комплексних патофизиолошких механизма са којима су удружени гојазност, хронична инфламација и нарушена микроциркулација.

Континуирана програмирана и слободна физичка активност пражног интензитета и обима превенира настанак HFpEF, код особа које су већ оболеле од HFpEF повећава функционални капацитет, као и квалитет живота, доминантно услед побољшања оксидативног метаболизма периферних мишића. Утицај на побољшање дијастолне функције срца још увек је предмет испитивања.

Болесницима са HFpEF индиковано је индивидуализовано прописивање физичке активности у складу са њиховим могућностима и толеранцијом напора.-препоручује се комбинација аеробног тренинга, вежби снаге, вежби баланса и адекватне дијете.

ЛИТЕРАТУРА/LITERATURE

1. Adams, V., Reich, B., Uhlemann, M., & Niebauer, J. (2017). Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *American Journal of Physiology-heart and Circulatory Physiology*, 313(1), H72–H88.
2. Alves, A. J., Ribeiro, F., Goldhammer, E., Rivlin, Y., Rosenschein, U., Viana, J. L., Duarte, J. A., Sagiv, M., & Oliveira, J. (2012). Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(5), 776–785.
3. Angadi, S. S., Mookadam, F., Lee, C. D., Tucker, W. J., Haykowsky, M. J., & Gaesser, G. A. (2015). High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *Journal of Applied Physiology*, 119(6), 753–758.
4. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Himmelfarb, C. D., Khera, A., Lloyd-Jones, D. M., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Virani, S. S., Williams, K. A., Yeboah, J., & Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140(11).
5. Baratto, C., Caravita, S., Soranna, D., Dewachter, C., Bondue, A., Antonella, Z., Badano, L. P., Parati, G., & Vachiéry, J. (2022). Exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Esc Heart Failure*, 9(5), 3079–3091.
6. Bhella, P. S., Hastings, J. L., Fujimoto, N., Shibata, S., Carrick-Ranson, G., Palmer, M. D., Boyd, K. N., Adams-Huet, B., & Levine, B. D. (2014). Impact of lifelong exercise "dose" on left ventricular compliance and distensibility. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(12), 1257–1266.
7. Binder, R. K., Wonisch, M., Corrà, U., Cohen-Solal, A., Vanhees, L., Saner, H., & Schmid, J. P. (2008). Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 15(6), 726–734.
8. Borlaug, B. A. (2020). Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 559–573.
9. Borlaug, B. A., Jaber, W., Ommen, S. R., Lam, C. S., Redfield, M. M., & Nishimura, R. A. (2011). Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*, 97(12), 964–969.
10. Borlaug, B. A., & Paulus, W. J. (2010). Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*, 32(6), 670–679.
11. Bozkurt, B., Fonarow, G. C., Goldberg, L. R., Guglin, M., Josephson, R., Forman, D. E., Lin, G., Lindenfeld, J., O'Connor, C., Panjra, G., Piña, I. L., Shah, T., Sinha, S. S., Wolfel, E. E., & Section, T. M. (2021). Cardiac rehabilitation for patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(11), 1454–1469.
12. Brinker, S. K., Pandey, A., Ayers, C. R., Barlow, C. E., DeFina, L. F., Willis, B. L., Radford, N. B., Farzaneh-Far, R., de Lemos, J. A., Drazner, M. H., & Berry, J. D. (2014). Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function: the Cooper Center Longitudinal Study. *JACC. Heart failure*, 2(3), 238–246.
13. Brubaker, P. H., Nicklas, B. J., Houston, D. K., Hundley, W. G., Chen, H., Molina, M., Lyles, W. M., Nelson, B., Upadhyay, B., Newland, R., & Kitzman, D. W. (2022). A Randomized, Controlled Trial of Resistance Training Added to Caloric Restriction Plus Aerobic Exercise Training in Obese Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation-heart Failure*, 16(2), e010161.
14. Cavigli, L., Olivetto, I., Fattiroli, F., Mochi, N., Favilli, S., Mondillo, S., Bonifazi, M., & D'Ascenzi, F. (2020). Prescribing, dosing and titrating exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy for prevention of comorbidities: Ready for prime time. *European Journal of Preventive Cardiology*, 28(10), 1093–1099.
15. D'Ascenzi, F., Cavigli, L., Pagliaro, A., Focardi, M., Valente, S., Cameli, M., Mandoli, G. E., Mueller, S., Dendale, P., Piepoli, M. F., Wilhelm, M., Halle, M., Bonifazi, M., & Hansen, D. (2022). Clinician approach to cardiopulmonary exercise testing for exercise prescription in patients at risk of and with cardiovascular disease. *British Journal of Sports Medicine*, 56(20), 1180–1187.
16. Da Silveira, A. D., De Lima, J. B., Da Silva Piardi, D., Macedo, D. D. S., Zanini, M., Nery, R. M., Laukkanen, J. A., & Stein, R. (2020). High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(16), 1733–1743.
17. Edelmann, F., Gelbrich, G., Düngen, H., Fröhling, S., Wachter, R., Stahrenberg, R., Binder, L., Töpper, A., Lashki, D. J., Schwarz, S., Herrmann-Lingen, C., Löffler, M., Hasenfuß, G., Halle, M., & Pieske, B. (2011). Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), 1780–1791.
18. Esposito, F., Reese, V., Shabetai, R., Wagner, P. D., & Richardson, R. S. (2011). Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(13), 1353–1362.
19. Fletcher, G. F., Ades, P. A., Kligfield, P., Arena, R., Balady, G. J., Bittner, V. A., Coke, L. A., Fleg, J. L., Forman, D. E., Gerber, T. C., Gulati, M., Madan, K., Rhodes, J., Thompson, P. D., Williams, M. A., & American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention (2013). Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(8), 873–934.
20. Fu, T., Yang, N., Wang, C., Cherg, W., Chou, S., Pan, T., & Wang, J. (2016). Aerobic Interval Training Elicits Different Hemodynamic Adaptations Between Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 95(1), 15–27.
21. Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K., Kamiya, T., & Ohte, N. (2019). Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*, 24(4), 535–547.

22. Gary, R., Sueta, C. A., Dougherty, M. C., Rosenberg, B., Cheek, D. J., Preisser, J. S., Neelon, V. J., & McMurray, R. G. (2004). Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart & Lung*, 33(4), 210–218.
23. Gevaert, A. B., Böhm, B., Hartmann, H., Goovaerts, I., Stoop, T., Van De Heyning, C. M., Beckers, P., Baldassarri, F., Mueller, S., Oberhoffer, R., Duvinage, A., Haykowsky, M. J., Wisløff, U., Adams, V., Pieske, B., Halle, M., & Van Craenenbroeck, E. M. (2023). Effect of training on vascular function and repair in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 11(4), 454–464.
24. Gevaert, A. B., Kataria, R., Zannad, F., Sauer, A. J., Damman, K., Sharma, K., Shah, S. J., & Van Spall, H. G. (2022). Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*, 108(17), 1342–1350.
25. Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2020). Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 22(8), 1342–1356.
26. Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V. M., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., Arena, R., Fletcher, G. F., Forman, D. E., Kitzman, D. W., Lavie, C. J., & Myers, J. (2012). Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*, 126(18), 2261–2274.
27. Guazzi, M., Bandera, F., Ozemek, C., Systrom, D. M., & Arena, R. (2017). Cardiopulmonary exercise testing. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(13), 1618–1636.
28. Guazzi, M., Wilhelm, M., Halle, M., Van Craenenbroeck, E., Kemps, H., De Boer, R. A., Coats, A. J., Lund, L. H., Mancini, D., Borlaug, B. A., Filippatos, G., & Pieske, B. (2022). Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy – A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 24(8), 1327–1345.
29. Hansen, D., Abreu, A., Ambrosetti, M., Cornelissen, V., Gevaert, A. B., Kemps, H., Laukkanen, J. A., Pedretti, R. F., Simonenko, M., Wilhelm, M., Davos, C. H., Doehner, W., Iliou, M., Kränkel, N., Völler, H., & Piepoli, M. F. (2021). Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(1), 230–245.
30. Hayashino, Y., Jackson, J. L., Hirata, T., Fukumori, N., Nakamura, F., Fukuhara, S., Tsujii, S., & Ishii, H. (2014). Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*, 63(3), 431–440.
31. Haykowsky, M. J., Brubaker, P. H., Stewart, K. P., Morgan, T. M., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. (2012). Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(2), 120–128.
32. Hearon, C. M., Samels, M., Dias, K. A., MacNamara, J. P., Levine, B. D., & Sarma, S. (2022). Isolated knee extensor exercise training improves skeletal muscle vasodilation, blood flow, and functional capacity in patients with HFpEF. *Physiological Reports*, 10(15).
33. Hieda, M., Sarma, S., Hearon, C. M., MacNamara, J. P., Dias, K. A., Samels, M., Palmer, D., Livingston, S., Morris, M., & Levine, B. D. (2021). One-Year committed exercise training reverses abnormal left ventricular myocardial stiffness in patients with stage B heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 144(12), 934–946.
34. Houstis, N. E., Eisman, A. S., Pappagianopoulos, P. P., Wooster, L., Bailey, C. S., Wagner, P. D., & Lewis, G. D. (2018). Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Diagnosing and Ranking Its Causes Using Personalized O₂ Pathway Analysis. *Circulation*, 137(2), 148–161.
35. Howden, E. J., Sarma, S., Lawley, J. S., Opondo, M., Cornwell, W. K., Stoller, D., Urey, M. A., Adams-Huet, B., & Levine, B. D. (2018). Reversing the cardiac effects of sedentary aging in Middle Age—A randomized controlled Trial. *Circulation*, 137(15), 1549–1560.
36. Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Herrington, D. M., Morgan, T. M., Stewart, K. P., Hundley, W. G., Abdelhamed, A., & Haykowsky, M. J. (2013). Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(7), 584–592.
37. Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Haykowsky, M. J., Hundley, G., Kraus, W. E., Eggebeen, J., & Nicklas, B. J. (2016). Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA*, 315(1), 36.
38. Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Stewart, K. P., & Little, W. C. (2010). Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation-heart Failure*, 3(6), 659–667.
39. Kitzman, D. W., Whellan, D. J., Duncan, P. W., Pastva, A. M., Mentz, R. J., Reeves, G. R., Nelson, M. B., Chen, H., Upadhy, B., Reed, S. D., Espeland, M. A., Hewston, L., & O'Connor, C. M. (2021). Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 385(3), 203–216.
40. Kraigher-Krainer, E., Lyass, A., Massaro, J. M., Lee, D. S., Ho, J. E., Levy, D., Kannel, W. B., & Vasan, R. S. (2013). Association of physical activity and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly: the Framingham Heart Study. *European Journal of Heart Failure*, 15(7), 742–746.
41. Lin, B., Siskin, M., Wang, B., & Natarajan, S. (2022). Does exercise training improve exercise tolerance, quality of life, and echocardiographic parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*, 28(4), 795–806.
42. MacInnis, M. J., & Gibala, M. J. (2016). Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *The Journal of Physiology*, 595(9), 2915–2930.
43. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumhach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G., Coats, A. J., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., . . . Skibelund, A. K. (2021, August 27). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal; Oxford University Press*, 42(36), 3599–3726.

44. Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., McBride, P. E., Moholdt, T., Stone, J. A., Urhausen, A., & Williams, M. A. (2012). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology*, 20(3), 442–467.
45. Morawin, B., Tylutka, A., Chmielowiec, J., & Zembroń-Łacny, A. (2021). Circulating mediators of apoptosis and inflammation in aging; Physical exercise intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(6), 3165.
46. Mueller, S., Winzer, E. B., Duvinage, A., Gevaert, A. B., Edelmann, F., Haller, B., Pieske-Kraigher, E., Beckers, P., Bobenko, A., Hommel, J., Van De Heyning, C. M., Esefeld, K., Von Korn, P., Christle, J. W., Haykowsky, M. J., Linke, A., Wisløff, U., Adams, V., Pieske, B., . . . Halle, M. (2021). Effect of High-Intensity interval training, moderate continuous training, or Guideline-Based Physical activity Advice on peak oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA*, 325(6), 542.
47. Nayor, M., Houstis, N. E., Namasivayam, M., Rouvina, J., Hardin, C. C., Shah, R., Ho, J. E., Malhotra, R., & Lewis, G. D. (2020). Impaired exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 8(8), 605–617.
48. O'Connor, C. M., Whellan, D. J., Lee, K. L., Keteyian, S. J., Cooper, L. S., Ellis, S. J., Leifer, E., Kraus, W. E., Kitzman, D. W., Blumenthal, J. A., Rendall, D. S., Miller, N. H., Fleg, J. L., Schulman, K. A., McKelvie, R. S., Zannad, F., & Piña, I. L. (2009). Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. *JAMA*, 301(14), 1439.
49. Pandey, A., Allen, N. B., Ayers, C., Reis, J. P., Moreira, H. T., Sidney, S., Rana, J. S., Jacobs, D. R., Jr, Chow, L. S., de Lemos, J. A., Carnethon, M., & Berry, J. D. (2017). Fitness in Young Adulthood and Long-Term Cardiac Structure and Function: The CARDIA Study. *JACC: Heart failure*, 5(5), 347–355.
50. Pandey, A., Berry, J. D., & Lavie, C. J. (2015). Cardiometabolic disease leading to heart failure: Better fat and fit than lean and lazy. *Current Heart Failure Reports*, 12(5), 302–308.
51. Pandey, A., Garg, S. K., Khunger, M., Darden, D., Ayers, C., Kumbhani, D. J., Mayo, H., De Lemos, J. A., & Berry, J. D. (2015). Dose–Response Relationship between physical activity and risk of heart failure. *Circulation*, 132(19), 1786–1794.
52. Pandey, A., LaMonte, M., Klein, L., Ayers, C., Psaty, B. M., Eaton, C. B., Allen, N. B., de Lemos, J. A., Carnethon, M., Greenland, P., & Berry, J. D. (2017). Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(9), 1129–1142.
53. Pandey, A., Parashar, A., Kumbhani, D. J., Agarwal, S., Garg, J., Kitzman, D. W., Levine, B. D., Drazner, M. H., & Berry, J. D. (2015). Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation-heart Failure*, 8(1), 33–40.
54. Pandey, A., Patel, K. V., Vaduganathan, M., Sarma, S., Haykowsky, M. J., Berry, J. D., & Lavie, C. J. (2018). Physical activity, fitness, and obesity in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 6(12), 975–982.
55. Pandey, A., Patel, M., Gao, A., Willis, B. L., Das, S. R., Leonard, D., Drazner, M. H., de Lemos, J. A., DeFina, L., & Berry, J. D. (2015). Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors: the Cooper Center Longitudinal Study. *American heart journal*, 169(2), 290–297.e1.
56. Papatheanasiou, J., Petrov, I., Tsekoura, D., Dionyssiotis, Y., De Sá Ferreira, A., Lopes, A. J., Ljoka, C., & Foti, C. (2022). Does group-based high-intensity aerobic interval training improve the inflammatory status in patients with chronic heart failure? *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(2).
57. Paulus, W. J. (2020). Unfolding discoveries in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 382(7), 679–682.
58. Pelliccia, A., Sharma, S., Gati, S., Bäck, M., Börjesson, M., Caselli, S., Collet, J., Corrado, D., Drezner, J. A., Halle, M., Hansen, D., Heidbüchel, H., Myers, J., Niebauer, J., Papadakis, M., Piepoli, M. F., Prescott, E., Roos-Hesselink, J. W., Stuart, G., . . . Wilhelm, M. (2020). 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 42(1), 17–96.
59. Pfeffer, M. A., Shah, A. M., & Borlaug, B. A. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research*, 124(11), 1598–1617.
60. Sachdev, V., Sharma, K., Keteyian, S. J., Alcaín, C. F., Desvigne-Nickens, P., Fleg, J. L., Florea, V. G., Franklin, B. A., Guglin, M., Halle, M., Leifer, E., Panjath, G., Tinsley, E. A., Wong, R., & Kitzman, D. W. (2023). Supervised exercise training for chronic heart failure with preserved ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 147(16).
61. Sarma, S., MacNamara, J. P., Balmain, B. N., Hearo, C. M., Wakeham, D. J., Tomlinson, A. R., Hynan, L. S., Babb, T. G., & Levine, B. D. (2023). Challenging the hemodynamic hypothesis in heart failure with preserved ejection fraction: Is exercise capacity limited by elevated pulmonary capillary wedge pressure? *Circulation*, 147(5), 378–387.
62. Savarese, G. (2022). An update on global epidemiology in heart failure. *European Heart Journal*, 43(32), 3005–3007.
63. Schnohr, P., Marott, J. L., Jensen, J. S., & Jensen, G. (2011). Intensity versus duration of cycling, impact on all-cause and coronary heart disease mortality: the Copenhagen City Heart Study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 19(1), 73–80.
64. Siddiqi, T. J., Rashid, A. M., Javaid, S. S., Siddiqi, A. K., Usman, M., Hervir, O., Kamimura, D., Lavie, C. J., Mentz, R. J., Butler, J., & Hall, M. E. (2023). High-Intensity interval training versus moderate continuous training in patients with heart Failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cardiology*, 48(8), 101720.
65. Smart, N. A., Haluska, B., Jeffriess, L., & Leung, D. Y. (2012). Exercise training in heart failure with preserved systolic Function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congestive Heart Failure*, 18(6), 295–301.
66. Upadhyay, B., Haykowsky, M. J., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. (2015). Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 12(3), 294–304.

67. Vasan, R. S., Xanthakis, V., Lyass, A., Andersson, C., Tsao, C. W., Cheng, S., Aragam, J., Benjamin, E. J., & Larson, M. G. (2018). Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart Failure in the Framingham Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(1), 1–11.
68. Verhoeff, K., & Mitchell, J. R. (2017). Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Advances in Physiology Education*, 41(3), 348–353.
69. Winzer, E. B., Augstein, A., Schauer, A., Mueller, S., Fischer-Schaepmann, T., Goto, K., Hommel, J., Van Craenenbroeck, E. M., Wisløff, U., Pieske, B., Halle, M., Linke, A., & Adams, V. (2022). Impact of different training modalities on molecular alterations in skeletal muscle of patients with heart failure with preserved ejection fraction: a substudy of the OptimEx trial. *Circulation-heart Failure*, 15(10).
70. Wolsk, E., Kaye, D. M., Komtebedde, J., Shah, S. J., Borlaug, B. A., Burkhoff, D., Kitzman, D. W., Lam, C. S., Van Veldhuisen, D. J., Ponikowski, P., Petrie, M. C., Hassager, C., Møller, J. E., & Gustafsson, F. (2019). Central and peripheral determinants of exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 7(4), 321–332.
71. Zhuang, C., Luo, X., Wang, Q., Wang, W., Sun, R., Zhang, X., & Yu, J. (2021). The effect of exercise training and physiotherapy on diastolic function, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologia Polska*, 79(10), 1107–1115.