

**Akademia Wychowania Fizycznego
im. Jerzego Kukuczki w Katowicach**

Anna Konarska-Rawluk

**WPLYW TRENINGU WYTRZYMAŁOŚCIOWEGO PROWADZONEGO W
WARUNKACH HIPOKSJI NA TOLERANCJĘ WYSIŁKOWĄ ORAZ PARAMETRY
HEMODYNAMICZNE LEWEJ KOMORY SERCA PACJENTÓW PO PRZEBYTYM
ZAWALE MIĘŚNIA SERCOWEGO**

Rozprawa na stopień doktora nauk o kulturze fizycznej

Promotor

dr hab. Zbigniew Nowak Prof. AWF

Katowice 2024

Spis treści

Wykaz skrótów.....	4
1. Wstęp.....	7
1.1 Kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna.....	8
1.1.1 Etapy Kompleksowej Rehabilitacji Kardiologicznej.....	9
1.1.2 Ocena tolerancji wysiłkowej.....	10
1.1.3 Rodzaje ćwiczeń stosowanych od II etapu rehabilitacji kardiologicznej.....	11
1.2 Hipoksja.....	14
1.2.1 Trening w warunkach hipoksji.....	16
1.2.2 Wykorzystanie hipoksji w profilaktyce i leczeniu różnych jednostek chorobowych.....	17
1.2.3 Fizjologiczne reakcje na niedotlenienie - hipoksja hipobaryczna a normobaryczna.....	19
1.2.4 Wpływ hipoksji na układ sercowo-naczyniowy.....	20
1.2.5 Ryzyko treningu w hipoksji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.....	22
1.3 Założenia pracy.....	24
2. Cel pracy i pytania badawcze.....	26
3. Materiał i metody badań.....	27
3.1. Materiał badany.....	27
3.2. Narzędzia i metody badawcze.....	31
1.3.1 Etap 1.....	31
1.3.2 Etap 2.....	34
1.3.3 Etap 3.....	35
3.3. Analiza statystyczna.....	36
4. Wyniki.....	38
5. Dyskusja.....	45
5.1. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa.....	46
5.2. Echokardiografia.....	51

5.3. Badania laboratoryjne	53
6. Podsumowanie	58
7. Wnioski	59
8. Bibliografia	60
9. Wykaz tabel	82
10. Streszczenie	83
ANEKS.....	87

Wykaz skrótów

ACC (ang. American Collage of Cardiology) – Amerykańska Szkoła Kardiologiczna

ACS (ang. Acute Coronary Syndrome) – Ostre zespoły wieńcowe

AHA (ang. American Heart Association) – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne

BF (ang. Breathing Frequency) – częstotliwość oddychania

BMI (ang. Body Mass Index) – Indeks masy ciała

CAD (ang. Coronary Artery Disease) – choroba niedokrwienna serca

CO (ang. Cardiac Output) – pojemność minutowa serca

CVD (ang. Cardiovascular Disease) – choroby układu sercowo-naczyniowego

CPET (ang. Cardio-pulmonary exercise test) – krążeniowo-oddechowy test wysiłkowy

EKG – Elektrokardiografia

ESC (ang. The European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

FIBR – Fibrynogen

HCT - hematokryt

HGB – hemoglobina

HIPO – hipoksja

HR (ang. Heart Rate) – częstość rytmu serca

HR max – częstość rytmu serca maksymalna

HR sp – częstość rytmu serca spoczynkowa

IHT (ang. Intermittent hypoxic training) – Trening przerywanej hipoksji

IL-1 β – interleukina 1 β

IL-10 – interleukina 10

KRK – Kompleksowa Rehabilitacja Kardiologiczna

LH-TH (ang. Live High – Train High) – Mieszkaj Wysoko – Trenuj Wysoko

LH-TL (ang. Live High – Train Low) – Mieszkaj Wysoko – Trenuj Nisko

LL-TH (ang. Live Low – Train High) – Mieszkaj Nisko – Trenuj Wysoko

LVEDd (ang. Left Ventricular End-Diastolic Diameter) – wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory

LVEDV (ang. Left Ventricular End-Diastolic Volume) – objętość końcoworozkurczowa lewej komory serca

LVEF (ang. Left Ventricular Ejection Fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory serca

LVESd (ang. Left Ventricular End-Systolic Diameter) – wymiar końcowoskurczowy lewej komory serca

LVESV (ang. Left Ventricular End-Systolic Volume) – objętość końcowoskurczowa lewej komory serca

MI (ang. Myocardial Infraction) – zawał mięśnia sercowego

MET (ang. Metabolic Equivalent) – równoważnik metaboliczny

m n.p.m. – metry nad poziomem morza

NORM – normoksja

NSTEMI (ang. non-ST-elevation myocardial infarction) – zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST

PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

RBC (ang. Red Blood Cells) – czerwone krwinki

RER (ang. Respiratory Exchange Ratio) – współczynnik wymiany oddechowej

RRsk – ciśnienie tętnicze krwi skurczowe

RRsk max – ciśnienie tętnicze krwi skurczowe maksymalne

RRsk sp – ciśnienie tętnicze krwi skurczowe spoczynkowe

RRr – ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe

RRr max – ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe maksymalne

RRr sp – ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe spoczynkowe

STEMI (ang. ST-segment elevation myocardial infarction) – zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST TDI – tkankowe obrazowanie dopplerowskie

TNF- α (ang. Tumor Necrosis Factor α) – czynnik martwicy nowotworów

UKG – ultrasonokardiografia

VE (ang. Minute ventilation) – szczytowa wentylacja minutowa

VO_{2max} – maksymalny pobór tlenu

W – wat

WBC (ang. White Blood Cells) – białe krwinki

1. Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. Cardiovascular Disease, CVD) są największym zagrożeniem zdrowotnym w Polsce, stanowiąc tym samym główną przyczynę utraty życia. W latach 90-tych CVD stanowiły ponad połowę (52%) wszystkich zgonów w Polsce; W latach 2000-2013 stanowiły 45-47% ogółu, a w latach 2020-2021 ok. 35% [1-3]. Spośród wszystkich chorób układu krążenia, przyczyną największej śmiertelności – podobnie jak w całej Europie – jest choroba niedokrwienna serca (ang. Coronary Artery Disease, CAD)), która w 2013 r. odpowiadała za 23% zgonów kardiologicznych (41 tys. zmarłych) w tym 9% (15 tys.) z powodu zawału mięśnia sercowego. Kolejno znalazły się: niewydolność serca – prawie 22% zgonów całej grupy CVD oraz miażdżyca 20% [4].

Dynamiczny postęp w zakresie diagnostyki, farmakoterapii oraz rozwój kardiologii inwazyjnej niewątpliwie wpłynął na poprawę rokowań oraz spowodował spadek śmiertelności. Nastąpił wzrost liczby wykonywanych procedur u ludzi starszych, którzy dawniej nie byli klasyfikowani z powodu dużego ryzyka zabiegowego [5]. Niemniej, choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym choroba niedokrwienna serca, wciąż pozostają aktualnym problemem i największym zagrożeniem współczesnej medycyny. Znaczącą rolę w tym temacie, odgrywa prewencja wtórna, której zadaniem jest zapobieganie nawrotom choroby i zniwelowanie powtórnych epizodów kardiologicznych oraz rehabilitacja, mająca na celu przywrócenie chorego do pełnej sprawności i aktywnego uczestniczenia w życiu społecznym [6-8]. Wielokrotnie udowodniono, iż wdrożenie odpowiedniego leczenia wraz z postępowaniem rehabilitacyjnym oraz odpowiednią edukacją może w znaczący sposób wpłynąć na redukcję czynników ryzyka oraz ograniczyć postęp i skutki choroby, tym samym umożliwiając pacjentowi powrót do codziennej aktywności [6-9].

Obecnie, standardem w postępowaniu z pacjentami z CVD są programy kompleksowej rehabilitacji/wtórnej prewencji, rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. The European Society of Cardiology, ESC), Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. American Heart Association, AHA) oraz Amerykańską Szkołę Kardiologiczną (ang. American College of Cardiology, ACC) w szczególności u pacjentów z CAD i po zawale mięśnia sercowego. Owocem współpracy ESC, AHA, ACC oraz Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) było stworzenie nowej, uniwersalnej definicji zawału mięśnia sercowego, określającej zawał serca (ang. Myocardial Infarction, MI) jako martwicę kardiomiocytów, wywołaną

przedłużającym się niedokrwieniem i rozpoznawaną w oparciu o wystąpienie charakterystycznych i znamiennych objawów klinicznych oraz zmian w zapisie EKG [8].

W momencie wystąpienia zawału mięśnia sercowego standardowym działaniem jest jak najszybsze wdrożenie Kompleksowej Rehabilitacji Kardiologicznej (KRK).

1.1 Kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna

Kompleksowa Rehabilitacja Kardiologiczna (KRK) jest fundamentalną metodą postępowania terapeutycznego u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, w tym po zawale mięśnia sercowego. Jej działania obejmują: trening fizyczny, rehabilitację psychospołeczną oraz wdrażanie metod prewencji wtórnej CVD.

Celem KRK jest przywrócenie choremu jak najlepszej sprawności psychofizycznej i utrwalenie wyników leczenia interwencyjnego, operacyjnego i zachowawczego, poprawę jakości życia oraz umożliwienie powrotu do aktywnego życia społeczno-zawodowego. Działania te, w kontekście ogółu, mają za zadanie zmniejszyć śmiertelność i niepełnosprawność z powodu powikłań CVD oraz zminimalizować ryzyko nawrotu choroby [5,7]. Rehabilitacja pacjentów po przeżytym zawale mięśnia sercowego odbywa się zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) z 2017 r. [6]

Wyróżniamy trzy główne etapy rehabilitacji kardiologicznej z podziałem na okres wczesny i późny.

Okres wczesny:

- Etap I (szpitalny) – od momentu rozpoczęcia hospitalizacji do momentu osiągnięcia stanu klinicznego upoważniającego do wypisania pacjenta z oddziału,
- Etap II – realizowany w formie szpitalnej, ambulatoryjnej lub warunkach domowych i trwający do 12 tygodni.

Okres późny:

- Etap III – trwający od zakończenia okresu wczesnego do końca życia [5,6].

Każdy etap poprzedzony jest odpowiednią kwalifikacją, której celem jest indywidualne dostosowanie postępowania rehabilitacyjnego do stanu klinicznego pacjenta przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badania kwalifikujące obejmują: analizę spoczynkowego zapisu elektrokardiograficznego (EKG) i obrazu ultrasonograficznego (ultrasonokardiografia – UKG) oraz w II i III etapie – elektrokardiograficzną próbę wysiłkową. EKG, jako powszechne, nieinwazyjne badanie przesiewowe w diagnostyce chorób układu krążenia, pozwala na ocenę czynności

elektrycznej mięśnia sercowego. Z kolei UKG jest badaniem obrazowym, umożliwiającym obserwację oraz ocenę struktur i funkcji serca: kurczliwości mięśnia sercowego, morfologicznych parametrów i przepływu krwi w obrębie: komór, przedsionków, zastawek, dużych naczyń sercowych i naczyń wieńcowych. Badanie to pozwala m.in. na ocenę rozległości zmian spowodowanych zawałem mięśnia sercowego, efektów leczenia oraz ewentualnych powikłań [10].

1.1.1 Etapy Kompleksowej Rehabilitacji Kardiologicznej

Etap I rehabilitacji kardiologicznej rozpoczyna się podczas hospitalizacji w oddziale kardiologicznym lub kardiochirurgicznym i w większości przypadków stanowi początek programu rehabilitacyjnego. Podczas pobytu pacjent jest stale monitorowany za pomocą EKG. Do celów tego etapu należy aktywizacja i edukacja pacjenta. Przeciętnie trwa od 4 do 10 dni – do momentu wypisania pacjenta ze szpitala.

Etap II odbywa się w formie ambulatoryjnej, szpitalnej, uzdrowskiej, domowej lub, coraz częściej, w formie telerehabilitacji. Trwa on przeważnie 24 dni (wg. Narodowego Funduszu Zdrowia) i zaleca się go rozpocząć w ciągu dwóch tygodni od zakończenia okresu szpitalnego. W przypadku pacjentów bez wcześniejszej hospitalizacji którzy zostali zakwalifikowani do ambulatoryjnego programu usprawniania, czas rozpoczęcia rehabilitacji zależy od stwierdzenia stabilności stanu klinicznego.

Rehabilitacja drugiego etapu powinna zostać poprzedzona kwalifikacją pacjenta do jednego z czterech modeli rehabilitacji kardiologicznej na podstawie próby wysiłkowej: A, B, C lub D.

Ten etap obejmuje przede wszystkim ćwiczenia wytrzymałościowe, oporowe i ogólnousprawniające, odbywające się od trzech do pięciu razy w tygodniu. Ostateczny czas trwania programu usprawniania, sposób jego realizacji i intensywność ćwiczeń, zależą zarówno od samego pacjenta (rodzaj schorzenia i ryzyko powikłań, schorzenia współistniejące, sprawność, sytuacja psychospołeczna), jak i od przyjętych w danym ośrodku rehabilitacyjnym zasad postępowania (dostępność sprzętu i finansowanie). Głównym celem tego etapu jest poprawa tolerancji wysiłkowej i sprawności czynnościowej pacjenta oraz optymalizacja leczenia farmakologicznego.

Etap III, czyli okres późnej rehabilitacji, rozpoczyna się od momentu zakończenia drugiego etapu usprawniania do końca życia. Obejmuje dalszy program edukacji zdrowotnej pacjenta i jego rodziny oraz klasyfikację pacjenta do jednego z trzech (A, B lub C) modeli ćwiczeń fizycznych w oparciu o globalną ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Rehabilitacja tego etapu odbywa się pod okiem fizjoterapeuty w placówkach do tego dostosowanych, a następnie jest samodzielnie kontynuowana przez pacjenta. Jego celem jest utrzymanie dotychczasowych efektów rehabilitacji i leczenia, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby oraz dalsza poprawa wydolności. Wskazane jest kontynuowanie modyfikacji czynników ryzyka oraz okresowa kontrola stanu zdrowia [5,6,8,9,12].

W wyniku KRK obserwuje się w szczególności:

- modyfikacje czynników ryzyka CVD poprzez: wzrost aktywności fizycznej, obniżenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie lub utrzymanie prawidłowej masy ciała, korzystną korektę profilu lipidowego i glikemii oraz zmniejszenie insulinooporności;
- zahamowanie rozwoju, a nawet regresję miażdżycy i jej klinicznych konsekwencji;
- poprawę funkcji śródbłonna;
- poprawę wydolności fizycznej i ogólnego funkcjonowania układu ruchu;
- poprawę sprawności psychofizycznej i psychospołecznej.

Wielokrotnie udowodniono, że właściwie przeprowadzona rehabilitacja kardiologiczna łącząca ze sobą odpowiedni trening fizyczny, edukację pacjentów i optymalizację terapii, ma znaczący wpływ na poprawę jakości życia pacjentów, hamowanie nawrotu i rozwoju choroby oraz spadek ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i spowodowanej nimi śmiertelności [5,7-10,12-18].

1.1.2 Ocena tolerancji wysiłkowej

Tolerancja wysiłkowa, zwana również wydolnością fizyczną, to zdolność organizmu do wykonywania długotrwałego wysiłku fizycznego z udziałem dużych grup mięśniowych, bez objawów zmęczenia [19].

Jej ocena jest niezbędnym elementem w programowaniu i wdrażaniu rehabilitacji kardiologicznej w II i III etapie. Istnieje szereg metod pozwalających w różnym stopniu na analizę reakcji układu krążenia podczas obciążenia wysiłkiem fizycznym, jednak za najbardziej miarodajną uznaje się elektrokardiograficzną próbę wysiłkową na bieżni ruchomej połączonej z analizą gazów wydechowych [19,20].

Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa, ze względu na swoje bezpieczeństwo, czułość i możliwość obiektywnej oceny kluczowych parametrów wydolnościowych, znajduje szerokie zastosowanie w obserwacji reakcji na podejmowany wysiłek fizyczny oraz prognozowaniu i kontroli efektów usprawniania, nie tylko sporcie, ale również w kardiologii.

Umożliwia ona nie tylko ocenę tolerancji wysiłku, ale również pozwala na ocenę krążenia wieńcowego na podstawie wystąpienia lub niewystąpienia elektrokardiograficznych kryteriów niedokrwienia mięśnia sercowego, wykrycia zaburzeń rytmu serca lub innych nieprawidłowych reakcji na wysiłek fizyczny. Próbę przeprowadza się na bieżni mechanicznej lub cykloergometrze z wykorzystaniem odpowiednich protokołów. W ocenie tolerancji wysiłkowej u pacjentów po zawale mięśnia sercowego najczęściej wykorzystuje się protokół Bruce'a (tabela 1) i zmodyfikowany protokół Bruce'a w próbie przeprowadzanej na bieżni oraz protokół jazdy na cykloergometrze [6,11].

Tabela 1 Klasyczny protokół Bruce'a

Stopień	Prędkość (km/h)	Nachylenie [%]	Czas fazy [min]
I	2,7	10	3
II	4,0	12	3
III	5,5	14	3
IV	6,8	16	3
V	8,0	18	3
VI	8,8	20	3
VII	9,7	22	3

Najczęściej wybieraną formą testu wysiłkowego jest test na bieżni ruchomej, zapewniający bardziej fizjologiczny wysiłek i uzyskanie wyższego szczytowego poboru tlenu w porównaniu do protokołów rowerowych [20].

U pacjentów kardiologicznych w II i III etapie rehabilitacji zalecane jest przeprowadzenie submaksymalnego testu wysiłkowego, czyli do momentu uzyskania przez pacjenta 85% tętna maksymalnego wyliczonego na podstawie wzoru 220-wiek lub do osiągnięcia 15 punktów w 20-stopniowej skali odczucia zmęczenia Borga [6,7].

1.1.3 Rodzaje ćwiczeń stosowanych od II etapu rehabilitacji kardiologicznej

W zależności od rodzaju procesów metabolicznych przeważających w pokrywaniu zapotrzebowania energetycznego, treningi fizyczne możemy podzielić na aerobowe, w których energia powstaje na drodze przemian tlenowych oraz anaerobowe, beztlenowe. Istnieje wiele potwierdzonych dowodów na pozytywne działanie zarówno treningu tlenowego (wytrzymałościowego), jak beztlenowego (oporowego) u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Jednak ze względu na fizjologię działania i jego wpływ na zmiany

morfologiczne i metaboliczne układu sercowo-naczyniowego to trening wytrzymałościowy jest kluczowym elementem programów usprawniania i powinien stanowić ich przeważającą część [6,12,14,18,21-23].

Ogólne zasady prowadzenia ćwiczeń i treningu dla pacjentów z chorobami układu krążenia nie różnią się od programu dla osób zdrowych [6]. O ile w I etapie rehabilitacji kardiologicznej ze względu na stan kliniczny pacjenta ćwiczenia są mało zróżnicowane i atrakcyjne, to już od II etapu usprawniania wdrażane są wielokierunkowe ćwiczenia fizyczne i formy treningowe, które możemy podzielić na trzy podstawowe rodzaje: ogólnousprawniające, oporowe i wytrzymałościowe [24].

Dobór odpowiednich parametrów treningowych, takich jak objętość, częstotliwość, intensywność i czas trwania, jest kluczowy dla bezpieczeństwa pacjenta i kontrolowania reakcji organizmu na wysiłek fizyczny oraz decyduje o ich skuteczności.

Przebieg każdej jednostki treningowej powinien składać się z następujących faz:

- rozgrzewki, trwającej 5-10 minut, mającej przygotować organizm do zwiększonego wysiłku i zapobiec wystąpieniu niekorzystnych efektów nagłego obciążenia;
- części głównej, trwającej 20-60 minut (we wczesnym okresie po incydencie kardiologicznym rozpoczyna się od 5–10 minut);
- fazy wyciszenia, trwającej 5-15 minut, podczas której pacjent wykonuje ćwiczenia z małą intensywnością co zapobiega nagłemu spadkowi ciśnienia tętniczego do którego może dojść po zakończeniu intensywnego wysiłku. Ponadto faza ta zmniejsza ryzyko powysiłkowego niedokrwienia i zaburzeń rytmu serca.

1.1.3.1 Ćwiczenia ogólnousprawniające

Stosowane są najczęściej w formie rozgrzewki bądź w formie zajęć grupowych. Obejmują: ćwiczenia dużych grup mięśniowych, ćwiczenia rozluźniające, rozciągające, oddechowe, równoważne i zręcznościowe. Ich celem jest poprawa koordynacji, elastyczności mięśni oraz wydolności oddechowej [23,24].

1.1.3.2 Trening oporowy

Ćwiczenia oporowe należy wdrażać od II etapu rehabilitacji, po co najmniej tygodniu stosowania dobrze tolerowanych i nadzorowanych ćwiczeń wytrzymałościowych. Przed ich rozpoczęciem należy ustalić maksymalne dla danego pacjenta obciążenie i wyznaczyć obciążenie treningowe metodą dynamometrycznego pomiaru siły, dynamometrią izokinetyczną lub na podstawie próby jednokrotnego maksymalnego powtórzenia (1-RM, ang. one-repetition maximum) [6,24,25].

Trening oporowy wpływa pozytywnie na siłę ogólną oraz umożliwia poprawę siły i wytrzymałości mięśniowej, które w naturalny sposób ulegają osłabieniu wraz z wiekiem, prowadzonym trybem życia czy po dłuższym unieruchomieniu spowodowanym chorobą. Może być wykonywany zarówno z użyciem obciążenia zewnętrznego np. trenażerów, obciążników czy taśm oporowych, jak i z ciężarem własnego ciała, np. przysiady czy pompki.

1.1.3.3 Trening wytrzymałościowy

Jak zostało wspomniane, podczas treningu wytrzymałościowego energia pozyskiwana do pracy mięśni odbywa się z udziałem metabolicznych procesów tlenowych. Taki wysiłek charakteryzuje niska lub umiarkowana intensywność, ale o dłuższym czasie trwania. Trening wytrzymałościowy angażuje duże grupy mięśniowe z przeważającym udziałem skurczów izotonicznych. Może być realizowany w formie ciągłej (u osób z dobrą tolerancją wysiłku) lub interwałowej. Forma interwałowa jest lepiej tolerowana przez pacjentów i zalecana jest w szczególności u osób w niską tolerancją wysiłkową, osłabioną siłą mięśniową, limitowaną dławicą piersiową, niewydolnością oddechową czy chorobami naczyń wieńcowych. U osób z dobrą i bardzo dobrą tolerancją wysiłkową pozwala na zastosowanie większych obciążeń – umożliwia efektywniejszą stymulację mięśni obwodowych bez jednoczesnego większego obciążenia układu sercowo-naczyniowego. Charakterystyką tego typu treningu jest stosunek pracy do odpoczynku, których fazy występują naprzemiennie [25,26].

Najczęściej podejmowanymi formami tej aktywności w czasie wolnym przez pacjentów kardiologicznych są: marsze na bieżni mechanicznej i w terenie (w tym nordic walking), jazda na rowerze lub rowerze stacjonarnym oraz pływanie.

W rehabilitacji kardiologicznej stosowaną wybieraną formą treningu wytrzymałościowego są treningi na cykloergometrze. W porównaniu do bieżni, trening z wykorzystaniem cykloergometru odznacza się większym bezpieczeństwem (mniejszym ryzykiem upadku), mniejszym obciążeniem na stawy kończyn dolnych oraz kręgosłupa, co zwiększa komfort, a nawet umożliwia przeprowadzenie treningu wytrzymałościowego u pacjentów ze schorzeniami stawów oraz ułatwioną implementacją protokołów i obciążeń treningowych. Ponadto urządzenia te są tańsze, cichsze oraz mniejsze, co ma znaczenie nie tylko ekonomiczne, ale pozwala na przyjęcie większej ilości pacjentów do ośrodków rehabilitacyjnych [20].

Treningi wytrzymałościowe na cykloergometrze powinny być wykonywane codziennie przez 20-30 minut lub kilkakrotnie w ciągu dnia jako 5-10 minutowe cykle u osób z bardzo niską tolerancją wysiłkową. Każdy trening powinien być rozpoczęty rozgrzewką

oraz zakończony fazą wyciszenia – w tym wypadku jazdą na rowerze bez obciążenia. Rozgrzewka pozwala na przygotowanie organizmu do cięższej pracy, a faza wyciszenia uniknięcia reakcji ortostatycznej związanej z nagłym spadkiem ciśnienia tętniczego, które może wystąpić po nagłym przerwaniu treningu. W przypadku treningu interwałowego, pacjent wykonuje serię krótkich cykli-interwałów, w których wysiłek trwający od 30 sekund do 4 minut, występuje naprzemiennie z 1–3-minutowymi okresami odpoczynku (pracą bez lub z niskim obciążeniem). Po każdym interwale następuje wzrost obciążenia treningowego. Ważnym aspektem jest osiągnięcie wyznaczonego limitu tętna podczas każdego interwału oraz nie dopuszczenie do spadku częstości rytmu serca do wartości wyjściowej podczas fazy odpoczynku. Obciążenie docelowe pod koniec jednostki treningowej odpowiada wielkości obciążenia szczytowego, osiągniętego w trakcie wstępnego testu wysiłkowego [25].

Podczas treningu aerobowego, w wyniku zwiększonego zapotrzebowania organizmu na tlen, dochodzi do ogólnej mobilizacji organizmu. Reakcja układu krążenia na wysiłek fizyczny obejmuje zmiany czynnościowe serca i zmiany przepływu obwodowego. Wzrasta pojemność minutowa, objętość wyrzutowa, częstość skurczów serca. Dochodzi również do zmian w układzie oddechowym – zwiększa się wentylacja płuc i tempo wymiany gazowej. Następuje zmniejszone wydzielanie i wzrost wrażliwości na insulinę. Regularne wykonywanie treningów wytrzymałościowych prowadzi do adaptacji organizmu do zachodzących zmian. Zwiększa się ogólna wytrzymałość układu mięśniowego i dochodzi do poprawy trofiki serca; wzrasta objętość i pojemność jam serca, pułap tlenowy i wyjściowa objętość wyrzutowa, zmniejsza się spoczynkowe tętno. Dochodzi do poprawy czynności śródbłonna. Zwiększona wrażliwość komórek na insulinę reguluje gospodarkę węglowodanową i poprawia profil lipidowy, tym samym wpływając pozytywnie na regulację masy ciała [14,18,27].

1.2 Hipoksja

Hipoksja, inaczej niedotlenienie, to stan w którym ilość dostępnego tlenu w tkankach jest niewystarczająca do ich zapotrzebowania. Istnieją dwie główne przyczyny niedotlenienia na poziomie tkankowym: niski przepływ krwi bezpośrednio do danych tkanek bądź niska zawartość tlenu w krwi tętniczej (spowodowane przez zmniejszenie ciśnienia parcjalnego tlenu lub nasycenia tlenem krwi tętniczej) [28].

Transport tlenu z pęcherzyków płucnych do krwi odbywa się zgodnie z gradientem ciśnień, tj. cząsteczki tlenu dyfundują z powietrza pęcherzykowego, gdzie panuje większe

ciśnienie parcjalne tlenu, do krwi, w której prężność tlenu jest mniejsza. Następnie tlen zostaje związany z hemoglobina i w postaci oksyhemoglobiny zostaje przetransportowany do wszystkich komórek organizmu. W warunkach fizjologicznych prężności gazów oddechowych w pęcherzykach płucnych są praktycznie niezmiennie [27]. Zarówno w warunkach hipoksji hipobarycznej (w naturalnych warunkach środowiskowych, związanych ze spadkiem ciśnienia atmosferycznego na wysokości, zazwyczaj po przekroczeniu 2000 m n.p.m.)[29], jak i hipoksji normobarycznej (uzyskiwanej w sztucznie wytworzonym środowisku laboratoryjnym przy niezmiennym ciśnieniu atmosferycznym) dochodzi do spadku ciśnienia parcjalnego tlenu w powietrzu, co przekłada się na spadek ciśnienia parcjalnego tlenu w pęcherzykach płucnych i obniżenia wysycenia hemoglobiny tlenem. Sytuacja ta obniża ciśnienie napędzające wymianę gazową w płucach, tym samym zmniejszając zawartość tlenu we krwi. Prowadzi to do wystąpienia zjawiska niedotlenienia (hipoksji) i aktywacji szeregu reakcji kompensacyjnych organizmu, które odbywają się na drodze fizjologicznych zmian adaptacyjnych bądź patofizjologicznych (chorobowych).

Jednym z najbardziej poznanych mechanizmów adaptacyjnych pozwalających organizmowi efektywnie funkcjonować w warunkach niedotlenienia jest wzrost erytropoezy. W wyniku aklimatyzacji dochodzi do zwiększonej produkcji czerwonych krwinek oraz objętości erytrocytów i masy hemoglobiny, zapewniając sprawniejszy transport tlenu do tkanek [30,31]. Skutkiem tego jest wzrost lepkości krwi, co może utrudniać pracę serca. U rdzennych mieszkańców terenów wysokogórskich obserwuje się powiększenie mięśnia sercowego i przerost prawej komory serca [32], zwiększony przepływ krwi [33] oraz uogólnione poszerzenie mikrokrażenia [34], jako reakcje kompensacyjne dla wydajniejszego pobierania i transportu tlenu.

Możliwe jest sztuczne odtworzenie warunków hipoksyjnych za pomocą specjalnych komór hipobarycznych (ciśnieniowych), w których uzyskuje się spadek ciśnienia barometrycznego tlenu; oraz kabin hipoksji normobarycznej, w których zmianie ulega jedynie procentowa zawartość tlenu w powietrzu. Kabiny normobaryczne to specjalnie przygotowane pomieszczenia w których urządzenia filtrujące tlen lub rozcieńczające stężenie tlenu azotem umożliwiają utworzenie pożądanego na danej wysokości środowiska hipoksyjnego. Warunki tlenowe jakie maksymalnie można zasymulować to odpowiadające wysokości 7000 m n.p.m., jednak najczęściej w celach badawczych i treningowych stosuje się przedział 2000-3000 m n.p.m. [35]. Wykorzystanie sztucznych warunków hipoksyjnych za pomocą komór normobarycznych z powodzeniem znajduje swoje zastosowanie w sporcie [35-40], a

możliwość ich przeznaczenia jako środka terapeutycznego w różnych jednostkach chorobowych jest aktualnym i coraz popularniejszym obiektem badań [41-43].

1.2.1 Trening w warunkach hipoksji

Trening w warunkach hipoksji jest wykorzystywany wśród sportowców od kilkudziesięciu lat. W tym czasie zostało wykreowanych kilka koncepcji uwzględniających rodzaj stosowanej hipoksji, czas trwania i moment ekspozycji.

Pierwszą opisywaną metodą był trening wysokogórski *Mieszkaj Wysoko – Trenuj Wysoko* (ang. Live High – Train High, LH-TH). Metoda ta zakłada kilkutygodniowy pobyt i trening zawodników na wysokości w zakresie 2000 – 3000 m n.p.m., który jest uznawany za przynoszący najkorzystniejsze zmiany adaptacyjne [40]. Mimo sprzecznych wyników badań, metoda ta wciąż cieszy się popularnością wśród sportowców. Niejednoznaczne doniesienia mogą wynikać prawdopodobnie z nieprecyzyjnie skonstruowanych planów i obciążeń treningowych [39-40].

Mieszkaj Wysoko – Trenuj Nisko (ang. Live High – Train low; LH-TL) to kolejna koncepcja treningu w warunkach hipoksji, dążąca do szybszej i lepszej poprawy wydolności organizmu. Zakłada ona wykonywanie treningów w warunkach normoksji i korzystanie z warunków hipoksji w czasie odpoczynku i w nocy [36].

Jedną z popularnych modyfikacji LH-TL jest metoda zaproponowana przez Chapmana i wsp. [44] *Mieszkaj Wysoko – Bazowo Trenuj Wysoko – Interwałowo Trenuj Nisko* (ang. Live High – Base Train High – Interval Train Low; HiHiLo). Zakłada ona przebywanie i wykonywanie treningów o niskiej intensywności w warunkach hipoksji oraz treningi interwałowe o wysokiej intensywności w warunkach normoksji [44,45].

Aktualnie najczęściej stosowaną koncepcją jest *Mieszkaj Nisko – Trenuj Wysoko* (ang. Live Low – Train high; LL-TH). Metodę tą spopularyzowała dostępność urządzeń wytwarzających normobaryczne środowisko hipoksyjne w odpowiednio przystosowanych pomieszczeniach – komorach hipoksyjnych [46]. Komory te są najczęściej wykorzystywane w treningu przerywanej hipoksji (ang. Intermittent hypoxic training; IHT), który zakłada przebywanie w warunkach normoksji w ciągu dnia i w nocy, a w warunkach hipoksji realizowanie jednostki treningowej.

Zastosowanie stresora jakim jest niedotlenienie należy do środków ergogennych w aktywności fizycznej. Może to prowadzić do intensyfikacji procesów i zmian adaptacyjnych zachodzących na skutek wysiłku fizycznego. Literatura wskazuje, że trening w warunkach hipoksji może nieść za sobą wiele pozytywnych skutków, takich jak poprawa zdolności

buforowych mięśni, zwiększonej aktywności enzymów glikolitycznych, zwiększonej objętości mitochondriów mięśni, wzrostu kapilaryzacji [47-50], stężenia mioglobiny [47], hemoglobiny i liczby czerwonych krwinek [31]

Spektrum działania środowiska hipoksyjnego jest bardzo szerokie, zależne od natężenia i czasu trwania ekspozycji na niedotlenienie oraz rodzaju zastosowanego wysiłku. Liczne badania wskazują występowanie korzystnych zmian adaptacyjnych, wpływających na poprawę wydolności tlenowej i beztlenowej [36-38]. Wg. Czuby i wsp. [36,37,51] poprawa wydolności na poziomie morza po treningach IHT jest powiązana przede wszystkim z niehematologicznymi mechanizmami adaptacyjnymi, aniżeli z samymi zmianami parametrów krwi, do których modyfikacji ekspozycja (1-2 godziny dziennie) może być zbyt krótka.

1.2.2 Wykorzystanie hipoksji w profilaktyce i leczeniu różnych jednostek chorobowych

1.2.2.1 Cukrzyca

U osób chorych na cukrzycę typu I i II zaleca się regularną aktywność fizyczną w celu poprawy wrażliwości na insulinę, poprawy profilu lipidowego krwi, składu ciała, wydolności tlenowej oraz zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [52,53].

W swoich badaniach Hall i wsp. [41] wykazali, że trening aerobowy o charakterze ciągłym z umiarkowaną intensywnością (30-minutowa, nieprzerwana jazda na rowerze) przeprowadzony w warunkach hipoksji normobarycznej może pozwolić na skuteczniejszą krótkoterminową kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 niż w warunkach normoksji. W tych samych badaniach autorzy doszli do wniosku, że ćwiczenia interwałowe o dużej intensywności (30-minutowa ciągła jazda na rowerze co 2 minuty przeplatana 40-sekundowymi sprintami) mogą ustabilizować wydzielanie wybranych czynników proangiogennych i zmniejszyć stan zapalny, potencjalnie prowadząc do poprawy funkcji naczyń. Również badania na zwierzętach wykazały korzystny wpływ warunków hipoksji u szczurów z cukrzycą typu 1. Niedotlenienie hipobaryczne zwiększało kapilarność, zmniejszało uszkodzenie tkanek [42] i pomagało utrzymać glikemię [43].

1.2.2.2 Otyłość

Stale rosnąca częstość występowania otyłości i chorób towarzyszących będących jej skutkiem, stanowi globalny problem zdrowotny. Z tego względu poszukuje się nowych koncepcji wspomagających i ułatwiających walkę z otyłością. Wykorzystanie hipoksji

normobarycznej i hipobarycznej u osób otyłych w celu zmniejszenia masy ciała i ogólnej poprawy stanu zdrowia jest aktywnym obszarem badań [54,55].

Nadmierny przyrost masy ciała może prowadzić do występowania obszarów niedotlenienia w przerostowej białej tkance tłuszczowej, co nie tylko utrudnia redukcję tkanki tłuszczowej, ale może przyczyniać się do przewlekłego ogólnoustrojowego stanu zapalnego biorącego udział w patofizjologii chorób współistniejących w otyłości [54,55]. Istnieją doniesienia, że wykorzystanie warunków hipoksji wpływa na wzrost aktywności czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, co prowadzi do rozbudowy sieci naczyń krwionośnych i lepszego utlenowania tkanki tłuszczowej oraz nasilenia procesu rozkładu trójglicerydów [49,56].

Zaobserwowano, że pobyty na wysokościach zazwyczaj wiążą się z utratą masy ciała. Może to wynikać z połączenia zmian czynników warunkujących wydatek energetyczny (wzrostu tempa metabolizmu spoczynkowego i zwiększonego wydatku energetycznego podczas aktywności fizycznej) oraz poboru energii – zwiększonego uczucia sytości oraz spadku apetytu związanego z modulacją hormonów łaknienia, takich jak leptyna [46,57]. Trening prowadzony w warunkach hipoksji wpłynął na większe obniżenie masy ciała i redukcję tkanki tłuszczowej [58,58] niż na poziomie morza. Ponadto tygodniowa ekspozycja na duże wysokości (2650 m; bez dodatkowych ćwiczeń) skutkowała redukcją masy ciała u osób otyłych [60], a wykorzystanie hipoksji w treningu umożliwiło osiągnięcie takich samych rezultatów jak w normoksji, przy zastosowaniu mniejszego obciążenia [61]. Niewątpliwie wykorzystanie czynnika hipoksji może być szczególnie korzystne u osób z nadwagą i otyłością.

1.2.2.3 Choroby układu oddechowego

Istnieje niewielka ilość doniesień naukowych dotyczących wykorzystania hipoksji u pacjentów pulmonologicznych. Dostępna literatura wskazuje na korzystny efekt hipoksji u pacjentów z Przewlekłą Obturacyjną Chorobą Płuc i możliwość jej wykorzystania w leczeniu uzupełniającym ze względu na wzrost całkowitej masy hemoglobiny, zdolności dyfuzyjnej płuc, wydajniejszą wentylację oraz ogólne przywrócenie równowagi układu autonomicznego [62-65].

1.2.2.4 Choroby neurologiczne

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie korzystnym wpływem hipoksji na układ nerwowy i jej wykorzystania w leczeniu chorób neurologicznych i neurodegeneracyjnych

[62,66,67], takich jak m.in.: udar mózgu [68,69], stwardnienie rozsiane [70], choroba Huntingtona [71], choroba Parkinsona [72] czy choroba Alzheimer'a [73]. Wykorzystanie hipoksji ma również zainteresowanie w leczeniu depresji oraz wpływu na nastrój i funkcje poznawcze. W modelach zwierzęcych przerywana hipoksja wykazała efekt podobny do działania leków przeciwdepresyjnych [62,67], a badania u szczurów we wczesnym okresie życia wykazały pozytywny efekt przerywanej hipoksji o umiarkowanym i łagodnym nasileniu na zdolność uczenia się oraz pamięć związane ze zwiększoną neurogenezą i ekspresją białek zaangażowanych w plastyczność synaptyczną [62].

Ekspozycja na niedotlenienie wpływa na poprawę miejscowego przepływu krwi, funkcji naczyń mózgowych oraz zapobiega degeneracji neuronów. Spekuluje się, że wstępne kondycjonowanie przerywaną hipoksją może wywierać działanie neuroprotekcjne i przeciwzapalne, trwające od kilku dni do kilku tygodni, przy niedokrwiennym udarze mózgu [68,69]. Prekondycjonowanie u myszy wykazało zmniejszenie rozmiaru zawału i poudarowego zapalenia po 60-minutowym przejściowym zamknięciu tętnicy środkowej mózgu [69].

Trening w hipoksji wykazuje duży potencjał terapeutyczny i naukowy w chorobach neurologicznych i neurodegeneracyjnych, jak i w poprawie funkcji poznawczych, jakości snu i jakości życia.

1.2.3 Fizjologiczne reakcje na niedotlenienie - hipoksja hipobaryczna a normobaryczna

Jak zostało wcześniej wspomniane, trening w warunkach hipoksji jest wykorzystywany już od kilkudziesięciu lat. Na przestrzeni tego czasu powstało wiele badań wykorzystujących naturalne warunki hipoksji hipobarycznej – środowisko wysokogórskie. Jednak przeprowadzenie takich badań stwarza wyzwania logistyczne, ekonomiczne i praktyczne, takie jak bezpieczeństwo przeprowadzanych procedur w odległym otoczeniu czy transport zaplecza sprzętowego. Z tego względu wielu badaczy stara się odtworzyć warunki wysokościowe w laboratoriach, wykorzystując przede wszystkim wcześniej opisywane komory hipoksji normobarycznej.

Ciśnienie parcjalne tlenu jest uznawane za główny fizjologiczny bodziec adaptacyjny na dużych wysokościach i jest wykorzystywane jako podstawa interpretacji fizjologicznych zmian niedotlenienia. Jak dotąd nie udowodniono, ani, że środowiska hipoksji hipobarycznej i

hipoksji normobarycznej pod względem wpływu na reakcje fizjologiczne są takie same, ani nie dowiedziono konkretnych różnic czy spójnych wzorców między ich mechanizmami [74,75]. Niestety ze względu na nieliczną ilość komór hipobarycznych na świecie, istnieje niewielka liczba udokumentowanych badań na ludziach z ich wykorzystaniem [76,77]. Niezaprzeczalnym jest jednak, że warunki środowiskowe (takie jak temperatura, wilgotność czy promieniowanie) panujące na dużych wysokościach będą wywierały wpływ na zachodzące procesy fizjologiczne [78]. Chociaż ogólnoustrojowe reakcje fizjologiczne na ostre i przewlekłe niedotlenienie zostały dobrze udokumentowane na przestrzeni lat [dodać biblio], na tyle mechanizmy molekularne kierujące tymi zmianami i mogące wskazać różnice pomiędzy hipoksją hipo- a normobaryczną, nie zostały w pełni poznane i są aktywnym obszarem badań [75]. Wynika to z faktu, iż zakres i prędkość tych reakcji różni się znacznie od stopnia niedotlenienia, dodatkowych czynników środowiskowych i ich zmian, indywidualnej wrażliwości i zmiennych osobniczych, wstępnej ekspozycji, a nawet diety i stanu aktywności fizycznej. Niewątpliwie najlepszą oceną zachodzących mechanizmów byłoby porównanie wpływu hipoksji uzyskanej w komorze normobarycznej z komorą hipobaryczną, jednak na stan aktualnej wiedzy istnieją pojedyncze doniesienia

Proces aklimatyzacji, zarówno zachodzący w środowisku wysokogórskim jak i w środowisku sztucznym, wywołuje szerokie spektrum zmian fizjologicznych – wentylacyjnych, sercowo-naczyniowych, naczyniowo-mózgowych, metabolicznych, hematologicznych, neurofizjologicznych, hormonalnych. Badania w komorach hipoksji normobarycznej umożliwiają wyeliminowanie wpływu nieprzewidywalnych zmiennych środowiskowych (takich jak temperatura, wiatr, promieniowanie, wilgotność powietrza i ich fluktuacje) oraz szeregu czynników urazowych występujących w naturalnym środowisku górskim, przy jednoczesnym zapewnieniu kontrolowanego i bezpiecznego środowiska hipoksyjnego.

1.2.4 Wpływ hipoksji na układ sercowo-naczyniowy

Reakcja sercowo-naczyniowa na niedotlenienie jest dynamiczna i ewoluuje od ostrej (od kilku minut do kilku godzin ekspozycji) do przewlekłej adaptacji w miarę dostosowywania się organizmu do utrzymujących się warunków hipoksji [79]

Podczas ostrej fazy ekspozycji dominuje zwiększone napięcie układu współczulnego stymulowane przez bodźce płynące z niedotlenionych chemoreceptorów obwodowych. Odpowiedź współczulna wzrasta proporcjonalnie do poziomu niedotlenienia i utrzymuje się

lub wzrasta przez cały czas trwania ekspozycji na warunki hipoksji. Reakcja organizmu na nagłe niedotlenienie obejmuje aktywację obwodowych chemoreceptorów, ogólnoustrojowe rozszerzenie naczyń tętniczych i hipoksyjny skurcz naczyń płucnych. Dochodzi do wzmożonego przepływu wieńcowego – naczynia wieńcowe rozszerzają się, zwiększając przepływ krwi przez mięsień sercowy w celu utrzymania poziomu tlenu docierającego do kardiomiocytów. W odpowiedzi na ogólnoustrojowe rozszerzenie naczyń spada ciśnienie tętnicze, kolejno powodując obniżenie oporu naczyniowego. Konsekwencją wzmożonej aktywności układu współczulnego i zmniejszeniem aktywności nerwu błędnego (układu przywspółczulnego) jest wzrost tętna, pojemności minutowej serca, obojętności wyrzutowej i przepływu mięśniowego [79-81].

Wraz z rozwojem aklimatyzacji i dalszej stymulacji układu współczulnego, dochodzi do wzrostu ciśnienia krwi i oporu naczyniowego, często do poziomów przewyższających wartości na poziomie morza [79]. W odpowiedzi na zwiększony opór naczyniowy płuc prawa komora serca rozszerza się, tym samym zwiększając swoją pracę i ograniczając objętość rozkurczową lewej komory (we względu na worek osierdzia który moduluje objętości wyrzutowe komór). W wyniku zmniejszania pracy lewej komory częstość akcji serca, pojemność minutowa, objętość wyrzutowa oraz przepływ mięśniowy wracają do poziomu występującego na poziomie morza [81,82], jednak wraz z przedłużającym się czasem ekspozycji może dojść do spadku tych zmiennych poniżej poziomu wyjściowego [79,81]. Z czasem ekspozycji, proporcjonalnie do spadku pracy lewej komory i zwiększającej się zawartości tlenu we krwi tętniczej, dochodzi do spadku i uregulowania przepływu wieńcowego [80,81].

Reakcja organizmu oraz przebieg czasowy odpowiedzi na warunki hipoksji może różnić się u poszczególnych osób. Wpływ na to mają takie czynniki jak: wiek, płeć, choroby współistniejące, występowanie czynników ryzyka, przyjmowane leki, aktywność fizyczna, a także czynniki pogodowe i położenie demograficzne [79,82]. Porównanie reakcji organizmu na niedotlenienie przedstawia tabela 2.

Tabela 2 Reakcja organizmu na niedotlenienie

Nagle niedotlenienie	Chroniczne niedotlenienie
Wzrost tętna	Regulacja/Spadek tętna
Wzrost pojemności minutowej	Regulacja/Spadek pojemności minutowej
Wzrost przepływu mięśniowego	Regulacja/Spadek przepływu mięśniowego
Wzrost objętości wyrzutowej serca	Regulacja/Spadek objętości wyrzutowej serca
Spadek ciśnienia tętniczego	Regulacja/Wzrost ciśnienia tętniczego
Spadek obwodowego oporu naczyniowego	Regulacja/Wzrost obwodowego oporu naczyniowego
Aktywacja obwodowych chemoreceptorów	

1.2.5 Ryzyko treningu w hipoksji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

W przypadku Pacjentów z CAD pojawia się obawa, czy aktywność fizyczna i przebywanie na dużej wysokości zwiększy niedokrwienie, ryzyko arytmii lub wywoła ostry incydent wieńcowy. A jeśli pojawi się taki przypadek, to czy było to bezpośrednią konsekwencją narażenia na warunki hipoksji czy naturalnym torem postępu choroby?

Ćwiczenia fizyczne nawet w warunkach normoksji wiążą się z niewielkim, zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego, zwłaszcza po bardzo intensywnym wysiłku [4,80,83]. Z drugiej strony, regularna i prawidłowo dobrana aktywność fizyczna wykazuje pozytywny wpływ na funkcjonowanie całego układu krążenia i posiada więcej korzyści niż ryzyka.

Na szczególną uwagę zasługuje związek zaburzeń rytmu serca z aktywacją układu współczulnego, co wiąże się z ryzykiem zaostrzenia komorowych zaburzeń rytmu, zwłaszcza u Pacjentów z chorobą wieńcową [4,80]. Dotychczasowe badania nie wykazały jednak występowania zaburzeń rytmu serca, które nie występowały u pacjentów na poziomie morza z rozpoznaną CAD na wysokości do 3500 m n.p.m u pacjentów z prawidłową funkcją skurczową lewej komory [4] oraz do 2500 m n.p.m [80] u pacjentów z łagodną do umiarkowanej obniżoną frakcją wyrzutową ($39\% \pm 6\%$) [84].

Jak zostało wspomniane wcześniej, u osób zdrowych ekspozycja na warunki hipoksji powoduje rozszerzenie naczyń wieńcowych i wzrost przepływu wieńcowego. Organizm znajduje się w stanie obniżonej zdolności do przenoszenia tlenu i zwiększonym zapotrzebowaniem serca na tlen. Zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen wzrasta nawet

w warunkach spoczynku, z powodu współzależnego wzrostu HR i ciśnienia tętniczego. Dopiero z czasem ekspozycji i adaptacją spada przepływ wieńcowy [79,81]. U pacjentów z miażdżycą i utrwalonym zwężeniem tętnic wieńcowych, w zależności od stopnia desaturacji oksyhemoglobiny i ciężkości zmian w naczyniach, dochodzi do wzrostu ryzyka niedokrwienia na wysokości [80,85,86]. W regionach z nieprawidłową kontrolą naczynioruchową śródbłonna spowodowaną zmianami miażdżycowymi może dojść do przyspieszonego zwężenia naczyń wieńcowych [79], a nawet ich skurczu, co wpłynie na upośledzenie zaopatrzenia mięśnia sercowego w tlen [4,80]. Występowanie takiego mechanizmu zgłoszono podczas ćwiczeń oraz infuzji acetylocholiny, jednak do tej pory nie odnotowano nieprawidłowych ruchów naczyń wieńcowych podczas niedotlenienia [80]. Niemniej pacjenci z chorobą wieńcową i dławicą piersiową powinni być przygotowani, że niedotlenienie może zaostrzyć objawy dusznicy, a nawet wywołać nowe objawy niedokrwienne na poziomie morza [79].

1.3 Założenia pracy

Choroba niedokrwienna serca to zespół objawów chorobowych charakteryzujący się niedostatecznym ukrwieniem komórek mięśnia sercowego spowodowanym zmianami w tętnicach wieńcowych.

W sytuacji zwiększonego zapotrzebowania serca na tlen dochodzi do aktywowania mechanizmu auto-regulującego, zwiększającego przepływ krwi przez mięsień sercowy, zwanego rezerwą wieńcową. Jeśli przepływ jest niewystarczający i dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem, a możliwością zaopatrzenia serca w tlen i substancje odżywcze, mamy do czynienia z niewydolnością wieńcową. Wyrazem tej sytuacji jest pojawienie się bólu stenokardialnego, zwanego bólem dławicowym bądź wieńcowym. Odpowiednio wcześnie wykonany zabieg angioplastyki lub pomostowania aortalno-wieńcowego likwiduje objawy stenokardialne i pozwala na powrót pacjenta do normalnego funkcjonowania i aktywności fizycznej. Problem aktywności fizycznej, tolerancji wysiłkowej i jakości życia pacjentów z chorobą wieńcową, zarówno przed jak i po wykonanych zabiegach, był na przestrzeni lat wielokrotnie analizowany. Wyniki jednoznacznie wskazują na ogromną rolę programów usprawniania rehabilitacji kardiologicznej oraz dalszego kontynuowania aktywności fizycznej.

Podstawową formą usprawniania, stosowaną od II etapu rehabilitacji kardiologicznej jest trening wytrzymałościowy (aerobowy). W tym typie treningu energia potrzebna do pracy mięśni pozyskiwana jest na drodze przemian tlenowych. Charakterystyczną cechą wysiłków tlenowych jest długi czas trwania (30-90 minut) i niska lub umiarkowana intensywność. Wykonywanie ćwiczeń wytrzymałościowych zwiększa pułap tlenowy, unaczynienie i ukrwienie mięśni oraz zmniejsza produkt podwójny (iloczyn skurczowego ciśnienia tętniczego i akcji serca), tym samym ograniczając zapotrzebowanie mięśnia sercowego w tlen przy tej samej intensywności ćwiczeń i redukując ryzyko jego niedokrwienia.

Ogromny postęp w dziedzinie kardiologii interwencyjnej i potrzeba pacjentów do jak najszybszego powrotu do codziennego funkcjonowania, wpłynęły na poszukiwanie nowych, skuteczniejszych form treningu. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego znaleźć można precyzyjne opracowania strategii dawkowania aktywności fizycznej i ryzyka zdarzeń sercowych poparte badaniami naukowymi. Brakuje jednak informacji na temat współczesnych form treningu, zwłaszcza w odniesieniu do warunków i zmian środowiskowych. Coraz więcej osób decyduje się na spędzenie czasu wolnego w rejonach

górkich, w celu biernego bądź aktywnego wypoczynku. Również liczne ośrodki sanatoryjne i rehabilitacyjne, nierzadko przyjmujące pacjentów kardiologicznych, usytuowane są na terenach górskich. Dostępność tlenu spada wraz z wysokością, co w połączeniu ze zmianami czynników atmosferycznych (temperatura, wilgotność powietrza, ciśnienie atmosferyczne itp.) stwarza stresogenne środowisko dla układu sercowo-naczyniowego. Co więcej, wykonywanie aktywności fizycznej na wysokości jest wyjątkowym wyzwaniem dla całego układu krążenia, ze względu na dodatkowe zapotrzebowanie organizmu na tlen, którego dostępność jest już stosunkowo uboga w porównaniu z warunkami na poziomie morza [79]. W związku z tym u pacjentów wśród których występuje ryzyko bądź stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową, niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych może być zwiększone podczas pobytu na wysokości.

Analiza literatury wskazuje, że istnieje niewielka liczba udokumentowanych badań oceniających wpływ środowiska wysokogórskiego na pacjentów z chorobą wieńcową. Prowadzenie tego typu projektów badawczych wymaga odpowiedniego przygotowania, osprzętowania i zaplecza medycznego oraz często znacznych środków finansowych by móc przeprowadzić procedurę w bezpiecznych dla pacjenta warunkach. Z tego względu ilość raportów na ten temat jest ograniczona.

Badania w komorach hipoksji normobarycznej umożliwiają wyeliminowanie wpływu nieprzewidywalnych zmiennych oraz szeregu czynników urazowych występujących w naturalnym środowisku górskim, takich jak temperatura, wiatr czy wilgotności powietrza, przy jednoczesnym zapewnieniu kontrolowanego i bezpiecznego środowiska hipoksyjnego. Mogą też pomóc w odpowiedzi na pytanie czy powrót do aktywności fizycznej i rekreacji w warunkach górskich (takich jak piesze wycieczki, narty) będzie bezpieczny dla pacjenta po przebytych zawale mięśnia sercowego oraz określić bezpieczne warunki takiej aktywności (np. maksymalną wysokość n.p.m.).

2. Cel pracy i pytania badawcze

Celem pracy była ocena wpływu treningu wytrzymałościowego o charakterze interwałowym, prowadzonego w warunkach niedotlenienia normobarycznego u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego na poziom tolerancji wysiłkowej i parametry hemodynamiczne lewej komory serca.

W pracy postawiono następujące pytania badawcze:

1. Czy warunki środowiskowe w jakich realizowany jest trening wytrzymałościowy (normoksja lub hipoksja) wpływają na tolerancję wysiłkową ocenianą spirometrycznym testem wysiłkowym?
2. Czy oceniane echokardiograficznie wskaźniki hemodynamiczne mięśnia sercowego ulegają zmianie w zależności od warunków realizacji programu treningowego w ramach II etapu rehabilitacji (normoksja lub hipoksja) ?
3. Czy wyniki badań laboratoryjnych krwi zmieniają się w zależności od warunków środowiskowych (hipoksja, normoksja) w jakich prowadzony jest trening rehabilitacyjny?

Hipotezy badawcze:

1. Trening wytrzymałościowy prowadzony w warunkach hipoksji wpływa w szerszym zakresie na parametry oceniające tolerancję wysiłkową (przebyty czas, dystans, MET, VO₂max) niż trening realizowany w warunkach normoksji.
2. Trening rehabilitacyjny realizowany w warunkach hipoksji wpływa w szerszym zakresie na zmiany wskaźników hemodynamicznych serca (LVEDD, LVESD, LVEF) niż w warunkach normoksji.
3. Warunki w jakich prowadzony jest trening rehabilitacyjny nie mają istotnego wpływu na zmiany wyników badania laboratoryjnego krwi.

3. Materiał i metody badań

Badania uzyskały zgodę Uczelnianej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Akademii Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach - nr zgody 7/2017 z dnia 18 maja 2017 roku oraz 1-IX/2023 z dnia 21 września 2023 roku.

Rekrutacja na badania odbyła się wśród pacjentów z Oddziału Kardiologii Szpitala im. Św. Barbary w Sosnowcu oraz Kliniki Rehabilitacji AMED w Katowicach zakwalifikowanych do II etapu rehabilitacji kardiologicznej.

Badania zostały przeprowadzone w Pracowni Badań Wysiłkowych oraz Kabinie Sztucznej Hipoksji Akademii Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach.

3.1. Materiał badany

W badaniach uczestniczyli pacjenci zakwalifikowani do II etapu rehabilitacji, z rozpoznaną i udokumentowaną klinicznie stabilną chorobą wieńcową oraz po przebytych zawałach mięśnia sercowego leczonymi angioplastyką naczyń wieńcowych. Z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wywołanych przez warunki hipoksji do eksperymentu kwalifikowano wyłącznie pacjentów modelu A wg. Standardów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (tabela 3) [6].

Tabela 3 Charakterystyka modelu A II etapu rehabilitacji kardiologicznej

Model	Ryzyko	Tolerancja wysiłku	Intensywność treningowa
A	Niskie	dobra ≥ 7 MET; ≥ 100 W	60% do 80% rezerwy tętna Lub 50% do 70% obciążenia maksymalnego

Kryteria włączenia do badania:

- stabilna choroba wieńcowa
- skutecznie wykonany zabieg angioplastyki
- kwalifikacja do rehabilitacji kardiologicznej według modelu A (≥ 7 MET)
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca $>45\%$
- brak dolegliwości podczas próby wysiłkowej (duszność, szybkie męczenie się)
- wiek 40-75 lat
- płeć męska

- prawidłowe stężenie poziomu hemoglobiny we krwi
- prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego krwi <140/90
- brak aktywnych chorób zapalnych oraz innych niewyrównanych schorzeń niekardiologicznych
- zgoda na udział w badaniu

Kryteria wyłączenia z badania:

- niestabilna choroba wieńcowa
- świeży (do 4 tygodni) przebyty zawał serca
- przewlekła niewydolność serca w okresie zaostrzenia
- zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa w zapisie EKG
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 45%
- oporne nadciśnienie tętnicze >140/90 mmHg
- nieprawidłowy wynik testu wysiłkowego (zmiany ST-T, duszności, ból stenokardialny)
- choroba zakrzepowo - zarostowa tętnic obwodowych
- przewlekła obturacyjna choroba płuc
- niedokrwistość
- schorzenia układu ruchu uniemożliwiające wykonanie testu wysiłkowego,
- zakażenie wirusem SARS COVID- 19
- brak zgody na udział w badaniu

Rekrutacja pacjentów odbywała się w wyżej wspomnianych ośrodkach.

Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali podzieleni na dwie grupy metodą losowania (kartka z oznaczeniem warunków w jakich będzie prowadzony trening; HIPO – hipoksja lub NORM – normoksja). Łącznie do badania włączono 38 pacjentów – 19 w grupie HIPO oraz 19 w grupie NORM. W pierwszym tygodniu badań z badania zrezygnowały dwie osoby z grupy HIPO, redukując liczbę badanych w tej grupie do 17. Powodem rezygnacji z badania były „powody osobiste”.

Grupa I (kontrolna - NORM), licząca 19 osób wykonywała program treningowy zgodny z rekomendacjami PTK (ćwiczenia ogólnousprawniające, oporowe oraz wytrzymałościowe na cykloergometrze) w warunkach normoksji odpowiadającej wysokości położenia Katowic - 350 m n.p.m – 21% tlenu w powietrzu.

Grupa II (eksperymentalna – HIPO), licząca 17 osób wykonywała ten sam program treningowy, z tą różnicą, że treningi wytrzymałościowe na cykloergometrach odbywały się w warunkach hipoksji normobarycznej odpowiadającej wysokości 3000 m n.p.m. – ok. 14,5% tlenu w powietrzu. Uczestnicy mogli zrezygnować z udziału w badaniu w dowolnym momencie jego trwania.

Łącznie w eksperymencie wzięło udział 36 mężczyzn w wieku od 41 do 73 lat ($57,75 \pm 7,66$ lat) po przebytych niepowikłanym zawale mięśnia sercowego. Charakterystykę badanych grup przedstawiono w tabelach 4-7.

Tabela 4 Charakterystyka grupy badanej

	Grupa HIPO [n=17]	Grupa NORM [n=19]	p
Wiek (lata)	$60,12 \pm 5,87$	$55,63 \pm 8,57$	<i>0,136</i>
Masa ciała (kg)	$84,88 \pm 13,02$	$82,43 \pm 14,49$	<i>0,536</i>
BMI	$28,44 \pm 3,6$	$27,78 \pm 3,8$	<i>0,526</i>

Nie wykazano istotnej różnicy w zakresie wieku badanych. Masa ciała i indeks masy ciała były podobne w obu grupach i wskazywały na nadwagę.

Tabela 5 Typ rozpoznanego zawału mięśnia sercowego

Typ zawału	Grupa HIPO [n=17]	Grupa NORM [n=19]
STEMI	8 (47%)	9 (47%)
NSTEMI	9 (53%)	10 (52%)

Liczba badanych po przebytych zawale mięśnia sercowego typu STEMI lub NSTEMI była porównywalna w obu grupach.

Tabela 6 Liczba implantowanych stentów

Liczba stentów	Grupa HIPO [n=17]	Grupa NORM [n=19]
1 stent	7 (41%)	8 (42%)
2 stenty	6 (35%)	6 (31%)
≥3 stenty	4 (24%)	5 (26%)
Razem	17 (100%)	19 (100%)

W obydwu grupach największą liczbę stanowili pacjenci po implantacji jednego stentu naczyniowego.

Tabela 7 Rodzaje przyjmowanych leków

Grupa leków	Grupa HIPO [n=17]	Grupa NORM [n=19]
β-blokery	13 (76%)	15 (79%)
α-blokery	1 (6%)	1 (5%)
Statyny	12 (71%)	14 (74%)
Kwas acetylosalicylowy	14 (82%)	15 (79%)
Klopidogrel	4 (23%)	5 (26%)
Metformina	2 (12%)	3 (16%)
Antagoniści witaminy K	3 (18%)	4 (21%)
Antagoniści receptora angiotensyny II	3 (18%)	3 (16%)
Antagoniści kanału wapniowego	2 (12%)	2 (10%)
Inhibitory konwertazy angiotensyny II	4 (23%)	3 (16%)
Diuretyki	1 (6%)	1 (5%)

Leczenie farmakologiczne pacjentów zakwalifikowanych do badania było zgodne z aktualnymi zaleceniami postępowania w chorobie wieńcowej i przebyłym zawale mięśnia sercowego.

Tym samym należy stwierdzić iż analiza jednorodności nie wykazała istotnych różnic pomiędzy obiema grupami pacjentów.

3.2. Narzędzia i metody badawcze

Przed rozpoczęciem planowanych badań, a następnie po zakończeniu programu treningowego, wszyscy pacjenci zostali przebadani przez lekarza kardiologa.

1.3.1 Etap 1

Etap 1 obejmował dwudniowe badania wstępne, przeprowadzone bezpośrednio przed rozpoczęciem programu treninowego: spoczynkowy zapis EKG, spiroergometryczną próbę wysiłkową, echokardiografię serca połączoną z dopplerem tkankowym oraz badania krwi.

1.3.1.1 Dzień 1

W pierwszym dniu w warunkach normoksji u wszystkich badanych wykonano spoczynkowy zapis elektrokardiograficzny (EKG), oceniono tolerancję wysiłkową na podstawie spiroergometrycznej próby wysiłkowej (CPET) oraz pobrano krew do badania.

Kierując się aktualnie przyjętymi zaleceniami PTK, przeprowadzono submaksymalny test wysiłkowy, czyli zakończony w momencie uzyskania przez pacjenta 85% tętna maksymalnego wyliczonego na podstawie wzoru $HR_{max}=220-\text{wiek}$. [standardy], na bieżni ruchomej wg. Klasycznego protokołu Bruce'a.

Podczas testu, do oceny wydolności fizycznej oraz oceny efektów przeprowadzonych treningów analizowano następujące wskaźniki:

- koszt energetyczny wyrażony w MET – służący do bezpośredniej oceny tolerancji wysiłku fizycznego
- czas trwania testu [min] oraz przebyty dystans [m] – wykorzystywane do pośredniej oceny wykonanej pracy podczas próby wysiłkowej
- częstość rytmu serca – spoczynkowa (HR_{sp}) i szczytowa (HR_{max}) [ud/min] oraz ciśnienie tętnicze krwi skurczowe (RR_{sk}) i rozkurczowe (RR_r) – spoczynkowe (RR_{sk_sp} i RR_r_sp) i szczytowe (RR_{sk_max} i RR_r_max) [mmHg] – do oceny kondycji układu krążenia oraz jego reakcji na wysiłek fizyczny
- VO_{2max} – maksymalne zużycie tlenu [ml/min/kg] – będące wskaźnikiem maksymalnej ilości energii uzyskiwanej w wyniku metabolizmu tlenowego w jednostce czasu
- VE – szczytowa wentylacja minutowa [l/min], BF – częstotliwość oddychania [1/min] oraz współczynnik wymiany oddechowej RER – pomocne w ocenie reakcji oddechowo-krążeniowej na wykonywany wysiłek [6,19].

W badaniach wykorzystany został analizator gazów METAMAX 3B firmy CORTEX oraz bieżnia mechaniczna Pulsar; H/P Cosmos, Nussdorf-Traunstein, Germany. Przed użyciem urządzenia zostały włączone co najmniej 20 min wcześniej w celu kalibracji systemu zgodnie z zaleceniami producenta. Następnie przeprowadzono kalibrację objętości gazów przy użyciu znormalizowanej, 3-litrowej strzykawki (seria 5530, Hans Rudolph, Inc., MO, USA). Testy wysiłkowe kończyły się z chwilą uzyskania docelowej częstości rytmu serca (85% HRmax), która była wyznaczana indywidualnie u każdego pacjenta przed próbą lub z powodu zmęczenia. Nie wykazano innych powodów (niefizjologicznych) zakończenia badania. Podczas trwania całego testu, aż do momentu odłączenia od aparatury pomiarowej, każdy pacjent był monitorowany za pomocą 12-odprowadzeniowego zestawu EKG. Badania kończyły się z chwilą powrotu wszystkich analizowanych parametrów do wartości wyjściowych.

Z uwagi na bezpieczeństwo pacjentów, podczas wykonywanych testów, w pracowni przez cały czas był obecny dyplomowany ratownik medyczny z pełnymi uprawnieniami, wyposażony w profesjonalny zestaw reanimacyjny wraz z przenośnym defibrylatorem. W dniu wykonywania testu wszyscy pacjenci przyjmowali leki zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego (kardiologa).

Wykonano także badania laboratoryjne wybranych parametrów krwi obwodowej oraz biochemii krwi. Materiał został pobrany przez pielęgniarkę przed badaniem spiroergometrycznym w pierwszym i ostatnim dniu eksperymentu.

Oznaczono następujące parametry krwi obwodowej:

- WBC – białe krwinki (ang. White Blood Cells) [tys./ μ L]
- RBC – czerwone krwinki (ang. Red Blood Cells) [mln/ μ L]
- HGB – hemoglobina [g/dL]
- HCT – hematokryt [%]
- PLT – płytki krwi (ang. Platelet) [tys/ μ l]

oraz biochemii krwi:

- FIBR – Fibrynogen [g/l]
- IL-1 β – interleukina 1 β [pg/ ml]
- IL-10 – interleukina 10 [pg/ ml]

— TNF- α – czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor α) [pg/ ml].

W badaniach biochemicznych użyto następujących odczynników: Human IL-1 β ELISA Kit (pre-coated) #kit30175, Human IL-10 ELISA Kit (pre-coated) #kit30176 oraz Human TNF alpha ELISA Kit (pre-coated) #kit302204; Covalab, R&D Biotechnology. Analiza krwi została wykonana przez Śląskie Laboratoria Analityczne w Katowicach.

Powyższe wskaźniki biochemiczne krwi zostały wybrane do oceny reakcji zapalnej organizmu - wzrost ich stężenia świadczyłby o rozwijającym się stanie zapalnym. FIBR, IL1 β , IL-10 oraz TNF- α są wykorzystywane w badaniach klinicznych w ocenie patogenezы i prognozowania niewydolności serca, a także innych schorzeń sercowo-naczyniowych [87-91].

1.3.1.2 Dzień 2

W drugim dniu przeprowadzono ocenę parametrów hemodynamicznych lewej komory mięśnia sercowego metodą ultrasonograficzną (UKG) połączoną z tkankowym obrazowaniem dopplerowskim (TDI) przez lekarza kardiologa przeszkolonego w zakresie echokardiografii. W badaniach wykorzystano aparat GE Healthcare Vivid s60n zapewniający wizualizację w trybie 2D i color doppler oraz wykorzystujący technologię pomiarową opartą na AI w celu zminimalizowania błędów pomiarowych.

Analizowane parametry:

- LVEDd – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory [mm]
- LVESd – wymiar końcowoskurczowy lewej komory serca [mm]
- LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory serca [ml]
- LVEDV – objętość końcoworozkurczowa lewej komory serca [ml]
- LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca [%].

Oceniono również następujące wskaźniki TDI:

- Fala A – ruch rozkurczowy mięśnia w czasie skurczu przedsionków [cm/s]
- Fala E – ruch rozkurczowy mięśnia w fazie szybkiego napełniania komory [cm/s]
- e' lateral – prędkość wczesnorozkurczowa części bocznej pierścienia mitralnego [cm/s]
- e' septal – prędkość wczesnorozkurczowa części przyśrodkowej pierścienia mitralnego [cm/s]

- E/E' – stosunek maksymalnej prędkości napływu krwi przez ujście mitralne w fazie szybkiego napełniania komory i maksymalnej prędkości ruchu pierścienia mitralnego w fazie szybkiego napełniania komory [cm/s]
- E/A – stosunek prędkości wczesnego napływu mitralnego i napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka [cm/s]
- TAPSE – amplituda ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej [mm]
- MAPSE – amplituda ruchu zastawki mitralnej [mm].

1.3.2 Etap 2

Etap 2 obejmował 22-dniowy program treningowy o charakterze wytrzymałościowym na ergometrze rowerowym, zgodny z aktualnymi Standardami Rehabilitacji Kardiologicznej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [6,7].

Treningi odbywały się 5 razy w tygodniu, od poniedziałku do piątku, w godzinach porannych i przedpołudniowych (8:00-12:00).

W obu grupach dobór obciążeń treningowych odbywał się zgodnie z wytycznymi PTK – dobranego indywidualnie na podstawie przeprowadzonej próby wysiłkowej tj. 60-80% rezerwy tętna lub 50-70% obciążenia maksymalnego [6,7].

1.3.2.1 Przebieg treningu w grupie eksperymentalnej

Treningi grupy eksperymentalnej (HIPO) odbywały się w kabinie hipoksyjnej AIR 4 US, Wichary Technologies, Akademii Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach. Kabina imitowała warunki tlenowe odpowiadające wysokości 3000 m n.p.m. (ok.14,5% tlenu) [9]. Ciśnienie atmosferyczne w kabinie odpowiadało ciśnieniu atmosferycznemu panującemu w danym dniu w Katowicach. Temperatura wynosiła ok. 21,5°C, wilgotność ok. 32%.

Pobyt każdego badanego w komorze hipoksji trwał każdorazowo około 80 minut. Po wejściu do kabiny rozpoczynano 30-minutową adaptację do warunków tlenowych w pozycji siedzącej. Następnie rozpoczynał się trening właściwy: 5-minutowa rozgrzewka, 40 minut treningu wytrzymałościowego o charakterze interwałowym oraz 5-minutowe wyciszenie.

Rozgrzewka oraz wyciszenie odbywały się aktywnie na ergometrze rowerowym z obciążeniem 10W.

Trening interwałowy odbywał się w stosunku 3:2, tj. 3 minuty wysiłku występowały naprzemiennie z 2 minutami odpoczynku (pracą z niskim obciążeniem). Wyjściowe obciążenie dla każdego badanego wynosiło 40W dla fazy wysiłku i 10W dla odpoczynku (najniższe możliwe). Co drugi dzień dodawano 10W w fazie wysiłku, aż do osiągnięcia ustalonego indywidualnie obciążenia maksymalnego.

Bezpośrednio po wejściu do kabiny, w 29 minucie adaptacji, w 40 minucie treningu oraz po zakończeniu treningu wykonano pomiary ciśnienia tętniczego krwi ciśnieniomierzem zegarowym oraz saturacji i częstości rytmu serca za pomocą pulsoksymetru napalcowego Exsmart.

1.3.2.2 Przebieg treningu w grupie kontrolnej

Treningi grupy kontrolnej (NORM) odbywały się w Klinice Rehabilitacji AMED w Katowicach, w normoksycznych warunkach tlenowych panujących w Katowicach, tj. 245–357 m n.p.m., 21% tlenu. Temperatura na sali treningowej wynosiła ok. 21,5°C, wilgotność ok. 34%..

Trening właściwy odbywał się tak samo jak w grupie hipoksji: Badani rozpoczynali trening od 5-minutowej rozgrzewki, następnie rozpoczynał się 40-minutowy trening wytrzymałościowy o charakterze interwałowym 3:2, zakończony 5-minutową fazą wyciszenia. Obciążenie wyjściowe wynosiło 40W:10W, co drugi dzień dodawano 10W w fazie wysiłku, aż do osiągnięcia ustalonego indywidualnie obciążenia maksymalnego.

Przed rozpoczęciem ćwiczeń, w 40 minucie treningu oraz po zakończeniu treningu wykonano pomiary ciśnienia tętniczego krwi ciśnieniomierzem zegarowym oraz saturacji i częstości rytmu serca za pomocą pulsoksymetru napalcowego.

1.3.3 Etap 3

Bezpośrednio po zakończeniu programu treningowego powtórzono wszystkie badania etapu 1, w tej samej kolejności. W pierwszym dniu po zakończeniu pobrano krew do badań laboratoryjnych I wykonano spoczynkowy zapis EKG oraz próbę CPET. W drugim dniu przeprowadzono badanie UKG i TDI. Badania wykonywały te same osoby w obu etapach.

3.3. Analiza statystyczna

Dane opracowano za pomocą programu Microsoft Excel 2010. Program posłużył również do wyliczenia różnicy wielkości zmian (Δ) między zmiennymi.

Analiza statystyczna wyników została wykonana za pomocą programu Statistica ver. 13 (StatSoft). Używając programu wyliczono podstawowe statystyki opisowe (średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe, medianę, skośność, kurtozę). Do weryfikacji normalności rozkładu użyto testu W Shapiro Wilka. Do oceny jednorodności wariancji wykorzystano test Levene'a i test Browna-Forsythe'a.

Wyniki otrzymanych pomiarów opisano za pomocą średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego (\pm), mediany (Me) oraz różnicy wielkości zmian (Δ) między grupami. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $\alpha = 0,05$, a wartość p zaokrąglono do części tysięcznych (trzech miejsc po przecinku).

Do oceny poziomu istotności w grupie HIPO wykorzystano:

- parametryczny Test T dla prób zależnych dla zmiennych: HR_{sp}, czas, dystans, MET, VO_{2max}, LVEDD, LVESD, LVESV, WBC, HGB, PLT
- nieparametryczny test kolejności par Wilcoxon dla zmiennych: BMI, masa ciała, HR_{max}, RRsk_{sp}, RRR_{sp}, RRsk_{max}, RRR_{max}, BF, VE, RER, LVEF, LVEDV, Fala E, Fala A, E lateral, E septal, E/A, E/E, MAPSE, TAPSE, HCT, RBC, FIBR, IL-1 β , IL-10, TNF- α

Do oceny poziomu istotności w grupie NORM wykorzystano:

- parametryczny Test T dla prób zależnych dla zmiennych: BMI, masa ciała, czas, HR_{sp}, HR_{max}, RRsk_{max}, LVEDD, LVESD, LVEDV, LVEF, MAPSE, Fala A, WBC, HGB, RBC, PLT, FIBR, IL-1 β
- nieparametryczny test kolejności par Wilcoxon dla zmiennych: RRsk_{sp}, RRR_{sp}, RRR_{max}, dystans, MET, BF, VE, RER, VO_{2max}, LVESV, Fala E, E lateral, E septal, E/A, E/E, Tapse, HCT, IL-10, TNF- α

Do oceny poziomu istotności pomiędzy grupami wykorzystano:

- parametryczny test T dla prób niezależnych dla zmiennych: HR_{sp}, RRsk_{sp}, czas, Fala A, Fala E, E/A, LVEF, TAPSE, HGB, FIBR

— nieparametryczny test U Mann'a Whitney'a (z poprawką na ciągłość) dla zmiennych: masa ciała, BMI, HR_{max}, RR_{r_sp}, RR_{r_max}, RR_{sk_max}, dystans, MET, BF, VE, RER, VO_{2max}, E lateral, E septal, LVEDD, LVESD, MAPSE, E/E, LVESV, LVEDV, WBC, RBC, HCT, PLT, IL-1 β , IL-10, TNF- α .

Ponadto dokonano analizy wielkości efektu wykorzystując wskaźnik *d* Cohena dla parametrycznych testów T oraz rangowy współczynnik korelacji dwuseryjnej (r_g) dla testu U Manna-Whitneya i testu kolejności par Wilcoxon.

4. Wyniki

Wszystkie istotne statystyczne zmiany przedstawiono graficznie, wykorzystując wykresy ramka-wąsy, które zostały zawarte w aneksie. Zabieg ten został wykonany ze względu na objętość rycin zaburzającą czytelność rozdziału pracy.

Tabela 8 przedstawia wyniki pomiarów oraz różnice (Δ) masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI) przed rozpoczęciem oraz po zakończeniu cyklu treningowego dla grupy wykonującej trening w hipoksji (HIPO) oraz normoksji (NORM).

Tabela 8 Wyniki pomiaru masy ciała i wskaźnika BMI w obu badanych grupach

Zmienna	Grupa HIPO [n=17]	Me	p	Grupa NORM [n=19]	Me	p	Δ HIPO vs Δ NORM
Masa ciała I	84,88±13,02	84	<0,001	82,43±14,50	82	0,297	0,008
Masa ciała II	83,65±12,53	83		82,09±14,14	81		
Δ [kg]	-1,24			-0,34			
BMI I	28,44±3,61	28,14	<0,001	27,78±3,81	27,7	0,002	0,5057
BMI II	28,05±3,40	27,81		27,01±3,34	27,2		
Δ [kg/m ²]	-0,39			-0,77			

Dane w tabeli przedstawiono w formie wartości średnich \pm odchyłeń standardowych i różnicy (Δ – delta), p – poziom istotny statystycznie (przyjęty jako $p \leq 0,05$), n – liczebność, Me – mediana, I – badanie wstępne, II – badanie kontrolne, BMI - wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index).

W grupie wykonującej trening w warunkach hipoksji uzyskano istotny statystycznie spadek wartości wskaźnika BMI i masy ciała o wysokiej sile efektu ($r_g=0,82$; ($r_g=0,85$). Z kolei w grupie normoksji odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie wartości wskaźnika BMI, jednak o słabej sile efektu ($d=0,12$).

Analiza międzygrupowa wykazała korzystniejszy efekt treningów przeprowadzanych w warunkach hipoksji na utratę masy ciała ($r_g=0,44$, duża siła efektu). (Aneks; załącznik nr 1).

W tabeli 9 przedstawiono wyniki spiroergometrycznej próby wysiłkowej wykonanej przed i po programie treningowym.

Tabela 9 Analiza porównawcza wyników spiroergometrycznej próby wysiłkowej obu badanych grup

Zmienna	Grupa HIPO [n=17]	Me	p	Grupa NORM [n=19]	Me	p	Δ HIPO vs Δ NORM
Czas I Czas II Δ [min]	9,98±1,11 11,34±1,61 1,36	10,1 11,4	<0,001	9,01±1,11 9,56±1,62 0,55	9 9,19	0,211	0,120
Dystans I Dystans II Δ [m]	448,17±70,61 546,66±116,20 98,49	447,2 548	<0,001	399,37±82,52 443,13±137,39 43,76	370 424,90	0,144	0,158
MET I MET II Δ	8,02±0,76 8,79±0,84 0,77	8,1 8,8	<0,001	8,53±0,67 8,96±0,59 0,43	8,6 9	0,018	0,038
HR sp I HR sp II Δ [uderz./min]	70,41±8,44 70,41±6,060	72 68	1	71,84±5,11 69,37±7,87 -2,47	72 70	0,153	0,423
HR max I HR max II Δ [uderz./min]	141,53±5,65 142,29±5,05 0,76	141 144	0,300	131,74±12,21 132,42±9,90 0,68	132 133	0,823	0,579
RRsk sp I RRsk sp II Δ [mmHg]	133,53±6,79 128,24±7,28 -5,29	135 130	0,034	127,63±12,29 125,79±11,82 -1,84	130 120	0,495	0,344
RRr sp I RRr sp II Δ [mmHg]	70,59±4,64 66,47±4,93 -4,12	70 70	0,038	77,37±6,53 76,05±7,56 -1,32	80 80	0,529	0,216
RRsk max I RRsk max II Δ [mmHg]	182,65±18,80 185,88±10,64 3,24	180 180	0,286	161,32±11,77 160,79±13,36 -0,53	160 160	0,885	0,447
RRr max I RRr max II Δ [mmHg]	74,71±4,83 75,59±5,27 0,88	75 75	0,556	81,32±6,63 81,32±7,79 0	80 80	0,878	0,680
BF I BF II Δ [l/min]	34,84±2,46 36,52±3,95 1,68	35,9 36,4	0,049	34,32±3,29 36,17±2,38 1,85	33,3 35,8	0,005	0,974
VE I VE II Δ [l/min]	83,71±12,72 90,41±9,64 6,70	82 92	0,013	87,91±7,64 89,81±5,26 1,89	88 88,3	0,363	0,023
RER I RER II Δ	1,06±0,11 0,98±0,09 -0,08	1,04 0,96	0,003	0,98±0,09 0,97±0,07 -0,01	0,96 0,95	0,327	<0,001
VO _{2max} I VO _{2max} II Δ [ml/kg/min]	27,77±2,78 29,15±2,61 1,38	28,3 29,6	1	27,80±9,14 26,55±5,35 -1,25	24,3 25,5	0,6873	0,049

Dane w tabeli przedstawiono w formie wartości średnich \pm odchyłeń standardowych i różnicy (Δ – delta), p – poziom istotny statystycznie (przyjęty jako $p \leq 0,05$), n – liczebność, Me – mediana, I – badanie wstępne, II – badanie kontrolne, MET – równoważnik metaboliczny (ang. Metabolic Equivalent), HR sp – częstość rytmu serca spoczynkowa, HR max – maksymalna częstość rytmu serca (ang. *Heart Rate Maximal*), RRsk sp- ciśnienie tętnicze skurczowe spoczynkowe RRsk max – ciśnienie tętnicze skurczowe maksymalne, RRr sp – ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe spoczynkowe RRrmax – ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe maksymalne, BF – częstość oddychania (ang. breathing frequency), VE – wentylacja minutowa (ang. minute ventilation), RER – współczynnik wymiany oddechowej (ang respiratory exchange ratio.), VO_{2max} - maksymalne pochłanianie tlenu (ang. Maximal Oxygen Uptake)

W grupie pacjentów trenujących w warunkach hipoksji wykazano istotne statystycznie korzystne zmiany z dużą siłą efektu w czasie trwania testu ($d=0,8$), przebytego dystansu ($d=0,83$) i wskaźnika MET ($d=0,79$), spoczynkowego ciśnienia tętniczego krwi skurczowego (RRsk sp; $r_g=0,51$) i rozkurczowego (RRr sp; $r_g=0,5$), częstości oddychania (BF; $r_g=0,48$), wentylacji minutowej (VE; $r_g=0,6$) i współczynnika wymiany oddechowej (RER; $r_g=0,7$) (Aneks; załącznik nr 2-9). Natomiast w grupie pacjentów trenujących w warunkach normoksji istotną poprawę uzyskano we wskaźniku MET ($r_g=0,54$, duża siła efektu) oraz BF ($d=0,5$, umiarkowana siła efektu) (Aneks; załącznik nr 10-11).

Analiza międzygrupowa wykazała korzystniejszy efekt treningów przeprowadzanych w warunkach hipoksji w odniesieniu do następujących wskaźników: MET ($r_g=0,34$, umiarkowana siła efektu), VE ($r_g=0,37$, umiarkowana siła efektu), RER ($r_g=0,58$, duża siła efektu) oraz VO_{2max} ($r_g=0,32$, umiarkowana siła efektu) (Aneks; załącznik nr 12-15).

W tabeli 10 przedstawiono wyniki badania ultrasonokardiograficznego (UKG) połączonego z dopplerem tkankowym (TDI) wykonanego przed i po zakończeniu treningów w warunkach normoksji i hipoksji.

Tabela 10 Analiza porównawcza badania UKG + TDI lewej komory serca obu badanych grup

Zmienna	Grupa HIPO [n=17]	Me	p	Grupa NORM [n=19]	Me	p	Δ HIPO Vs Δ NORM
LVEDD I LVEDD II Δ [mm]	50,94 \pm 4,97 47,71 \pm 4,73 -3,24	50 47	<0,001	50,05 \pm 4,89 43,10 \pm 8,48 -6,95	50 43	0,001	0,639
LVESD I LVESD II Δ [mm]	30,00 \pm 6,38 33,24 \pm 5,40 3,24	31 33	<0,001	34,95 \pm 6,89 40,42 \pm 9,79 5,47	35 38	0,013	0,961
LVESV I LVESV II Δ [ml]	56,53 \pm 20,83 55,24 \pm 17,20 -1,29	53 54	0,674	55,10 \pm 14,27 54,21 \pm 10,99 -0,89	55 53	0,615	0,924
LVEDV I LVEDV II Δ [ml]	98,41 \pm 31,50 111,00 \pm 27,45 12,59	103 100	0,463	111,84 \pm 21,30 114,31 \pm 16,36 2,47	110 120	0,555	0,962
LVEF I LVEF II Δ [%]	50,29 \pm 5,82 50,65 \pm 7,09 0,35	49 52	0,530	50,10 \pm 5,80 51,47 \pm 4,66 1,37	50 52	0,037	0,353
Fala E I Fala E II Δ cm/s	0,64 \pm 0,14 0,77 \pm 0,19 0,13	0,62 0,7	0,006	0,64 \pm 0,16 0,65 \pm 0,18 0,01	0,63 0,6	0,663	0,038
Fala A I Fala A II Δ cm/s	0,67 \pm 0,25 0,71 \pm 0,21 0,04	0,6 0,66	0,287	0,66 \pm 0,10 0,64 \pm 0,17 -0,02	0,67 0,6	0,461	0,161
E lateral I E lateral II Δ cm/s	0,09 \pm 0,04 0,09 \pm 0,03 -0,01	0,1 0,07	0,147	0,09 \pm 0,02 0,09 \pm 0,02 0,01	0,1 0,09	1,000	0,299
E septal I E septal II Δ cm/s	0,09 \pm 0,02 0,10 \pm 0,02 0,01	0,1 0,1	0,035	0,06 \pm 0,01 0,07 \pm 0,01 0,00	0,06 0,07	0,280	0,122
E/A I E/A II Δ cm/s	1,04 \pm 0,42 1,18 \pm 0,55 0,15	0,8 1	0,134	0,97 \pm 0,32 1,10 \pm 0,45 0,13	0,9 0,86	0,420	0,903
E/E I E/E II Δ cm/s	7,76 \pm 4,12 8,62 \pm 3,46 0,86	6,8 7,1	0,523	8,58 \pm 2,86 7,98 \pm 1,97 -0,59	7,9 7,8	0,777	0,358
MAPSE I MAPSE II Δ	16,82 \pm 3,83 15,82 \pm 2,35 -1,00	16 16	0,435	14,47 \pm 2,78 15,31 \pm 2,38 0,84	15 15	0,119	0,325
TAPSE I TAPSE II Δ	24,29 \pm 4,18 22,94 \pm 3,86 -1,35	25 22	0,276	21,53 \pm 4,48 22,10 \pm 5,56 0,58	23 21	0,499	0,298

Dane w tabeli przedstawiono w formie wartości średnich \pm odchyłeń standardowych i różnicy (Δ – delta), p – poziom istotny statystycznie (przyjęty jako $p \leq 0,05$), n – liczebność, Me – mediana, I – badanie wstępne, II – badanie kontrolne, LVEDD – wymiar końcowo rozkurczowy lewej komory (ang. *Left Ventricular End-Diastolic Diameter*), LVESd – wymiar końcowoskurczowy lewej komory (ang. *Left Ventricular End-Systolic Diameter*), LVESV – objętość końcowoskurczowa lewej komory (ang. *Left Ventricular End-Systolic Volume*), LVEDV – objętość ońcowo rozkurczowa lewej komory (ang. *Left Ventricular End-Diastolic Volume*), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*), fala A – ruch rozkurczowy mięśnia w czasie skurczu przedsionków, fala E – ruch rozkurczowy mięśnia w fazie szybkiego napełniania komory, e' lateral – prędkość wczesnorozkurczowa części bocznej pierścienia mitralnego, e' septal – prędkość wczesnorozkurczowa części przyśrodkowej pierścienia mitralnego, E/E' – stosunek maksymalnej prędkości napływu krwi przez ujście mitralne w fazie szybkiego napełniania komory i maksymalnej prędkości ruchu pierścienia mitralnego w fazie szybkiego napełniania komory, E/A – stosunek prędkości wczesnego napływu mitralnego i napływu mitralnego w czasie skurczu przedsionka, TAPSE – amplituda ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej, MAPSE – amplituda ruchu zastawki mitralnej.

Po zakończonych programach treningowych najwięcej korzystnych, statystycznie istotnych zmian uzyskano w grupie pacjentów trenujących w warunkach hipoksji w zakresie wymiaru końcowo-rozkurczowego lewej komory (LVEDD) i wymiaru końcowoskurczowego lewej komory (LVESD), jednak analiza wykazała umiarkowaną siłę efektu ($d=0,48$; $d=0,45$). Ponadto poprawie uległy Fala E ($r_g=0,66$) oraz E septal ($r_g=0,51$) z dużą siłą efektu (Aneks; załączniki nr 16-19).

W grupie pacjentów trenujących w warunkach normoksji istotne statystycznie zmiany wykazano dla: LVEDD ($d=0,8$, duża siła efektu) i LVESD ($d=0,5$, umiarkowana siła efektu). Otrzymano również istotną statystycznie poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w tej grupie badanych, jednak w analizie uzyskano słabą siłę efektu testu statystycznego ($d=0,12$) (Aneks; załączniki nr 20-22).

Analiza międzygrupowa wykazała istotną zmianę jedynie w zakresie fali E ($r_g=0,32$, umiarkowana siła efektu) na korzyść warunków hipoksji (Aneks; załącznik nr 23).

W tabeli 11 i tabeli 12 przedstawione zostały wyniki badań laboratoryjnych wykonanych przed i po programie treningowym.

Tabela 11 Wyniki wybranych wskaźników morfologicznych krwi obwodowej w grupie trenującej w hipoksji (grupa HIPO) oraz w grupie kontrolnej (grupa NORM)

Zmienna	Grupa HIPO [n=17]	Me	p	Grupa NORM [n=19]	Me	p	Δ HIPO vs Δ NORM
WBC I WBC II Δ tys./μL	7,12±1,00 7,09±1,28 -0,03	7,1 7,42	0,933	6,24±1,26 5,93±1,06 -0,30	6,27 6	0,092	0,558
RBC I RBC II Δ mln/μL	4,99±0,32 5,08±0,38 0,09	5 5,13	0,255	5,00±0,45 4,95±0,34 -0,05	4,97 4,94	0,461	0,437
HGB I HGB II Δ g/dL	15,27±1,07 15,56±1,03 0,29	14,8 15,6	0,150	15,17±1,11 15,07±1,00 -0,10	15,2 15	0,467	0,099
HCT I HCT II Δ %	45,10±3,78 46,29±2,79 1,19	43,4 47,1	0,192	45,16±3,65 46,04±2,83 0,88	43,3 46,2	0,398	0,775
PLT I PLT II Δ tys/μl	217,94±34,74 209,35±43,21 -8,59	211 213	0,138	196,16±50,14 200,32±45,31 4,16	196 197	0,315	0,333

Dane w tabeli przedstawiono w formie wartości średnich ± odchyłeń standardowych i różnicy (Δ – delta), p – poziom istotny statystycznie (przyjęty jako p<0,05), n – liczebność, Me – mediana, I – badanie wstępne, II – badanie kontrolne, WBC – białe krwinki (ang. White Blood Cells), RBC – czerwone krwinki (ang. Red Blood Cells), HGB – hemoglobina, HCT – hematokryt, PLT – płytki krwi (ang. Platelet)

Tabela 12 Stężenie fibrynogenu, IL-1β, IL-10 oraz TNF-α w grupie trenującej w hipoksji (grupa HIPO) oraz w grupie kontrolnej (grupa NORM)

Zmienna	Grupa HIPO [n=17]	Me	p	Grupa NORM [n=19]	Me	p	Δ HIPO vs Δ NORM
FIBR I FIBR II Δ [g/l]	3,26±0,68 3,09±0,48 -0,17	3,1 2,9	0,227	3,47±0,91 3,46±0,83 -0,01	3,3 3,29	0,954	0,398
IL-1β I IL-1β II Δ [pg/ml]	29,16±36,09 31,09±35,36 1,92	6,62 9,46	0,248	47,30±29,86 50,69±30,69 3,39	53,1 54	0,014	0,075
IL-10 I IL-10 II Δ [pg/ml]	4,79±0,02 4,79±0,03 -0,01	4,8 4,8	0,593	4,05±1,13 3,62±1,01 -0,43	3,93 3,71	0,007	0,013
TNF-α I TNF-α II Δ [pg/ml]	12,73±18,56 10,78±11,02 -1,95	7,9 7,9	0,126	11,06±9,54 10,61±10,31 -0,45	7,78 8	0,231	0,364

Dane w tabeli przedstawiono w formie wartości średnich ± odchyłeń standardowych i różnicy (Δ – delta), p – poziom istotny statystycznie (przyjęty jako p<0,05), n – liczebność, Me – mediana, I – badanie wstępne, II – kontrolne, FIBR – Fibrynogen, IL-1 β – interleukina 1beta, IL-10 – interleukina 10, TNF-α – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor α).

W obu analizowanych grupach wykazano korzystne zmiany, jednak istotną statystycznie zmianę stwierdzono w grupie pacjentów trenujących w warunkach normoksji w odniesieniu do wzrostu poziomu Interleukiny-1 β (IL-1 β , $d=0,1$, słaba siła efektu) oraz spadku poziomu Interleukiny-10 (IL-10, ($r_g=0,62$, duża siła efektu) (Aneks; załącznik nr 24-25).

Analiza międzygrupowa wykazała istotną statystycznie różnicę o umiarkowanej sile efektu w zakresie IL-10 ($r_g=0,4$), wskazując na większą zmianę tego parametru w grupie normoksji (Aneks; załącznik nr 26).

5. Dyskusja

Celem rehabilitacji pacjentów po zawale mięśnia sercowego jest poprawa wydolności fizycznej, która przekłada się na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wpływa pozytywnie na jakość życia. Wraz z postępem technologii i rozwojem w dziedzinie kardiologii interwencyjnej pojawiła się potrzeba poszukiwania nowych, skuteczniejszych form treningu umożliwiających jak najszybszy powrót pacjentów do codziennego funkcjonowania. Zastosowanie warunków hipoksji w połączeniu z treningiem fizycznym u pacjentów kardiologicznych to innowacyjne podejście do problemu podejmowane dopiero od niedawna przez pojedynczych badaczy. W literaturze istnieją głównie doniesienia o wpływie przerywanej stymulacji w warunkach zmniejszonego ciśnienia parcjalnego tlenu, skupiając się przede wszystkim na ocenie bezpieczeństwa pacjentów kardiologicznych na warunki niedotlenienia, aniżeli jego wpływie na organizm. Z drugiej strony można znaleźć szerokie piśmiennictwo w temacie zastosowania różnych modeli treningowych z wykorzystaniem hipoksji wśród sportowców z pozytywnym skutkiem na wyniki sportowe.

W niniejszym badaniu, pacjentów poddano treningom w warunkach niedotlenienia, odpowiadającym wysokości 3000 m n.p.m., stosując sztuczną hipoksję normobaryczną w której zawartość tlenu była obniżona do poziomu 14,5% przy zachowaniu stałego ciśnienia atmosferycznego. Powód wyboru takiej wysokości był dwójaki; po pierwsze fakt, że istnieje wiele ośrodków turystycznych i rehabilitacyjnych położonych na tej wysokości, po drugie, według aktualnego stanu wiedzy, dotychczas nie przeprowadzono kontrolowanych badań w komorze hipoksji pacjentów po zawale mięśnia sercowego odpowiadającym warunkom tlenowym na 3000 m n.p.m.

W trakcie trwania eksperymentu nie odnotowano żadnych incydentów wieńcowych, zdarzeń arytmii ani innego pogorszenia stanu zdrowia wśród badanych. Tym samym przebywanie oraz aktywność fizyczna na wysokości 3000 m n.p.m. po odpowiedniej aklimatyzacji u pacjentów z niskim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych można uznać za bezpieczne. Wniosek ten pokrywa się z innymi badaniami skupiających się na bezpieczeństwie przebywania w górach pacjentów kardiologicznych; Levine i wsp. 2500 m n.p.m [80], Schmid i wsp. – 3454 m n.p.m. [4].

5.1. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa

Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa na bieżni mechanicznej jest metodą dobrze przebadaną i bezpieczną, charakteryzującą się wysoką powtarzalnością oraz wykazującą wysoką czułość i swoistość badania w identyfikacji istotnych zmian w tętnicach wieńcowych skutkujących niedokrwieniem mięśnia sercowego podczas wysiłku [92]. Pozwala ocenić wydolność fizyczną pacjenta oraz określić stopień intensywności wysiłku podczas którego pojawia się niedokrwienie.

Próba zostaje zakończona w momencie osiągnięcia tętna submaksymalnego lub jest limitowana objawami, tj. zostaje przerwana w momencie wystąpienia zmęczenia, duszności, zawrotów głowy, bólu stenokardialnego, innych dolegliwości bólowych lub podczas stwierdzenia w zapisie EKG cech niedokrwienia i (lub) zaburzeń rytmu serca [93].

Ocena reakcji organizmu na stopniowe obciążenie wysiłkiem fizycznym jest jednym z najważniejszych elementów diagnostyki stosowanych w rehabilitacji kardiologicznej. Uzyskane dane na temat wydolności fizycznej i objawów występujących u pacjentów mają ogromne znaczenie dla oceny rokowania, a także wpływają na wybór strategii postępowania leczniczego. Uważa się, że wykonanie próby wysiłkowej powinno zawsze poprzedzać rozpoczęcie rehabilitacji kardiologicznej oraz zostać wykonane po ukończonym programie celem oceny uzyskanych efektów.

Zgodnie z powyższym, elektrokardiograficzna próba wysiłkowa została wykonana w połączeniu z analizą gazów wdychanych i wydychanych (spiroergometria) – w formie krążeniowo-oddechowego testu wysiłkowego (CPET), przed i po zakończeniu 22-dniowego programu treningowego w zróżnicowanych warunkach środowiskowych odpowiadającym wysokościami 350 m.n.p.m. (normoksji – 21% O₂) oraz 3000 m n.p.m. (hipoksja – 14,5% O₂). Oceniono efekty obu treningów oraz wykonano analizę porównawczą w celu odpowiedzi na pytanie, która forma jest skuteczniejsza w poprawie tolerancji wysiłkowej i wydolności krążeniowo-oddechowej.

Jak zostało opisane wcześniej, rehabilitacja kardiologiczna w Polsce w ramach II etapu usprawniania prowadzona jest w warunkach normoksji, zgodnie z Rekomendacjami PTK. Jej skuteczność oceniana testem wysiłkowym została wielokrotnie potwierdzona w doniesieniach naukowych [9,14,16]. Również w literaturze zagranicznej wykazano pozytywny wpływ rehabilitacji kardiologicznej opartej na treningu wytrzymałościowym na

wydolność krążeniowo-oddechową [94-97]. W badaniach własnych także uzyskano pozytywny efekt w grupie kontrolnej trenującej w warunkach normoksji (NORM) zgodnie z rekomendacjami PTK.

Grupa NORM uzyskała istotną poprawę wskaźnika MET ($p=0,018$) oraz częstotliwości oddychania ($p=0,005$). Pomimo wydłużenia czasu trwania badania oraz przebytego dystansu podczas elektrokardiograficznej próby wysiłkowej, wyniki te nie były istotne statystycznie w tej grupie badanych.

MET (ang. Metabolic equivalent), inaczej równoważnik metaboliczny, wykorzystywany jest jako wskaźnik tolerancji wysiłkowej oceniający pośrednie zużycie tlenu – 1 MET odpowiada zużyciu 3,5 ml/kg/min tlenu w spoczynku. Według niektórych autorów szczytowa wydolność wysiłkowa mierzona w MET należy do jednych z najsilniejszych czynników prognostycznym ryzyka zgonu [98,99] oraz wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych [100]. Istnieją również sprzeczne doniesienia, twierdzące, iż wydolność funkcjonalna mierzona w MET wykazuje stosunkowo słaby związek z pooperacyjnymi zdarzeniami sercowymi lub zgonem. Niemniej autorzy przyznają, że wysoka wydolność wysiłkowa wpływa pozytywnie na rokowanie pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi i po zabiegach kardiochirurgicznych [101,102].

Wyniki uzyskane w grupie NORM świadczą o poprawie tolerancji wysiłkowej w tej grupie pacjentów. Podobny efekt rehabilitacji kardiologicznej zgodnej z rekomendacjami PTK uzyskali inni autorzy [92,98]. Skuteczność treningów aerobowych potwierdzają również doniesienia naukowe w których wykorzystano alternatywne formy treningów aerobowych w II etapie rehabilitacji, takich jak: indoor cycling [103], nordic walking [104], trening w podwieszeniu [105], trening wibracyjny [106] czy hatha joga [107].

W stosunku do badania wstępnego w grupie wykonującej trening w warunkach hipoksji (HIPO) wykazano istotne wydłużenie czasu trwania badania ($p<0,001$), przebytego dystansu ($p<0,001$) oraz wzrost wskaźnika MET ($p<0,001$). Odnotowano również istotny spadek spoczynkowego skurczowego ($p=0,034$) i rozkurczowego ($p=0,038$) ciśnienia krwi. Nie odnotowano istotnych zmian w osiągniętych wartościach maksymalnych skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ani spoczynkowej i maksymalnej częstości skurczów serca. Analiza parametrów spirometrycznych wykazała również znaczny wzrost wentylacji minutowej ($p=0,013$), częstości oddechów ($p=0,049$) oraz spadek współczynnika wymiany oddechowej ($p=0,003$). Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają znaczną

poprawę tolerancji wysiłkowej, co przejawia się zwiększeniem ilości wykonanej pracy przy zachowaniu podobnych parametrów krążeniowych (częstosci skurczów serca oraz maksymalnego ciśnienia tętniczego krwi).

Wentylacja minutowa (ang. Minute ventilation, VE) jest produktem objętości oddechowej oraz częstotliwości oddychania (ang. Breathing Frequency, BF). Podczas wysiłku fizycznego oba te parametry narastają, tym samym prowadząc do wzrostu wentylacji minutowej. Prawidłowa częstość oddechów podczas wysiłku wynosi 34-46 na minutę, a ograniczenia wentylacji wysiłkowej występują, jeśli BF wynosi co najmniej 50 oddechów na minutę [108]. Współczynnik wymiany gazowej (ang. Respiratory Exchange Ratio, RER) powyżej 1,00 wskazuje na znaczną aktywację beztlenowych szlaków metabolicznych, a wyższy niż 1,10 świadczy o stresie energetycznym wywołanym wysiłkiem fizycznym [20]. Podejrzewa się, że wysoki RER ($\geq 1,10$); świadczący również o maksymalnym wysiłku, u pacjentów kardiologicznych uzyskany podczas próby wysiłkowej wiąże się z większym ryzykiem zgonu i nawrotu/zaostżenia choroby [109,110]. W związku z powyższym, wzrost wentylacji minutowej (VE), częstotliwości oddychania (BF) wynoszącej średnio 36,52 oddechów na minutę oraz spadek współczynnika wymiany oddechowej (RER) poniżej 1,00 w grupie hipoksji świadczą o poprawie metabolizmu tlenowego w tej grupie badanych.

Spadek spoczynkowego ciśnienia tętniczego w grupie HIPO podczas próby wysiłkowej również świadczy o poprawie wydolności krążeniowo oddechowej. W odpowiedzi na regularny wysiłek fizyczny dochodzi m.in. do wzrostu aktywności nerwu błędnego, regulacji gospodarki insulinowej, poprawy funkcji śródbłonna i pracy mięśnia sercowego oraz przepływu mięśniowego [111]. Wszystkie te składowe wpływają na regulację pracy układu krążeniowego, co może być wyrażane w spadku ciśnienia tętniczego. Na niższe wartości ciśnienia tętniczego mogła mieć również wpływ redukcja masy ciała [112] w tej grupie badanych. Ocena maksymalnej zdolności poboru tlenu (VO_{2max}) jest jednym z najczęściej wykorzystywanych parametrów do oceny wytrzymałości tlenowej. Wyznaczana jest na podstawie równania Ficka: (objętość końcoworozkurczowa lewej komory (LV) – objętość końcowoskurczowa LV) \times częstość akcji serca \times różnica tętniczo-żylna tlenu. VO_{2max} wykorzystywany jest jako wskaźnik mierzący granicę zdolności układu krążeniowo-oddechowego do transportu tlenu z powietrza do tkanek, przy danym poziomie kondycji fizycznej i dostępności tlenu. Przyjmuje się, że poziom VO_{2max} u przeciętnego dorosłego człowieka prowadzącego siedzący tryb życia wynosi 30ml/kg/min (8,5 MET), a minimalny poziom sprawności fizycznej to 40 ml/kg/min (11 MET). Za normy u zdrowych osób

przyjmuje się w przedział: 36-49 dla młodych kobiet i 26-35 dla kobiet >60r.ż oraz 42-55 dla młodych mężczyźni 31- 45 dla mężczyzn >60r.ż. [113,114]. Niektórzy autorzy wskazują krytyczną zależność między VO_{2max} a możliwością transportu tlenu do pracujących mięśni szkieletowych – im większa, tym większą ilość tlenu jest w stanie wykorzystać człowiek w czasie długotrwałego wysiłku. Tym samym uznawana jest za jeden z najlepszych wskaźników wydolności układu sercowo-naczyniowego [115,116].

Pomimo wzrostu średniego szczytowego zużycia tlenu (VO_{2max}), uzyskane wyniki przed i po treningu nie różniły się istotnie zarówno w grupie eksperymentalnej, jak i kontrolnej. Wyniki uzyskane w grupie hipoksji pokrywają się z wynikami uzyskanymi przez Nowak i wsp. [117] w których 22-dniowy program treningowy przeprowadzony w hipoksji normobarycznej imitującej warunki na wysokości 2000 m n.p.m. nie wpłynął na wskaźnik VO_{2max} w grupie pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Nie znaleziono innych doniesień na temat wpływu treningu wytrzymałościowego w warunkach hipoksji na maksymalną zdolność poboru tlenu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Natomiast doniesienia w grupie sportowców przynoszą sprzeczne informacje. W badaniach Katayama i wsp. [50] również nie uzyskano poprawy VO_{2max} u biegaczy trenujących 14 dni w warunkach hipoksji normobarycznej imitującej 3000 m n.p.m., ale poprawił się czas biegu badanych. Podobne wyniki otrzymali Naya i wsp. [118] – nie odnotowano wzrostu VO_{2max} u biegaczy trenujących 4 tygodnie w warunkach hipoksji hipobarycznej. Z kolei wzrost VO_{2max} po 6-tygodniowym treningu biegaczy w przerywanej hipoksji normobarycznej odnotowali Dufour i wsp. [48] przy jednoczesnym braku poprawy tego wskaźnika w kontrolnej grupie wykonującej ten sam trening w warunkach normoksji. Takie same wyniki, również u biegaczy, otrzymali Zoll i wsp. [47] oraz Wiesner i wsp. [61] po 4-tygodniowym cyklu treningowym w grupie otyłych. Jednak istnieje wiele doniesień o pozytywnym wpływie zarówno rehabilitacji kardiologicznej, jak i treningów interwałowych prowadzonych w warunkach normoksji na poziom VO_{2max} u pacjentów po zawale mięśnia sercowego [8,9,16,92,96,119-122]. Jednak większość dostępnych analiz wpływu rehabilitacji kardiologicznej prowadzonej zgodnie ze standardami PTK na wydolność fizyczną dotyczą dłuższych okresów – od pół roku do nawet 5ciu lat [8,9], 2 miesiące [96], 8 tygodni [16]. Jedynie Paduch i wsp. [92] otrzymali poprawę wskaźnika VO_{2max} po 21-dniowej ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej. W zagranicznej literaturze Jensen i wsp. [119] odnotowali poprawę VO_{2max} u pacjentów po zawale mięśnia sercowego wykonujących interwałowe treningi wytrzymałościowe o umiarkowanej intensywności 45 minut dziennie dopiero po 6 miesiącach, podobnie Benetti i wsp. [120],

Moholdt i wsp. [121] oraz Rocco i wsp. [122] po 12 tygodniach. Prawdopodobnie więc w badaniach własnych w grupie pacjentów trenujących w normoksji cykl treningowy był za krótki, by mogły zajść stosowne zmiany wyrażane w poprawie szczytowego zużycia tlenu.

Nie odnotowano również istotnych zmian w spoczynkowej i maksymalnej częstości akcji serca. W swoim przeglądzie literatury Mourot i wsp. [123] doszli do wniosku, iż nie można jednoznacznie określić wpływu treningów w hipoksji na tętno maksymalne ze względu na rozbieżne wyniki i jednocześnie bardzo odmienne projekty badań. Wydaje się jednak, że wpływ na HRmax miałyby przede wszystkim długotrwałe przebywanie w warunkach niedotlenienia, ponieważ autorzy dochodzą do wniosku, że im większe zmniejszenie nasycenia krwi tętniczej tlenem, tym większe zmniejszenie HRmax z powodu nadmiernej aktywności przywspółczulnego układu nerwowego [124].

Analiza międzygrupowa wykazała korzystniejszy efekt treningów przeprowadzanych w warunkach hipoksji w odniesieniu do wskaźnika MET ($p=0,037$), wentylacji minutowej ($p=0,023$) oraz współczynnika wymiany oddechowej ($p=0,000$).

W obu grupach uzyskano poprawę tolerancji wysiłkowej, jednak efekt ten był wyraźniejszy w grupie hipoksji w porównaniu do normoksji, co potwierdza wyniki uzyskane przez innych badaczy [47,51,117,125]. Wg. Niektórych autorów niedotlenienie przyspiesza proces angio- i arteriogenezy [42,56]. Szybszy wzrost wydolności w porównaniu do grupy kontrolnej, może wynikać ze zwiększenia tempa wytwarzania krążenia obocznego, które odgrywa kluczową rolę po zawale mięśnia sercowego. Tworzenie się krążenia obocznego jest następstwem krytycznego zwężenia bądź okluzji tętnicy wieńcowej w celu utrzymania ukrwienia obwodowych części mięśnia sercowego. Wg. Elias i wsp. [126] obecność dobrze rozwiniętego krążenia obocznego w obrębie zmiany zawałowej albo okluzji tętnicy wieńcowej prawdopodobnie wiąże się ze zmniejszoną wielkością zawału, wpływa na poprawę frakcji wyrzutowej lewej komory. Ponadto metaanaliza łącznej grupy 6529 pacjentów wykazała wyraźny związek pomiędzy dobrze rozwiniętym krążeniem obocznym a zmniejszoną śmiertelnością [127]. Tempo i stopień rozwoju uzależnione jest m.in. od poziomu aktywności fizycznej pacjenta sprzed incydentu sercowego oraz prawidłowo zaplanowanej i realizowanej rehabilitacji pozawałowej. Wykazano, że ćwiczenia wytrzymałościowe zwiększają zaopatrzenie obocznego krążenia wieńcowego oraz zależność tego efektu od dawki wysiłku i uzyskanych zdolności wysiłkowych pacjenta [97].

Wyniki próby wysiłkowej po zakończeniu cyklu treningowego w warunkach hipoksji normobarycznej vs normoksji wydają się potwierdzać te założenia, niemniej istnieje potrzeba dalszych badań w celu potwierdzenia tej koncepcji.

Wszyscy pacjenci uzyskali poprawę tolerancji wysiłkowej, jednak wyniki jednoznacznie wskazują na lepszą efektywność treningów prowadzonych w warunkach hipoksji na wzrost poziomu wydolności krążeniowo-oddechowej.

5.2. Echokardiografia

Bezpośrednio przed rozpoczęciem i po zakończeniu programu treningowego wykonywano badanie echokardiograficzne serca. Aby zminimalizować wpływ subiektywnej oceny parametrów echokardiograficznych, ocenę przeprowadzała jedna i ta sama osoba (lekarz kardiolog), a tam, gdzie było to możliwe, stosowano pomiary automatyczne, kładąc nacisk na jakość obrazowania.

W grupie pacjentów trenujących w warunkach normoksji odnotowano istotne statystycznie zmiany w wymiarach bocznych lewej komory: spadek wartości wymiaru LVEDD ($p=0,001$) i wzrost wartości wymiaru LVESD ($p=0,013$). Z kolei w grupie trenującej w warunkach hipoksji również uzyskano istotny spadek wartości wymiaru LVEDD ($p<0,001$) i wzrost wartości wymiaru LVESD ($p<0,001$), a także odnotowano istotne statystycznie zmiany w parametrach rozkurczowych: wzrost Fali E ($p=0,006$) oraz E septal ($p=0,035$). Wyniki wskazują na niewielkie przemodelowanie mięśnia sercowego z poprawą funkcji rozkurczowej lewej komory w obu grupach. Prawidłowa czynność rozkurczowa mięśnia sercowego stanowi podstawę skutecznej hemodynamicznie pracy serca. Zachowana sprawność rozkurczowa warunkuje prawidłowe wypełnienie lewej komory, a w konsekwencji również jej objętość wyrzutową [128,129]. Mimo, że efekt w wymiarach bocznych był mniejszy niż w grupie kontrolnej, nie odnotowano istotnej różnicy między grupą eksperymentalną a kontrolną. Dodatkowo poprawa w zakresie Fali E była istotnie większa ($p=0,038$) w grupie eksperymentalnej w porównaniu do kontrolnej. W grupie normoksji nie odnotowano również poprawy parametru E septal.

W innych badaniach oceniających wpływ treningu w hipoksji imitującej warunki na wysokości 2500 m n.p.m. u pacjentów po zawale mięśnia sercowego otrzymano istotną poprawę w zakresie takich parametrów jak: LVEF, LVEDD, LVESD, LVEF, E lateral, E septal oraz E/A [117].

Początkowo zakładano istotny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory serca w grupie eksperymentalnej, jednak nie odnotowano statystycznej różnicy przed i po cyklu treningów w warunkach hipoksji w porównaniu do grupy kontrolnej w której otrzymano niewielki, aczkolwiek istotny statystycznie wzrost poziomu frakcji. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wykazano, że wartość LVEF ma większe znaczenie w rokowaniu pacjenta po zawale mięśnia sercowego niż liczba zwężonych tętnic wieńcowych – z tego względu jest to również najczęściej oceniany parametr w publikacjach [130-132]. Brak poprawy tego parametru w grupie eksperymentalnej, może świadczyć o tym, że przebudowa mięśnia sercowego była niewystarczająca do poprawy frakcji wyrzutowej.

Nie odnotowano istotnych zmian w pozostałych badanych parametrach echokardiograficznych. W badaniu uzyskano poprawę funkcji mięśnia sercowego w odpowiedzi na regularny wysiłek fizyczny w obu grupach. Obniżenie tlenu parcjalnego w powietrzu do ~14,5% nie wydaje się znacząco zmniejszać lub zwiększać tego efektu w porównaniu z klasycznym modelem rehabilitacji prowadzonym w grupie normoksji.

Oprócz badań własnych oraz badań Nowaka i wsp. [117], nie znaleziono innych doniesień naukowych analizujących wpływ treningu wytrzymałościowego prowadzonego w warunkach niedotlenienia u pacjentów po zawale mięśnia sercowego na parametry hemodynamiczne lewej komory. Z tego względu wyniki porównano również z analogicznymi grupami trenującymi w warunkach normoksji.

W literaturze oceniającej wpływ rehabilitacji kardiologicznej (prowadzonej w warunkach normoksji) na czynność lewej komory u pacjentów po zawale mięśnia sercowego można znaleźć sprzeczne doniesienia [133]. Jetté i wsp. [134] nie odnotowali żadnego efektu na parametry hemodynamiczne serca po zakończeniu 4-tygodniowego programu rehabilitacyjnego w porównaniu do grupy kontrolnej wykonującą minimalną aktywność. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy po 6-miesięcznym [135] i 2-miesięcznym [136] cyklu treningowym. W innych badaniach pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego uzyskano spadek parametrów LVEDV i LVESV, wzrost Fali E i brak zmian w zakresie frakcji wyrzutowej lewej komory serca LVEF [137]. Z kolei Koizzumi i wsp. [138] odnotowali wzrost LVEF po 3-miesięcznym programie treningowym. Gianuzzi i wsp. [139] po 6-miesięcznym programie rehabilitacji pacjentów po zawale z upośledzoną funkcją lewej komory uzyskali wzrost w zakresie LVESV, LVEDV i LVEF. Z kolei Jugdutt i wsp. [140] po 12 tygodniowym programie ćwiczeń odnotowali spadek LVEF oraz ogólne pogorszenie

czynnościowe serca u pacjentów po zawale serca z asynergią lewej komory większą lub równą 18%. Sprzeczne wyniki badań jasno wskazują, że wpływ treningu fizycznego na wielkość i przebudowę lewej komory serca u pacjentów po zawale mięśnia sercowego nadal wymaga określenia. Zmiany mogą zależeć m.in. od topografii przebytego zawału mięśnia sercowego, jego rozległości, przebytych interwencji, przyjmowanych leków czy rodzaju i intensywności wykonywanego programu rehabilitacyjnego.

5.3. Badania laboratoryjne

Analizowanymi parametrami krwi obwodowej były: liczba białych (WBC) i czerwonych krwinek (RBC), stężenie hemoglobiny (HGB), wartość hematokrytu (HCT) oraz liczba płytek krwi (PLT). W badaniu nie odnotowano żadnych istotnych zmian we wspomnianych parametrach zarówno w grupie eksperymentalnej, jak i kontrolnej.

Wzrost stężenia hemoglobiny wykazano w badaniach przeprowadzonym na wysokości 2340 m n.p.m [141], HGB i RBC na wysokości 2700 m n.p.m. [142] oraz HGB, HCT i RBC w protokole HiHiLo na wysokości 2015-3000m [45]. Levine i wsp. [80] odnotowali wzrost poziomu hematokrytu po 5 dniach całodobowego przebywania na wysokości 2500 m n.p.m.

Zdarzało się również, że obserwowano wzrost parametrów hematologicznych podczas treningu wysokościowego, a po powrocie na poziom morza dochodziło do ich spadku do wartości około-początkowych [28,143].

Z kolei Salvi i wsp. [34] w swoich badaniach odnotowali spadek poziomu RBC, HGB, HCT, PLT w drugim dniu aklimatyzacji na 3400 m n.p.m, a następnie ich wzrost w stosunku do wartości wyjściowej już na drugi dzień po osiągnięciu wysokości 5050 m n.p.m., który był jeszcze większy po 8-dniowym pobycie. W przypadku liczby białych krwinek, spadek utrzymywał się podczas całej wędrówki i wzrósł ponad wartość wyjściową dopiero po 8-dniowym pobycie na wysokości 5050 m n.p.m. Wyniki uzyskane przez ww. autorów związane były z długim (kilkudniowym) pobytem w warunkach wysokogórskich.

Podobnie jak w badaniach własnych, inni autorzy również nie odnotowali różnic w odpowiedzi na przerywaną hipoksję normobaryczną odpowiadającą stężeniem tlenu na wysokości: 3000 m n.p.m. w stężeniu hemoglobiny [50,118] oraz w poziomie stężenia HGB, HCT i RBC na 2500-2600 m n.p.m. [51] i 4100 m n.p.m. [144].

Brakuje doniesień naukowych badających wpływ treningu wytrzymałościowego lub rehabilitacji kardiologicznej prowadzonej u pacjentów po zawale mięśnia sercowego na parametry obwodowe krwi w warunkach normoksji. Durmuş i wsp. [145] porównując grupę pacjentów z chorobą niedokrwioną serca poddanych 6-tygodniowej rehabilitacji kardiologicznej z grupą, która odmówiła udziału w rehabilitacji, odnotowali jedynie niewielki spadek ilości białych krwinek w grupie rehabilitowanej.

Brak zmian w parametrach krwi obwodowej grupie hipoksji prawdopodobnie mógł być spowodowany niewystarczającym czasem przebywania w warunkach niedotlenienia (około godziny dziennie) w stosunku do warunków wysokościowych, by mogły wystąpić istotne zmiany parametrów morfologicznych krwi.

Według Robacha i wsp. [30] dopiero kilkutygodniowe przebywanie na dużych wysokościach i wysiłek fizyczny mają wpływ na zwiększoną erytropoezę oraz wzrost liczby czerwonych krwinek i masy hemoglobiny, a Schmidt i Prommer [146] zauważają, że dopiero przebywanie w warunkach hipoksji powyżej 2100 m n.p.m i 14 godzin dziennie jest w stanie wpłynąć na wzrost masy hemoglobiny. Według Czuby i wsp. [36,37,51] ekspozycja na przerywaną hipoksję (LL-TH) jest zbyt krótka (1-2 godziny dziennie), przez co niewystarczająca do modyfikacji zmiennych hematologicznych. Niemniej istnieją sprzeczne doniesienia na temat skuteczności treningu wysokogórskiego w poprawie parametrów hematologicznych nawet w protokołach LH-TH czy LH-TL. Wpływ na taki stan rzeczy może mieć czas trwania ekspozycji na niedotlenienie (zarówno jednostki treningowej, jak i długości cyklu treningowego), intensywności bodźca hipoksycznego, objętości, intensywności i modelu treningowego oraz wyjściowego poziomu wytrenowania badanych. Wpływ na brak zmian w stężeniu hemoglobiny mogło mieć również stosowanie przez pacjentów beta-blokerów. Wg. Agostoni [147] stosowanie nioselektywnego β -blokera (karwedilolu) u zdrowych osób, zarówno w warunkach normoksji jak i hipoksji, wiązało się ze zmniejszonym nasyceniem hemoglobiny tętniczej tlenem i upośledzoną tolerancją wysiłku fizycznego.

Również w badanych parametrach biochemicznych (Fibrynogen, Interleukina 1 β , Interleukina 10, TNF- α) nie zaobserwowano istotnych zmian u Pacjentów wykonujących treningi w niedotlenieniu.

W grupie kontrolnej odnotowano niewielki wzrost Interleukiny 1- β i istotny spadek Interleukiny 10, co może świadczyć o zwiększeniu stanu zapalnego w tej grupie. W badaniach

dotyczących wpływu programów rehabilitacji kardiologicznej na cytokiny zapalne, nie odnotowywano zmian w stężeniu tych cytokin [148,149]. W jednym badaniu zaobserwowano wzrost IL-10 dopiero po 36 sesjach treningowych [150]. Tym samym uzyskany wynik najprawdopodobniej wynika z ogólnego pogorszenia stanu zdrowia spowodowanego innymi niezależnymi czynnikami w tej grupie pacjentów.

Interleukina-10 (IL-10) jest cytokiną o właściwościach plejotropowych, wykazującą działanie hamujące reakcję układu odpornościowego. IL-10 stymuluje limfocyty B i sprzyja ich różnicowaniu oraz indukuje wydzielanie i syntezę immunoglobulin. Dowody biochemiczne i kliniczne sugerują związek między IL-10 a chorobą niedokrwienną serca [117,151].

Szodoray i wsp. [152] wskazują, że cytokiny prozapalne odgrywają kluczową rolę w utrwalaniu procesów o podłożu immunologicznym w rozwoju miażdżycy i CAD. W miażdżycy głównym źródłem cytokin prozapalnych są głównie makrofagi (TNF- α , IL-1, IL-6 i IL-8). W ich badaniu porównującym poziom cytokin pomiędzy stabilną chorobą niedokrwienną serca, a ostrym zespołem wieńcowym (ang. Acute Coronary Syndrome; ACS), wykazano istotny wzrost IL-1 w grupie ACS sięgający ponad 55 pg/ml, gdzie w stabilnym CAD wynosił średnio ok. 6 pg/ml. Również koncentracja IL-10 była większa w grupie ACS, jednak różnica nie była już tak drastyczna (ACS powyżej 40 pg/ml, CAD powyżej 30 pg/ml). W podobnych badaniach pacjenci z ACS wykazywali istotnie wyższe poziomy IL-10 w surowicy w porównaniu ze stabilnym CAD i zdrową grupą kontrolną [153,154], dodatkowo nie było różnicy pomiędzy stabilnymi pacjentami, a zdrową grupą kontrolną [154]. Ponadto poziom IL-10 u pacjentów po zawale mięśnia sercowego korelował z aktywnością metaloproteinaz – grupy białek będących markerem niestabilności blaszki miażdżycowej i przyczyniających się do postępu choroby wieńcowej poprzez destrukcję elementów zrębu zewnątrzkomórkowego [154] oraz prawdopodobnie pogarszając ich aktywność [155].

Manukyan i wsp. [156] wykonując badania na szczurach po niedokrwieniu/reperfuzji odkryli, że Interleukina 10 (min. 1 μ g) wykazuje działanie protekcyjne i poprawia funkcję serca oraz jest związana ze zmniejszeniem ilości interleukiny 1 β . Z kolei u kobiet w wieku pomenopauzalnym podwyższone poziomy IL-10 wiązały się ze zwiększonym ryzykiem przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych [157]. Sugeruje to, że jej poziom może być podwyższony w odpowiedzi na prozapalne środowisko. Ze względu na sprzeczne dane, istnieje potrzeba dalszych badań w celu lepszego zrozumienia mechanizmu regulacji stężenia

IL-10 na pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Badania własne mogą pomóc w określeniu bezpiecznego poziomu tej cytokiny u pacjentów stabilnych po przebytych zawale mięśnia sercowego, co tym samym może wpłynąć na możliwość zapobiegania lub wcześniejszej interwencji w stanie ostrym choroby.

Interleukina 1 β (IL-1 β) należy do grupy cytokin kluczowych dla procesu powstawania stanu zapalnego. Jest wytwarzana głównie przez aktywowane makrofagi, komórki śródbłonka i komórki mięśni gładkich naczyń, uczestnicząc aktywnie w regulacji przepuszczalności i kurczliwości naczyń, szlaków krzepnięcia czy produkcji metaloproteazy. Wiadomo już, że ze względu na swoją funkcję, interleukina 1 β ulega zwiększonej ekspresji w przebiegu miażdżycy i CAD [158,159], a w szczególności u pacjentów z ACS. Jej wpływ na proces chorobowy nie jest jednak do końca jasny. IL-1 β może być odpowiedzialna za pęknięcie blaszki miażdżycowej i wywołanie ACS, ale może być też uwalniana ze śródbłonka naczyń lub niedokrwionego mięśnia sercowego. Bez względu na mechanizm, sugeruje się, że jej poziom można wykorzystać do wykrywania pacjentów podwyższonego ryzyka [159,160].

Fibrynogen (FIBR) jest białkiem krzepnięcia we krwi oraz istotnym markerem odpowiedzi zapalnej. Odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi na uszkodzenie i procesie przebudowy tkanek. Liczne badania kliniczne wykazały, że wysoki poziom FIBR jest powiązany z krótko- i długoterminowymi niepożądanymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi u osób z CVD [161-164].

TNF- α (ang. Tumor Necrosis Factor α) jest cytokiną produkowaną głównie przez monocyty i makrofagi, biorącą udział w procesach zapalnych m.in. doprowadzając do apoptozy komórek. Pod wpływem TNF- α zwiększa się produkcja cząsteczek adhezyjnych i prokoagulantów, dochodzi do aktywacji leukocytów i pośrednio trombocytów, przy zahamowaniu syntezy białka C-reaktywnego. Wzrost ekspresji TNF- α indukuje wytwarzanie reaktywnych form tlenu, co skutkuje upośledzeniem funkcji śródbłonka, na którego komórki są wysoce uwrażliwione. Na modelach zwierzęcych obserwowano wysoki poziom TNF- α w surowicy po ostrym zawale mięśnia sercowego, a także sugerowano, że jego nadmierna ekspresja upośledza rozszerzanie naczyń w różnych łożyskach naczyniowych (tętnice wieńcowe, tętnice szyjne) [159,165]. Ponadto wykazano, że niedokrwienie powoduje uwolnienie TNF- α i IL-1 β z komórek jednojądrzastych [159]. Tym samym podejrzewa się, że odgrywa rolę w rozwoju i przebiegu niedokrwienia oraz chorób układu krążenia. Wiele badań wykazało podwyższone stężenie TNF- α u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, a w

szczegółności z ACS [153,155,159,161,166]. Koukkunen i wsp. [161] zaobserwowali 3,5-krotnie wyższą śmiertelność u pacjentów związaną z poziomem fibrynogenu i TNF- α . Zasugerowali dwa podstawowe źródła wydarzeń: pierwszy to czynnik „zapalny”, który obejmuje CRP, fibrynogen i IL-6, a drugi to czynnik „uszkodzenia”, obejmujący troponinę-T, kinazę kreatynową, CK-MB i TNF- α . Obydwa te czynniki były niezależnymi predyktorami ryzyka zgonu wieńcowego i innych poważnych zdarzeń wieńcowych. Ponadto u pacjentów w stanach ostrych wykazano brak równowagi pomiędzy TNF- α i IL-10, co prawdopodobnie sprzyja efektom zapalnym [155]. Z kolei Simon i wsp. [160] nie wykazali różnicy w poziomie TNF- α między ostrą a stabilną CAD, a Liu i wsp. [167] nie stwierdzili związku między tą cytokiną a ciężkością CAD. Rola TNF- α w chorobach układu krążenia nie została jeszcze do końca poznana i wciąż jest aktywnym obszarem badań. Niemniej podwyższony poziom TNF- α oraz FIBR również można wykorzystać do stratyfikacji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W porównaniu ze stabilną chorobą wieńcową i osobami zdrowymi ostre zespoły wieńcowe wiążą się z długotrwałym wzrostem stężenia cytokin pro- i przeciwzapalnych w surowicy. Kontrowersyjne jest, czy mediatory stanu zapalnego są przyczyną, czy skutkiem rozwoju pęknięcia blaszki miażdżycowej. Niemniej wiadomo, że nagłej progresji choroby wieńcowej prowadzącej do ostrych zespołów wieńcowych towarzyszy przedłużona aktywacja immunologiczna i wzrost poziomu omawianych parametrów biochemicznych krwi.

Pomimo poprawy wydolności krążeniowo-oddechowej, wpływ hipoksycznego treningu wysiłkowego na regulację hematologiczną i hemoreologiczną nie został do końca poznany. Zaobserwowany brak wzrostu IL-10, IL-1 β , FIBR i TNF- α w niniejszym badaniu można uznać za pozytywny. Prawdopodobnie więc, kontrolowany trening w warunkach hipoksji nie wpłynie na progresję choroby niedokrwiennej serca ani nie zwiększa ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego.

6. Podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że trening wytrzymałościowy wykonywany w warunkach sztucznej hipoksji normobarycznej odpowiadającej warunkom tlenowym na wysokości 3000 m n.p.m. nie tylko jest bezpieczny dla pacjentów po zawale mięśnia sercowego, ale również przynosi korzystne efekty w postaci poprawy tolerancji wysiłku i pozytywnych zmian w zakresie hemodynamiki lewej komory. Trening w warunkach niedotlenienia może być korzystną alternatywą dla klasycznych programów rehabilitacyjnych w kardiologii.

Wyniki uzyskane w tej pracy mogą w zostać wykorzystane przez personel medyczny programujący rehabilitację dla swoich pacjentów oraz mogą pomóc w odpowiedzi na pytanie, czy wyjazd w rejony wysokogórskie jest bezpieczny dla pacjentów po zawale mięśnia sercowego i z chorobą niedokrwienną serca. Ze względu na swoją innowacyjność stanowi wstęp do dalszych badań w tym kierunku. Ponadto może być wstępem do bardziej szczegółowej analizy wpływu konkretnych warunków atmosferycznych na pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca.

Niniejsze badanie ma ograniczenia. Wielkość próby jest skromna, co sugeruje, że wyniki należy interpretować ostrożnie. W badaniu uczestniczyli mężczyźni rasy kaukaskiej ze stabilną chorobą wieńcową oraz po przebytych zawale mięśnia sercowego leczonym angioplastyką naczyń wieńcowych. Z tego względu nie można dokonywać uogólnień na temat wpływu treningu w hipoksji po zawale mięśnia sercowego u kobiet, wśród innych grup etnicznych, u pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną, po innych interwencjach kardiochirurgicznych ani z chorobami współistniejącymi.

Badanie nie obejmuje obserwacji pacjentów po ukończeniu programu rehabilitacji w odstępie czasu. Warto byłoby określić jak długo utrzymywałyby się osiągnięte efekty.

7. Wnioski

1. Trening wytrzymałościowy prowadzony w warunkach hipoksji wpływa w szerszym zakresie na poprawę wskaźników oceniających tolerancję wysiłkową niż trening realizowany w warunkach normoksji.
2. Trening wytrzymałościowy realizowany w warunkach hipoksji wpływa w podobnym zakresie na zmiany wskaźników hemodynamicznych serca niż w warunkach normoksji.
3. Warunki w jakich prowadzony jest trening rehabilitacyjny nie mają istotnego wpływu na zmiany wyników badania laboratoryjnego krwi.

8. Bibliografia

1. Główny Urząd Statystyczny. (2016, styczeń 17). Statystyka zgonów i umieralności z powodu chorób układu krążenia. Pobrano 12.10.2013 z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/statystyka-zgonow-i-umieralnosci-z-powodu-chorob-ukladu-krzenia,22,1.html>
2. Główny Urząd Statystyczny. (2021, luty 9). Raport o zgonach w Polsce w 2020 r. Pobrano 12.10.2013 z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/raport-o-zgonach-w-polsce-w-2020-r>
3. Główny Urząd Statystyczny. (2022, maj 16). Umieralność w 2021 roku. Zgony według przyczyn - dane wstępne. Pobrano 12.10.2023 z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/umieralnosc-w-2021-roku-zgony-wedlug-przyczyn-dane-wstepne,10,3.html>
4. Schmid, J. P., Noveanu, M., Gaillet, R., Hellige, G., Wahl, A., & Saner, H. (2006). Safety and exercise tolerance of acute high altitude exposure (3454 m) among patients with coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)*, 92(7), 921–925. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.072520>
5. Cieślak B. (2016). Fizyczne i psychologiczne efekty rehabilitacji kardiologicznej – przegląd piśmiennictwa. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica*, 22 (2), 71-97.
6. Piotrowicz R., Jegier A., Szalewska D., Wolszakiewicz J., Piotrowicz E., Smolis-Bąk E., Dylewicz P., Eysymontt Z., Gałaszek M., Łazarczyk M Przywarska I., Rybicki J., Straburzyńska-Migaj E., Tylka J., Węgrzynowska-Teodorczyk K., Wilczek-Banc A. (2017). Rekomendacje w zakresie realizacji kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej. Stanowisko ekspertów Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *AsteriaMed*. Gdańsk.
7. Jankowski, P., Niewada, M., Bochenek, A., Bochenek-Klimczyk, K., Bogucki, M., Drygas, W., Dudek, D., Eysymontt, Z., Grajek, S., Kozierekiewicz, A., Mamcarz, A., Olszowska, M., Pająk, A., Piotrowicz, R., Podolec, P., Wolszakiewicz, J., Zdrojewski, T., Zielińska, D., Opolski, G., & Stępińska, J. (2013). Optymalny Model Kompleksowej Rehabilitacji i Wtórnej Prewencji [Optimal model of comprehensive rehabilitation and secondary prevention]. *Kardiologia polska*, 71(9), 995–1003. <https://doi.org/10.5603/KP.2013.0246>

8. Jureczko, M., Włoka J. Analiza tolerancji wysiłku fizycznego u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego. (2013). *Folia Cardiologica Excerpta*, 8(2): 37-43.
9. Gloc, D., Mikołajczyk, R., Nowak, Z. (2014) Analiza poziomu tolerancji wysiłkowej chorych po zawale serca w przebiegu 10 letniej obserwacji. *Hygeia Public Health*, 49(2): 284-290.
10. Głowczyńska R. (2014) Przydatność badań nieinwazyjnych w ocenie wad wrodzonych serca u dorosłych. *Choroby Serca i Naczyń*, 11(3), 173–175.
11. Głowczyńska R. (2014) Elektroardiograficzna próba wysiłkowa— na ile można na niej polegać? *Choroby Serca i Naczyń*, 11(3), 171–173.
12. Jegier, A., Szalewska, D., Mawlichanów, A., Bednarczyk, T., Eysymontt, Z., Gałaszek, M., Mamcarz, A., Mierzyńska, A., Piotrowicz, E., Piotrowicz, R., Smarż, K., Smolis-Bąk, E., Straburzyńska-Migaj, E. & Wolszakiewicz J. (2021). Comprehensive cardiac rehabilitation as the keystone in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Kardiologia Polska* 79(7–8): 901–916. doi: 10.33963/KP.a2021.0066
13. Łuczak, M., Posłuszna-Owczar, M. (2016). Rehabilitacja kardiologiczna czynnikiem poprawy jakości życia chorych po przebytych zawale mięśnia sercowego. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu* 4(1). <http://dx.doi.org/10.21784/IwP.2016.020>
14. Trzos, E., Kurpesa, M., Rechciński, T., Wierzbowska-Drabik, K., Krzemińska-Pakuła, M. (2007) Wpływ rehabilitacji fizycznej na podatność tętnic u chorych po zawale serca, *Folia Cardiologica Excerpta*, 2(10), 493–496.
15. Gołuchowska, A., Rębowska, E., Drygas, W. & Jegier, A. (2015). Metabolic risk in men with ischaemic heart disease and their participation in ambulatory comprehensive cardiac rehabilitation. *Kardiologia Polska*, vol. 73(8), 656–663.
16. Korzeniowska-Kubacka, I., Dobraszkiewicz-Wasilewska, B., Bilińska, M., Rydzewska, E. & Piotrowicz R. (2011). Two models of early cardiac rehabilitation in male patients after myocardial infarction with preserved left ventricular function: comparison of standard out-patient versus hybrid training programmes. *Kardiologia Polska* 69(3), 221–225.

17. Kim, HJ., Oh, JK., Kim, C., Jee, H., Shin, KA. & Kim, YJ. (2013) Effects of six-week cardiac rehabilitation and exercise on adiponectin in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologia Polska* 71(9), 925–928.
18. Pietras P., Pietras, M., Bujar-Misztal, M., Kuch, M., Dąbrowski M. (2014) Effect of different models of cardiac rehabilitation on heart rate recovery, *Kardiologia Polska*, 72(1), 9, 11–12.
19. Fedyk-Łukasik, M. & Grodnicki, T. (2007) Wydolność fizyczna u chorych z niewydolnością serca. *Choroby Serca i Naczyń* 4(4), 162–167.
20. Mezzani A. (2017). *Cardiopulmonary Exercise Testing: Basics of Methodology and Measurements*. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement_1), S3–S11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201612-997FR>
21. Farheen, H., Khalid, Z., Tariq, MI., Sadiq, T. Amjad, I. & Ramzan, T. (2019). Combined effect of aerobic training and interval resistance on ejection fraction in myocardial infarction. *Journal of the College of Physicians & Surgeons - Pakistan*. 29(3): 290–292.
22. Rudzinska E., Wegrzynowska-Teodorczyk K., Maj J., Krakowiak B., Więckowska K., Jankowska E. A., Woźniewski M.(2014). The safety assessment of isokinetic training in patient with heart failure. *Acta Balneologica TOM LVI*, 4(138), 193-199.
23. Zielińska, D., Rynkiewicz, A., Zajt-Kwiatkowska, J., Bellwon, J. & Bakula, S. (2006). Wpływ kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej na wydolność fizyczną i jakość życia chorych z upośledzoną czynnością lewej komory. *Folia Cardiologica* 13(3), 208-217.
24. Podsiadła, K., Żochowska, J., Zduński, S. & Gziut, A. (2019). Rola i zasady kinezyterapii w przebiegu rehabilitacji pacjentów po zawale serca. *Kardiologia Inwazyjna* 2(14), 17-20.
25. Nowak Z. (2011). *Trening fizyczny w wybranych chorobach narządów wewnętrznych. Dlaczego? Jak?* (Kucio, C., Nowak, Z. red). AWF Katowice: 70–98
26. Łukasik, A., Jurczak, I., Charłusz, M., Barylski, M. & Irzmański, R. (2012). Ocena skuteczności kontrolowanego treningu fizycznego u starszych chorych z niewydolnością serca zakwalifikowanych do II etapu rehabilitacji kardiologicznej. *Geriatrics* (6), 18-25.
27. Śliwicka E., Cisoń, T. (2021). *Fizjologia Człowieka*. (Krauss, H., Gibas-Dorna, M., red.) *Fizjologia Człowieka*. Wydawnictwo PZWL, Warszawa: 255-266

28. Bhutta, B. S., Alghoula, F., & Berim, I. (2022). Hypoxia. StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482316/>
29. Czuba, M., Langfort, J. (2020) Hipoksja-wykorzystanie w treningu i terapii. Kosmos. Problemy nauk biologicznych. 69(4):785-792. https://doi.org/10.36921/kos.2020_2735
30. Robach, P., Fulla, Y., Westerterp, K. R., & Richalet, J. P. (2004). Comparative response of EPO and soluble transferrin receptor at high altitude. *Medicine and science in sports and exercise*, 36(9), 1493–1492. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000139889.56481.e0>
31. Płoszczyca, K., Langfort, J., & Czuba, M. (2018). The Effects of Altitude Training on Erythropoietic Response and Hematological Variables in Adult Athletes: A Narrative Review. *Frontiers in physiology*, 9, 375. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00375>
32. Arias-Stella, J., & Saldana, M. (1963). The Terminal Portion Of The Pulmonary Arterial Tree In People Native To High Altitudes. *Circulation*, 28, 915–925. <https://doi.org/10.1161/01.cir.28.5.915>
33. Hoit, B. D., Dalton, N. D., Gebremedhin, A., Janocha, A., Zimmerman, P. A., Zimmerman, A. M., Strohl, K. P., Erzurum, S. C., & Beall, C. M. (2011). Elevated pulmonary artery pressure among Amhara highlanders in Ethiopia. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*, 23(2), 168–176. <https://doi.org/10.1002/ajhb.21130>
34. Salvi, P., Grillo, A., Brunacci, F., Severi, F., Montaguti, L., Gautier, S., Salvi, L., Pretolani, E., Parati, G., & Benetos, A. (2023). Microcirculatory and Rheological Adaptive Mechanisms at High Altitude in European Lowlander Hikers and Nepalese Highlanders. *Journal of clinical medicine*, 12(8), 2872. <https://doi.org/10.3390/jcm12082872>
35. Korzeniewski K.(2008). Problemy zdrowotne w warunkach wysokogórskich. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 25 (146): 161–165.
36. Czuba, M., Fidos-Czuba, O., Płoszczyca, K., Zając, A., & Langfort, J. (2018). Comparison of the effect of intermittent hypoxic training vs. the live high, train low strategy on aerobic capacity and sports performance in cyclists in normoxia. *Biology of sport*, 35(1), 39–48. <https://doi.org/10.5114/biol sport.2018.70750>

37. Czuba, M., Wilk, R., Karpiński, J., Chalimoniuk, M., Zajac, A., & Langfort, J. (2017). Intermittent hypoxic training improves anaerobic performance in competitive swimmers when implemented into a direct competition mesocycle. *PloS one*, 12(8), e0180380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180380>
38. Czuba, M., Bril, G., Płoszczyca, K., Piotrowicz, Z., Chalimoniuk, M., Rocznik, R., Zembroń-Łacny, A., Gerasimuk, D., & Langfort, J. (2019). Intermittent Hypoxic Training at Lactate Threshold Intensity Improves Aiming Performance in Well-Trained Biathletes with Little Change of Cardiovascular Variables. *BioMed research international*, 2019, 1287506. <https://doi.org/10.1155/2019/1287506>
39. Wilber, R. L., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (2007). Effect of hypoxic "dose" on physiological responses and sea-level performance. *Medicine and science in sports and exercise*, 39(9), 1590–1599. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180de49bd>
40. Chapman, R. F., Laymon Stickford, A. S., Lundby, C., & Levine, B. D. (2014). Timing of return from altitude training for optimal sea level performance. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 116(7), 837–843. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00663.2013>
41. Hall, B., Zebrowska, A., Kaminski, T., Stanula, A., & Robins, A. (2018). Effects of Hypoxia during Continuous and Intermittent Exercise on Glycaemic Control and Selected Markers of Vascular Function in Type 1 Diabetes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 126(4), 229–241. <https://doi.org/10.1055/s-0043-110482>
42. Güzel, D., Dursun, A. D., Fıçıcılar, H., Tekin, D., Tanyeli, A., Akat, F., Topal Çelikkan, F., Sabuncuoğlu, B., & Baştuğ, M. (2016). Effect of intermittent hypoxia on the cardiac HIF-1/VEGF pathway in experimental type 1 diabetes mellitus. *Anatolian journal of cardiology*, 16(2), 76–83. <https://doi.org/10.5152/akd.2015.5925>
43. Chen, X., Zhao, T., Huang, X., Wu, L., Wu, K., Fan, M., & Zhu, L. (2016). Intermittent hypoxia maintains glycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell stress & chaperones*, 21(3), 515–522. <https://doi.org/10.1007/s12192-016-0679-3>
44. Chapman, R. F., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (1998). Individual variation in response to altitude training. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 85(4), 1448–1456. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.4.1448>

45. Czuba, M., Maszczyk, A., Gerasimuk, D., Roczniok, R., Fidos-Czuba, O., Zając, A., Gołaś, A., Mostowik, A., & Langfort, J. (2014). The effects of hypobaric hypoxia on erythropoiesis, maximal oxygen uptake and energy cost of exercise under normoxia in elite biathletes. *Journal of sports science & medicine*, 13(4), 912–920.
46. Zhang, Q., Zhao, W., Li, S., Ding, Y., Wang, Y., & Ji, X. (2023). Intermittent Hypoxia Conditioning: A Potential Multi-Organ Protective Therapeutic Strategy. *International journal of medical sciences*, 20(12), 1551–1561. <https://doi.org/10.7150/ijms.86622>
47. Zoll, J., Ponsot, E., Dufour, S., Doutreleau, S., Ventura-Clapier, R., Vogt, M., Hoppeler, H., Richard, R., & Flück, M. (2006). Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. III. Muscular adjustments of selected gene transcripts. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 100(4), 1258–1266. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00359.2005>
48. Dufour, S. P., Ponsot, E., Zoll, J., Doutreleau, S., Lonsdorfer-Wolf, E., Geny, B., Lampert, E., Flück, M., Hoppeler, H., Billat, V., Mettauer, B., Richard, R., & Lonsdorfer, J. (2006). Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. I. Improvement in aerobic performance capacity. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 100(4), 1238–1248. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00742.2005>
49. Vogt, M., Puntchart, A., Geiser, J., Zuleger, C., Billeter, R., & Hoppeler, H. (2001). Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 91(1), 173–182. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.1.173>
50. Katayama, K., Matsuo, H., Ishida, K., Mori, S., & Miyamura, M. (2003). Intermittent hypoxia improves endurance performance and submaximal exercise efficiency. *High altitude medicine & biology*, 4(3), 291–304. <https://doi.org/10.1089/152702903769192250>
51. Czuba, M., Waskiewicz, Z., Zajac, A., Poprzecki, S., Cholewa, J., & Roczniok, R. (2011). The effects of intermittent hypoxic training on aerobic capacity and endurance performance in cyclists. *Journal of sports science & medicine*, 10(1), 175–183.
52. Zaharieva, D., Yavelberg, L., Jamnik, V., Cinar, A., Turksoy, K., & Riddell, M. C. (2017). The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on

Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(6), 370–378. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0010>

53. Moser, O., Tschakert, G., Mueller, A., Groeschl, W., Pieber, T. R., Obermayer-Pietsch, B., Koehler, G., & Hofmann, P. (2015). Effects of High-Intensity Interval Exercise versus Moderate Continuous Exercise on Glucose Homeostasis and Hormone Response in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using Novel Ultra-Long-Acting Insulin. *PloS one*, 10(8), e0136489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136489>

54. Kayser, B., & Verges, S. (2021). Hypoxia, energy balance, and obesity: An update. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 22 Suppl 2, e13192. <https://doi.org/10.1111/obr.13192>

55. Hobbins, L., Hunter, S., Gaoua, N., & Girard, O. (2017). Normobaric hypoxic conditioning to maximize weight loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: a systematic review. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 313(3), R251–R264. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00160.2017>

56. Brocherie, F., Millet, G. P., D'Hulst, G., Van Thienen, R., Deldicque, L., & Girard, O. (2018). Repeated maximal-intensity hypoxic exercise superimposed to hypoxic residence boosts skeletal muscle transcriptional responses in elite team-sport athletes. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 222(1), 10.1111/apha.12851. <https://doi.org/10.1111/apha.12851>

57. Hao, Z., Liu, K., Qi, W., Zhang, X., Zhou, L., & Chen, P. (2022). Which exercise interventions are more helpful in treating primary obesity in young adults? A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Archives of medical science : AMS*, 19(4), 865–883. <https://doi.org/10.5114/aoms/153479>

58. Kong, Z., Zang, Y., & Hu, Y. (2014). Normobaric hypoxia training causes more weight loss than normoxia training after a 4-week residential camp for obese young adults. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 18(3), 591–597. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0922-4>

59. Netzer, N. C., Chytra, R., & Küpper, T. (2008). Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 12(2), 129–134. <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0149-3>

60. Lippl, F. J., Neubauer, S., Schipfer, S., Lichter, N., Tufman, A., Otto, B., & Fischer, R. (2010). Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 18(4), 675–681. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.509>
61. Wiesner, S., Haufe, S., Engeli, S., Mutschler, H., Haas, U., Luft, F. C., & Jordan, J. (2010). Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 18(1), 116–120. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.193>
62. Navarrete-Opazo, A., & Mitchell, G. S. (2014). Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 307(10), R1181–R1197. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00208.2014>
63. Burtscher, M., Haider, T., Domej, W., Linser, T., Gatterer, H., Faulhaber, M., Pocecco, E., Ehrenburg, I., Tkatchuk, E., Koch, R., & Bernardi, L. (2009). Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD. *Respiratory physiology & neurobiology*, 165(1), 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.10.012>
64. Burtscher, M., Gatterer, H., Szubski, C., Pierantozzi, E., & Faulhaber, M. (2010). Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 14(3), 209–220. <https://doi.org/10.1007/s11325-009-0289-8>
65. Haider, T., Casucci, G., Linser, T., Faulhaber, M., Gatterer, H., Ott, G., Linser, A., Ehrenbourg, I., Tkatchouk, E., Burtscher, M., & Bernardi, L. (2009). Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of hypertension*, 27(8), 1648–1654. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832c0018>
66. Burtscher, J., Mallet, R. T., Burtscher, M., & Millet, G. P. (2021). Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection?. *Ageing research reviews*, 68, 101343. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101343>
67. Rybnikova, E. A., Nalivaeva, N. N., Zenko, M. Y., & Baranova, K. A. (2022). Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. *Frontiers in neuroscience*, 16, 941740. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.941740>

68. Dirnagl, U., Becker, K., & Meisel, A. (2009). Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. *The Lancet. Neurology*, 8(4), 398–412. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70054-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70054-7)
69. Stowe, A. M., Altay, T., Freie, A. B., & Gidday, J. M. (2011). Repetitive hypoxia extends endogenous neurovascular protection for stroke. *Annals of neurology*, 69(6), 975–985. <https://doi.org/10.1002/ana.22367>
70. Mähler, A., Balogh, A., Csizmadia, I., Klug, L., Kleinewietfeld, M., Steiniger, J., ... & Paul, F. (2018). Metabolic, mental and immunological effects of normoxic and hypoxic training in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Frontiers in immunology*, 9, 2819.
71. Burtscher, J., Maglione, V., Di Pardo, A., Millet, G. P., Schwarzer, C., & Zangrandi, L. (2021). A Rationale for Hypoxic and Chemical Conditioning in Huntington's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 582. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22020582>
72. Janssen Daalen, J. M., Meinders, M. J., Giardina, F., Roes, K. C. B., Stunnenberg, B. C., Mathur, S., Ainslie, P. N., Thijssen, D. H. J., & Bloem, B. R. (2022). Multiple N-of-1 trials to investigate hypoxia therapy in Parkinson's disease: study rationale and protocol. *BMC neurology*, 22(1), 262. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02770-7>
73. Manukhina, E. B., Downey, H. F., Shi, X., & Mallet, R. T. (2016). Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 241(12), 1351–1363. <https://doi.org/10.1177/1535370216649060>
74. Coppel, J., Hennis, P., Gilbert-Kawai, E., & Grocott, M. P. (2015). The physiological effects of hypobaric hypoxia versus normobaric hypoxia: a systematic review of crossover trials. *Extreme physiology & medicine*, 4, 2. <https://doi.org/10.1186/s13728-014-0021-6>
75. Mallet, R. T., Burtscher, J., Pialoux, V., Pasha, Q., Ahmad, Y., Millet, G. P., & Burtscher, M. (2023). Molecular Mechanisms of High-Altitude Acclimatization. *International journal of molecular sciences*, 24(2), 1698. <https://doi.org/10.3390/ijms24021698>
76. Theunissen, S., Balestra, C., Bolognesi, S., Borgers, G., Vissenaeken, D., Obeid, G., Germonpré, P., Honoré, P. M., & De Bels, D. (2022). Effects of Acute Hypobaric Hypoxia Exposure on Cardiovascular Function in Unacclimatized Healthy Subjects: A "Rapid Ascent"

Hypobaric Chamber Study. *International journal of environmental research and public health*, 19(9), 5394. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095394>

77. De Bels, D., Pierrakos, C., Bruneteau, A., Reul, F., Crevecoeur, Q., Marrone, N., Vissenaeken, D., Borgers, G., Balestra, C., Honoré, P. M., & Theunissen, S. (2019). Variation of Cognitive Function During a Short Stay at Hypobaric Hypoxia Chamber (Altitude: 3842 M). *Frontiers in physiology*, 10, 806. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00806>

78. Rosales, A. M., Shute, R. J., Hailes, W. S., Collins, C. W., Ruby, B. C., & Slivka, D. R. (2022). Independent effects of acute normobaric hypoxia and hypobaric hypoxia on human physiology. *Scientific reports*, 12(1), 19570. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23698-5>

79. Cornwell, W. K., 3rd, Baggish, A. L., Bhatta, Y. K. D., Brosnan, M. J., Dehnert, C., Guseh, J. S., Hammer, D., Levine, B. D., Parati, G., Wolfel, E. E., & American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology (2021). Clinical Implications for Exercise at Altitude Among Individuals With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Journal of the American Heart Association*, 10(19), e023225. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023225>

80. Levine, B. D., Zuckerman, J. H., & deFilippi, C. R. (1997). Effect of high-altitude exposure in the elderly: the Tenth Mountain Division study. *Circulation*, 96(4), 1224–1232. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.4.1224>

81. Bärtsch, P., & Gibbs, J. S. (2007). Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation*, 116(19), 2191–2202. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650796>

82. Parati, G., Agostoni, P., Basnyat, B., Bilo, G., Brugger, H., Coca, A., Festi, L., Giardini, G., Lironcurti, A., Luks, A. M., Maggiorini, M., Modesti, P. A., Swenson, E. R., Williams, B., Bärtsch, P., & Torlasco, C. (2018). Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: A joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain

83. Rognmo, Ø., Moholdt, T., Bakken, H., Hole, T., Mølsted, P., Myhr, N. E., Grimsmo, J., & Wisløff, U. (2012). Cardiovascular risk of high- versus moderate-intensity aerobic exercise in

coronary heart disease patients. *Circulation*, 126(12), 1436–1440. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123117>

84. Erdmann, J., Sun, K. T., Masar, P., & Niederhauser, H. (1998). Effects of exposure to altitude on men with coronary artery disease and impaired left ventricular function. *The American journal of cardiology*, 81(3), 266–270. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00901-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00901-6)

85. Higgins, J. P., Tuttle, T., & Higgins, J. A. (2010). Altitude and the heart: is going high safe for your cardiac patient?. *American heart journal*, 159(1), 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.10.028>

86. Messerli-Burgy, N., Meyer, K., Steptoe, A., & Laederach-Hofmann, K. (2009). Autonomic and cardiovascular effects of acute high altitude exposure after myocardial infarction and in normal volunteers. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 73(8), 1485–1491. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0004>

87. Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, İ., & Yardim, M. (2019). Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular health and risk management*, 15, 1–10. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S166157>

88. Prabhu, S. D., & Frangogiannis, N. G. (2016). The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circulation research*, 119(1), 91–112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303577>

89. Dittrich, G. M., & Heineke, J. (2020). TNF- α signaling: TACE inhibition to put out the burning heart. *PLoS biology*, 18(12), e3001037. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001037>

90. Chen, Y., & Zeng, L. (2023). Peripheral Inflammatory Factors and Acute Myocardial Infarction Risk: A Mendelian Randomization Study. *Global heart*, 18(1), 55. <https://doi.org/10.5334/gh.1269>

91. Zhang, C., Zeng, S., Ji, W., Li, Z., Sun, H., Teng, T., Yu, Y., Zhou, X., & Yang, Q. (2023). Synergistic role of circulating CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes and fibrinogen in predicting the cardiovascular events after myocardial infarction. *Clinical cardiology*, 46(5), 521–528. <https://doi.org/10.1002/clc.24005>

92. Paduch, P. (2013) Wpływ ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej na wydolność fizyczną pacjentów po przebytym zawale serca. *Postępy rehabilitacji*, 3, 21-26.
93. Smarż, K., Jaxa-Chamiec T., Bednarczyk, T., Bendarz, B., Eysymontt, Z., Gałaszek, M., Jegier, A., Korzeniowska-Kubacka, A., Mamcarz A., Mawlichanów A., Piotrowicz R., Rybicki, J., Straburzyńska-Migaj, E., Szalewska, D., Wolszakiewicz, J. (2019) Elektrokardiograficzne testy wysiłkowe u dorosłych: wykonanie i interpretacja. Opinia ekspertów Sekcji Rehabilitacji Kardiologicznej i Fizjologii Wysiłku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2019; 77, 3: 399–408; DOI: 10.5603/KP.2018.0241
94. Q.R. Pack, K. Goel, B.D. Lahr, K. L. Greason, R.W. Squires, F. Lopez-Jimenez, Z. Zhang, R.J. Thomas: Participation in Cardiac Rehabilitation and Survival After Coronary Artery Bypass Graft Surgery A Community-Based Study, *Circulation*, vol. 128, 2013, s. 590–591, 596. [37] P.A. Ades, P.D.
95. Li, J., Li, Y., Gong, F., Huang, R., Zhang, Q., Liu, Z., Lin, J., Li, A., Lv, Y., & Cheng, Y. (2021). Effect of cardiac rehabilitation training on patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*, 10(11), 11901–11909. <https://doi.org/10.21037/apm-21-3136>
96. Gwoździński, K., Pieniążek, A., Czepas, J., Brzeszczyńska, J., Jegier, A., & Pawlicki, L. (2016). Cardiac rehabilitation improves the blood plasma properties of cardiac patients. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 241(17), 1997–2006. <https://doi.org/10.1177/1535370216658143>
97. Zbinden, R., Zbinden, S., Meier, P., Hutter, D., Billinger, M., Wahl, A., Schmid, J. P., Windecker, S., Meier, B., & Seiler, C. (2007). Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 14(2), 250–257. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3280565dee>
98. Domka-Jopek, E., Kwolek, A., Jopek, A. (2013) Ocena wydolności fizycznej u osób przechodzących ambulatoryjną rehabilitację kardiologiczną z zastosowaniem metody obiektywnej i subiektywnej. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie*, 4, 448-460.

99. Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., & Atwood, J. E. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England journal of medicine*, 2002; 346(11), 793–801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011858>
100. Meister, R., Puelacher, C., Glarner, N., Gualandro, D. M., Andersson, H. A., Pargger, M., Huré, G., Virant, G., Bolliger, D., Lampart, A., Steiner, L., Hidvegi, R., Lurati Buse, G., Kindler, C., Gürke, L., Mujagic, E., Schaeren, S., Clauss, M., Lardinois, D., Hammerer-Lercher, A., ... BASEL-PMI Investigators (2023). Prediction of perioperative myocardial infarction/injury in high-risk patients after noncardiac surgery. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, 12(11), 729–739. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad090>
101. Kristensen, S. D., Knuuti, J., Saraste, A., Anker, S., Bøtker, H. E., De Hert, S., Ford, I., Gonzalez Juanatey, J. R., Gorenek, B., Heyndrickx, G. R., Hoeft, A., Huber, K., Iung, B., Kjeldsen, K. P., Longrois, D., Luescher, T. F., Pierard, L., Pocock, S., Price, S., Roffi, M., ... Authors/Task Force Members (2014). 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European journal of anaesthesiology*, 31(10), 517–573. <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000150>
102. Lurati Buse, G. A. L., Puelacher, C., Gualandro, D. M., Genini, A. S., Hidvegi, R., Bolliger, D., Arslani, K., Steiner, L. A., Kindler, C., Mueller, C., & BASEL-PMI Investigators (2021). Association between self-reported functional capacity and major adverse cardiac events in patients at elevated risk undergoing noncardiac surgery: a prospective diagnostic cohort study. *British journal of anaesthesia*, 126(1), 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.08.041>
103. Gloc, D., Nowak, Z., Nowak-Lis, A., Gabryś, T., Szmatlan-Gabrys, U., Valach, P., & Pilis, A. (2021). Indoor cycling training in rehabilitation of patients after myocardial infarction. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*, 13(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13102-021-00379-w>
104. Wilk M., Kocur P., Różańska A., Przywarska I., Dylewicz P., Owczarski T., Deskur-Śmielecka E., Borowicz-Bieńkowska S. Ocena niektórych fizjologicznych efektów zastosowania Nordic Walking jako uzupełniającego elementu ćwiczeń fizycznych w drugim etapie rehabilitacji po zawale serca. *Rehabilitacja Medyczna* 2005, 9(2), 33-38.

105. Nowak-Lis, A., Nowak, Z., Gabrys, T., Szmatlan-Gabrys, U., Batalik, L., & Knappova, V. (2022). The Use of Vibration Training in Men after Myocardial Infarction. *International journal of environmental research and public health*, 19(6), 3326. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063326>
106. Nowak A., Morawiec M., Gabrys T., Nowak Z., Szmatlan-Gabrys U., Salcman V. (2020). Effectiveness of Resistance Training with the Use of a Suspension System in Patients after Myocardial Infarction. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 17:5419. doi: 10.3390/ijerph17155419
107. Grabara M., Nowak Z., Nowak A. (2020). Effects of Hatha Yoga on Cardiac Hemodynamic Parameters and Physical Capacity in Cardiac Rehabilitation Patients. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 40:263–267. doi: 10.1097/HCR.0000000000000503
108. Herdy, A. H., Ritt, L. E., Stein, R., Araújo, C. G., Milani, M., Meneghelo, R. S., Ferraz, A. S., Hossri, C., Almeida, A. E., Fernandes-Silva, M. M., & Serra, S. M. (2016). Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 107(5), 467–481. <https://doi.org/10.5935/abc.20160171>
109. Kakutani, N., Fukushima, A., Yokota, T., Katayama, T., Nambu, H., Shirakawa, R., Maekawa, S., Abe, T., Takada, S., Furihata, T., Ono, K., Okita, K., Kinugawa, S., & Anzai, T. (2018). Impact of High Respiratory Exchange Ratio During Submaximal Exercise on Adverse Clinical Outcome in Heart Failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 82(11), 2753–2760. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0103>
110. Cahalin, L. P., Forman, D. E., Chase, P., Guazzi, M., Myers, J., Bensimhon, D., Peberdy, M. A., Ashley, E., West, E., & Arena, R. (2013). The prognostic significance of heart rate recovery is not dependent upon maximal effort in patients with heart failure. *International journal of cardiology*, 168(2), 1496–1501. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.102>
111. Pedralli, M. L., Marschner, R. A., Kollet, D. P., Neto, S. G., Eibel, B., Tanaka, H., & Lehnen, A. M. (2020). Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: a randomized clinical trial Exercise, endothelium and blood pressure. *Scientific reports*, 10(1), 7628. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64365-x>

112. Cornelissen, V. A., & Smart, N. A. (2013). Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 2(1), e004473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>
113. Liu, T., Chan, A. W., Liu, Y. H., & Taylor-Piliae, R. E. (2018). Effects of Tai Chi-based cardiac rehabilitation on aerobic endurance, psychosocial well-being, and cardiovascular risk reduction among patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *European journal of cardiovascular nursing*, 17(4), 368–383. <https://doi.org/10.1177/1474515117749592>
114. Yang, Y. L., Wang, Y. H., Wang, S. R., Shi, P. S., & Wang, C. (2018). The Effect of Tai Chi on Cardiorespiratory Fitness for Coronary Disease Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in physiology*, 8, 1091. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01091>
115. Hawkins, M. N., Raven, P. B., Snell, P. G., Stray-Gundersen, J., & Levine, B. D. (2007). Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Medicine and science in sports and exercise*, 39(1), 103–107. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000241641.75101.64>
116. Levine B. D. (2008). $\dot{V}O_2$ max: what do we know, and what do we still need to know?. *The Journal of physiology*, 586(1), 25–34. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.147629>
117. Nowak-Lis, A., Gabryś, T., Nowak, Z., Jastrzębski, P., Szmatlan-Gabryś, U., Konarska, A., Grzybowska-Ganszczyk, D., & Pilis, A. (2021). The Use of Artificial Hypoxia in Endurance Training in Patients after Myocardial Infarction. *International journal of environmental research and public health*, 18(4), 1633. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041633>
118. Neya, M., Enoki, T., Kumai, Y., Sugoh, T., & Kawahara, T. (2007). The effects of nightly normobaric hypoxia and high intensity training under intermittent normobaric hypoxia on running economy and hemoglobin mass. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 103(3), 828–834. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00265.2007>
119. Jensen, B. E., Fletcher, B. J., Rupp, J. C., Fletcher, G. F., Lee, J. Y., & Oberman, A. (1996). Training level comparison study. Effect of high and low intensity exercise on

ventilatory threshold in men with coronary artery disease. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*, 16(4), 227–232. <https://doi.org/10.1097/00008483-199607000-00003>

120. Benetti, M., Araujo, C. L., & Santos, R. Z. (2010). Cardiorespiratory fitness and quality of life at different exercise intensities after myocardial infarction. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 95(3), 399–404. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2010005000089>

121. Moholdt, T., Aamot, I. L., Granøien, I., Gjerde, L., Myklebust, G., Walderhaug, L., Brattbakk, L., Hole, T., Graven, T., Stølen, T. O., Amundsen, B. H., Mølmen-Hansen, H. E., Støylen, A., Wisløff, U., & Slørdahl, S. A. (2012). Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. *Clinical rehabilitation*, 26(1), 33–44. <https://doi.org/10.1177/0269215511405229>

122. Rocco, E. A., Prado, D. M., Silva, A. G., Lazzari, J. M., Bortz, P. C., Rocco, D. F., Rosa, C. G., & Furlan, V. (2012). Effect of continuous and interval exercise training on the PETCO₂ response during a graded exercise test in patients with coronary artery disease. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 67(6), 623–628. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)13](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(06)13)

123. Mourot L. (2018). Limitation of Maximal Heart Rate in Hypoxia: Mechanisms and Clinical Importance. *Frontiers in physiology*, 9, 972. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00972>

124. Mourot, L., & Millet, G. P. (2019). Is Maximal Heart Rate Decrease Similar Between Normobaric Versus Hypobaric Hypoxia in Trained and Untrained Subjects?. *High altitude medicine & biology*, 20(1), 94–98. <https://doi.org/10.1089/ham.2018.0104>

125. Mao, T. Y., Fu, L. L., & Wang, J. S. (2011). Hypoxic exercise training causes erythrocyte senescence and rheological dysfunction by depressed Gardos channel activity. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 111(2), 382–391. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00096.2011>

126. Elias, J., Hoebbers, L. P. C., van Dongen, I. M., Claessen, B. E. P. M., & Henriques, J. P. S. (2017). Impact of Collateral Circulation on Survival in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention With a Concomitant Chronic Total Occlusion. *JACC. Cardiovascular interventions*, 10(9), 906–914. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.01.026>

127. Meier, P., Hemingway, H., Lansky, A. J., Knapp, G., Pitt, B., & Seiler, C. (2012). The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *European heart journal*, 33(5), 614–621. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr308>
128. Zawadka, M., Marchel, M., & Andruszkiewicz, P. (2020). Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory – praktyczne znaczenie dla anestezjologa. *Anestezjologia Intensywna Terapia*, 240-247.
129. Szczerba, E., Fojt, A. & Marchel, M. (2018) Echokardiograficzna rozkurczowa próba wysiłkowa. *Folia Cardiologica* 2018 (13) 6: 588–594.
130. Gziut, I.A., Płońska-Gościński, E., Mizia-Stec, K. & Piotrowski, G. (2014) Ocena lewej komory w badaniu echokardiograficznym. *Kardiologia Polska* 2014; 72, supl. VI: 83–87
131. Kim, C., Choi, H. E., & Lim, Y. J. (2016). The Effect of Cardiac Rehabilitation Exercise Training on Cardiopulmonary Function in Ischemic Cardiomyopathy With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Annals of rehabilitation medicine*, 40(4), 647–656. <https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.4.647>
132. Doimo, S., Fabris, E., Chiapolino, S., Barbati, G., Priolo, L., Korcova, R., Perkan, A., Maras, P., & Sinagra, G. (2019). Prognostic Role of Left Ventricular Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease After an Ambulatory Cardiac Rehabilitation Program. *The American journal of cardiology*, 124(3), 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.050>
133. Haykowsky, M., Scott, J., Esch, B., Schopflocher, D., Myers, J., Paterson, I., Warburton, D., Jones, L., & Clark, A. M. (2011). A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*, 12, 92. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-92>
134. Jetté, M., Heller, R., Landry, F., & Blümchen, G. (1991). Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. *Circulation*, 84(4), 1561–1567. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.4.1561>
135. Giannuzzi, P., Tavazzi, L., Temporelli, P. L., Corrà, U., Imparato, A., Gattone, M., Giordano, A., Sala, L., Schweiger, C., & Malinverni, C. (1993). Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: results of the Exercise in

Anterior Myocardial Infarction (EAMI) trial. EAMI Study Group. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(7), 1821–1829. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90764-r](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90764-r)

136. Dubach, P., Myers, J., Dziekan, G., Goebbels, U., Reinhart, W., Vogt, P., Ratti, R., Muller, P., Miettunen, R., & Buser, P. (1997). Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. *Circulation*, 95(8), 2060–2067. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.8.2060>

137. Giallauria, F., Cirillo, P., Lucci, R., Pacileo, M., De Lorenzo, A., D'Agostino, M., Moschella, S., Psaroudaki, M., Del Forno, D., Orio, F., Vitale, D. F., Chiariello, M., & Vigorito, C. (2008). Left ventricular remodelling in patients with moderate systolic dysfunction after myocardial infarction: favourable effects of exercise training and predictive role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 15(1), 113–118. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f00990>

138. Koizumi, T., Miyazaki, A., Komiyama, N., Sun, K., Nakasato, T., Masuda, Y., & Komuro, I. (2003). Improvement of left ventricular dysfunction during exercise by walking in patients with successful percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 67(3), 233–237. <https://doi.org/10.1253/circj.67.233>

139. Giannuzzi, P., Temporelli, P. L., Corrà, U., Gattone, M., Giordano, A., & Tavazzi, L. (1997). Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation*, 96(6), 1790–1797. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.6.1790>

140. Jugdutt, B. I., Michorowski, B. L., & Kappagoda, C. T. (1988). Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. *Journal of the American College of Cardiology*, 12(2), 362–372. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90407-x](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90407-x)

141. Schuler, B., Thomsen, J. J., Gassmann, M., & Lundby, C. (2007). Timing the arrival at 2340 m altitude for aerobic performance. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 17(5), 588–594. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2006.00611.x>

142. Klausen, T., Mohr, T., Ghisler, U., & Nielsen, O. J. (1991). Maximal oxygen uptake and erythropoietic responses after training at moderate altitude. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 62(5), 376–379. <https://doi.org/10.1007/BF00634976>
143. Heinicke, K., Heinicke, I., Schmidt, W., & Wolfarth, B. (2005). A three-week traditional altitude training increases hemoglobin mass and red cell volume in elite biathlon athletes. *International journal of sports medicine*, 26(5), 350–355. <https://doi.org/10.1055/s-2004-821052>
144. Lundby, C., Nielsen, T. K., Dela, F., & Damsgaard, R. (2005). The influence of intermittent altitude exposure to 4100 m on exercise capacity and blood variables. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 15(3), 182–187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2004.405.x>
145. Durmuş, İ., Kalaycıoğlu, E., Çetin, M., Şahin, H. B., & Kırış, T. (2021). Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Has a Strong Relationship with Mean Platelet Volume Reduction. *Reabilitação Cardíaca Baseada em Exercícios Fortemente Relacionada com Redução do Volume Plaquetário Médio. Arquivos brasileiros de cardiologia*, 116(3), 434–440. <https://doi.org/10.36660/abc.20190514>
146. Schmidt, W., & Prommer, N. (2010). Impact of alterations in total hemoglobin mass on $\dot{V}O_{2max}$. *Exercise and sport sciences reviews*, 38(2), 68–75. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e3181d4957a>
147. Agostoni P, Contini M, Magini A, Apostolo A, Cattadori G, Bussotti M, Veglia F, Andreini D, Palermo P. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: a benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8:729–735. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.02.001
148. Roca-Rodríguez, M.delM., Garrido-Sánchez, L., García-Almeida, J. M., Ruiz-Nava, J., Alcaide-Torres, J., Gómez-González, A., Montiel-Trujillo, A., & Tinahones-Madueño, F. (2015). Effects of exercise on inflammation in cardiac rehabilitation. *Nutricion hospitalaria*, 31(6), 2633–2640. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8868>
149. Rodrigues Junior, L. F., Mendes, F. S. N. S., Pinto, V. L. M., da Silva, P. S., Sperandio da Silva, G. M., Pinheiro, R. O., de Sousa, A. S., & Mediano, M. F. F. (2020). A cardiac

rehabilitation exercise program potentially inhibits progressive inflammation in patients with severe Chagas cardiomyopathy: A pilot single-arm clinical trial. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 25, 18. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_175_18

150. Kourek, C., Briasoulis, A., Karatzanos, E., Zouganeli, V., Psarra, K., Pratikaki, M., Alevra-Prokopiou, A., Skoularigis, J., Xanthopoulos, A., Nanas, S., & Dimopoulos, S. (2023). The Effects of a Cardiac Rehabilitation Program on Endothelial Progenitor Cells and Inflammatory Profile in Patients with Chronic Heart Failure of Different Severity. *Journal of clinical medicine*, 12(20), 6592. <https://doi.org/10.3390/jcm12206592>

151. Rai, H., Joner, M., Wilson, H., McGovern, L., Richards, G., Colleran, R., & Byrne, R. A. (2023). Interleukin-10 -1082 G/A polymorphism and its association with early or severe presentation of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 162, 156103. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156103>

152. Szodoray, P., Timar, O., Veres, K., Der, H., Szomjak, E., Lakos, G., Aleksza, M., Nakken, B., Szegedi, G., & Soltesz, P. (2006). TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines--immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Scandinavian journal of immunology*, 64(3), 336–344. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2006.01816.x>

153. Mizia-Stec K, Gasior Z, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Szulc A, Jastrzebska-Maj E, Kobielski-Gembala I. Serum tumour necrosis factor- α , interleukin-2 and interleukin-10 activation in stable angina and acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2003 Sep;14(6):431-8. doi: 10.1097/00019501-200309000-00003

154. Tziakas DN, Chalikias GK, Hatzinikolaou HI, Parissis JT, Papadopoulos ED, Trypsianis GA, Papadopoulou E, Tentas IK, Karas SM, Hatseras DI. Anti-inflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *Int J Cardiol*. 2003 Dec;92(2-3):169-75. doi: 10.1016/s0167-5273(03)00084-6. PMID: 14659849.

155. Waehre, T., Halvorsen, B., Damås, J. K., Yndestad, A., Brosstad, F., Gullestad, L., Kjekshus, J., Frøland, S. S., & Aukrust, P. (2002). Inflammatory imbalance between IL-10 and TNF α in unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *European*

journal of clinical investigation, 32(11), 803–810. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.01069.x>

156. Manukyan, M. C., Alvernaz, C. H., Poynter, J. A., Wang, Y., Brewster, B. D., Weil, B. R., Abarbanell, A. M., Herrmann, J. L., Crowe, B. J., Keck, A. C., & Meldrum, D. R. (2011). Interleukin-10 protects the ischemic heart from reperfusion injury via the STAT3 pathway. *Surgery*, 150(2), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.05.017>

157. Lakoski, S. G., Liu, Y., Brosnihan, K. B., & Herrington, D. M. (2008). Interleukin-10 concentration and coronary heart disease (CHD) event risk in the estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study. *Atherosclerosis*, 197(1), 443–447. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.033>

158. Satterthwaite, G., Francis, S. E., Suvarna, K., Blakemore, S., Ward, C., Wallace, D., Braddock, M., & Crossman, D. (2005). Differential gene expression in coronary arteries from patients presenting with ischemic heart disease: further evidence for the inflammatory basis of atherosclerosis. *American heart journal*, 150(3), 488–499. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.10.025>

159. Ozeren, A., Aydin, M., Tokac, M., Demircan, N., Unalacak, M., Gurel, A., & Yazici, M. (2003). Levels of serum IL-1beta, IL-2, IL-8 and tumor necrosis factor-alpha in patients with unstable angina pectoris. *Mediators of inflammation*, 12(6), 361–365. <https://doi.org/10.1080/09629350310001633360>

160. Simon, A. D., Yazdani, S., Wang, W., Schwartz, A., & Rabbani, L. E. (2000). Circulating levels of IL-1beta, a prothrombotic cytokine, are elevated in unstable angina versus stable angina. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 9(3), 217–222. <https://doi.org/10.1023/a:1018758409934>

161. Koukkunen, H., Penttilä, K., Kemppainen, A., Halinen, M., Penttila, I., Rantanen, T., & Pyörälä, K. (2001). C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Annals of medicine*, 33(1), 37–47. <https://doi.org/10.3109/07853890109002058>

162. Zhang, C., Zeng, S., Ji, W., Li, Z., Sun, H., Teng, T., Yu, Y., Zhou, X., & Yang, Q. (2023). Synergistic role of circulating CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes and fibrinogen in

predicting the cardiovascular events after myocardial infarction. *Clinical cardiology*, 46(5), 521–528. <https://doi.org/10.1002/clc.24005>

163. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Pennells, L., Wood, A. M., White, I. R. et al. (2012). C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *The New England journal of medicine*, 367(14), 1310–1320. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107477>

164. Wattanakit, K., Folsom, A. R., Chambless, L. E., & Nieto, F. J. (2005). Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American heart journal*, 149(4), 606–612. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.019>

165. Zhang, H., Park, Y., Wu, J., Chen, X.p, Lee, S., Yang, J., Dellsperger, K. C., & Zhang, C. (2009). Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clinical science (London, England : 1979)*, 116(3), 219–230. <https://doi.org/10.1042/CS20080196>

166. Li, X., Zhang, F., Zhou, H., Hu, Y., Guo, D., Fang, X., & Chen, Y. (2020). Interplay of TNF- α , soluble TNF receptors and oxidative stress in coronary chronic total occlusion of the oldest patients with coronary heart disease. *Cytokine*, 125, 154836. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154836>

167. Liu, S., Wang, C., Guo, J., Yang, Y., Huang, M., Li, L., Wang, Y., Qin, Y., & Zhang, M. (2022). Serum Cytokines Predict the Severity of Coronary Artery Disease Without Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 896810. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.896810>

9. Wykaz tabel

Tabela 1 Klasyczny protokół Bruce'a	11
Tabela 2 Reakcja organizmu na niedotlenienie.....	22
Tabela 3 Charakterystyka modelu A II etapu rehabilitacji kardiologicznej.....	27
Tabela 4 Charakterystyka grupy badanej	29
Tabela 5 Typ rozpoznanego zawału mięśnia sercowego	29
Tabela 6 Liczba implantowanych stentów	29
Tabela 7 Rodzaje przyjmowanych leków	30
Tabela 8 Wyniki pomiaru masy ciała i wskaźnika BMI w obu badanych grupach	38
Tabela 9 Analiza porównawcza wyników spiroergometrycznej próby wysiłkowej obu badanych grup	39
Tabela 10 Analiza porównawcza badania UKG + TDI lewej komory serca obu badanych grup	41
Tabela 11 Wyniki wybranych wskaźników morfologicznych krwi obwodowej w grupie trenującej w hipoksji (grupa HIPO) oraz w grupie kontrolnej (grupa NORM).....	43
Tabela 12 Stężenie fibrynogenu, IL-1 β , IL-10 oraz TNF- α w grupie trenującej w hipoksji (grupa HIPO) oraz w grupie kontrolnej (grupa NORM).....	43

10. Streszczenie

Wpływ treningu wytrzymałościowego prowadzonego w warunkach hipoksji na tolerancję wysiłkową oraz parametry hemodynamiczne lewej komory serca pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego

Choroby układu sercowo-naczyniowego, w szczególności choroba niedokrwienna serca, wciąż stanowią największe zagrożenie zdrowotne w Polsce, odpowiadając za ok. 35% wszystkich zgonów.

Dynamiczny postęp w dziedzinie diagnostyki, farmakoterapii i kardiologii interwencyjnej, wpłynął na poszukiwanie nowych, skuteczniejszych form treningów rehabilitacyjnych, umożliwiających jak najszybszy powrót pacjenta do codziennego funkcjonowania. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego znaleźć można precyzyjne opracowania strategii dawkowania aktywności fizycznej i ryzyka zdarzeń sercowych poparte badaniami naukowymi. Brakuje jednak informacji na temat współczesnych form treningu, zwłaszcza w odniesieniu do warunków i zmian środowiskowych. Coraz więcej osób decyduje się na spędzenie czasu wolnego w rejonach górskich, w celu biernego bądź aktywnego wypoczynku. Również liczne ośrodki sanatoryjne i rehabilitacyjne, nierzadko przyjmujące pacjentów kardiologicznych, usytuowane są na terenach górskich. Dostępność tlenu spada wraz z wysokością, co w połączeniu ze zmianami czynników atmosferycznych (temperatura, wilgotność powietrza, ciśnienie atmosferyczne itp.) stwarza stresogenne środowisko dla układu sercowo-naczyniowego. Co więcej, wykonywanie aktywności fizycznej na wysokości jest wyjątkowym wyzwaniem dla całego układu krążenia, ze względu na dodatkowe zapotrzebowanie organizmu na tlen, którego dostępność jest już stosunkowo uboga w porównaniu z warunkami na poziomie morza. W związku z tym u pacjentów wśród których występuje ryzyko bądź stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową, niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych może być zwiększone podczas pobytu na wysokości.

Analiza literatury wskazuje, że istnieje niewielka liczba udokumentowanych badań oceniających wpływ środowiska wysokogórskiego na pacjentów z chorobą wieńcową. Badania w komorach hipoksji normobarycznej umożliwiają wyeliminowanie wpływu nieprzewidywalnych zmiennych oraz szeregu czynników urazowych występujących w naturalnym środowisku górskim, takich jak temperatura, wiatr czy wilgotności powietrza,

przy jednoczesnym zapewnieniu kontrolowanego i bezpiecznego środowiska hipoksyjnego. Mogą też pomóc w odpowiedzi na pytanie czy powrót do aktywności fizycznej i rekreacji w warunkach górskich (takich jak piesze wycieczki, narty) będzie bezpieczny dla pacjenta po przebytych zawale mięśnia sercowego oraz określić bezpieczne warunki takiej aktywności.

Celem pracy była ocena wpływu treningu wytrzymałościowego o charakterze interwałowym, prowadzonego w warunkach niedotlenienia normobarycznego u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego na tolerancję wysiłkową i parametry hemodynamiczne lewej komory serca.

W badaniu wzięło udział 36 mężczyzn ($57,75 \pm 7,66$ lat) po przebytych zawale mięśnia sercowego leczonym angioplastyką naczyń wieńcowych. Metodą losowania zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: grupy eksperymentalnej (HIPO, $n=17$), wykonującej trening wytrzymałościowy o charakterze interwałowym na cykloergometrze w warunkach hipoksji normobarycznej, odpowiadającej wysokości 3000 m n.p.m. – ok. 14,5% tlenu w powietrzu; lub kontrolnej (NORM, $n=19$), która wykonywała ten sam trening w warunkach normoksji (21% tlenu). Program treningowy obejmował 22 jednostki, trwające około 90 min. Przed i po programie treningowym oceniono tolerancję wysiłkową na podstawie submaksymalnej spiroergometrycznej próby wysiłkowej, przeprowadzono ocenę parametrów lewej komory serca metodą ultrasonograficzną połączonej z Dopplerem tkankowym oraz wykonano analizę wybranych wskaźników biochemicznych (białe i czerwone krwinki, hemoglobina, hematokryt, płytki krwi) i obwodowych (fibrynogen, interleukina 10, interleukina 1 β , TNF α) krwi.

Analiza wykazała, iż trening rehabilitacyjny prowadzony w warunkach hipoksji wpływa w szerszym zakresie na tolerancję wysiłkową oraz w podonym zakresie na zmiany wskaźników hemodynamicznych serca w porównaniu do treningu realizowanego w warunkach normoksji. Z kolei warunki tlenowe w jakich jest prowadzone usprawnianie, nie mają istotnego wpływu na wyniki analizowanych parametrów krwi. Tym samym trening w warunkach niedotlenienia jest bezpieczny oraz może być korzystną alternatywą dla klasycznych programów rehabilitacyjnych w kardiologii.

Słowa kluczowe: rehabilitacja kardiologiczna, hipoksja normobaryczną, trening wytrzymałościowy, tolerancja wysiłkowa, lewa komora serca

The effect of endurance training conducted under hypoxic conditions on exercise tolerance and hemodynamic parameters of the left ventricle in patients after myocardial infarction

Cardiovascular diseases, in particular ischemic heart disease, still constitute the greatest health threat in Poland, accounting for approximately 35% of all deaths.

Dynamic progress in the field of diagnostics, pharmacotherapy and interventional cardiology has influenced the search for new, more effective forms of rehabilitation training, enabling the patient to return to daily functioning as quickly as possible. The recommendations of the Polish Society of Cardiology contain precise strategies for dosing physical activity and the risk of cardiac events supported by scientific research. However, there is a lack of information on contemporary forms of training, especially in relation to environmental conditions and changes. More and more people decide to spend their free time in mountainous areas for passive or active recreation. Numerous sanatoriums and rehabilitation centers, often accepting cardiac patients, are also located in mountainous areas. The availability of oxygen decreases with altitude, which, combined with changes in atmospheric factors (temperature, air humidity, atmospheric pressure, etc.) creates a stressful environment for the cardiovascular system. Moreover, performing physical activity at altitude is a unique challenge for the entire circulatory system due to the body's additional demand for oxygen, the availability of which is already relatively low compared to conditions at sea level. Therefore, in patients who are endangered or have been diagnosed with cardiovascular disease, the risk of side effects may be increased during their stay at altitude.

Literature analysis indicates that there is a small number of documented studies assessing the impact of the high mountain environment on patients with coronary heart disease. Normobaric hypoxia chambers enable the elimination of the influence of unpredictable variables and a number of detrimental factors occurring in the natural mountain environment, such as temperature, wind or air humidity, while ensuring a controlled and safe hypoxic environment. They may be helpful in answering the question whether returning to physical activity and recreation in the mountains (such as hiking, skiing) will be safe for a patient after a myocardial infarction and determining safe conditions for such activity.

The aim of this study was to assess the effect of endurance training conducted under normobaric hypoxia in patients after myocardial infarction at the exercise tolerance and hemodynamic parameters of the left ventricle.

The study involved 36 men ($57,75 \pm 7,66$ years old) after myocardial infarction treated with coronary angioplasty. They were randomly assigned to one of two groups: the experimental group (HIPO, n=17), performing interval endurance training on a cycle ergometer in conditions of normobaric hypoxia, corresponding to an altitude of 3000 m above sea level. – approx. 14.5% oxygen in the air; or control (NORM, n=19) who performed the same training under normoxia conditions (21% oxygen). The program included 22 training units, lasting about 80 min.

Before and after the training program, the level of exercise tolerance was evaluated based on a submaximal spiroergometric exercise test, the parameters of the left ventricle were assessed using ultrasound combined with tissue Doppler, and an analysis of selected biochemical (fibrinogen, interleukin 10, interleukin 1 β , tumor necrosis factor) and peripheral (white and red blood cells, hemoglobin, hematocrit, platelets) blood parameters was performed.

The analysis showed that rehabilitation training conducted in hypoxia conditions has a greater extent on exercise tolerance and a similar effect on changes in hemodynamic heart parameters compared to training conducted in normoxia. In turn, the oxygen conditions in which the rehabilitation is carried out, do not have a significant impact on the results of the analyzed blood parameters.. Therefore, training in hypoxic conditions is safe and can be a beneficial alternative to classic rehabilitation programs in cardiology.

Keywords: cardiac rehabilitation, normobaric hypoxia, endurance training, exercise tolerance, left ventricle.

ANEKS

Załącznik nr 1. Porównanie zmiany (Δ) masy ciała przed i po programie treningowym między grupami

Załącznik nr 2. Porównanie czasu uzyskanego podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 3. Porównanie pokonanego dystansu podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 4. Porównanie MET podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 5. Porównanie skurczowego ciśnienia tętniczego przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 6. Porównanie rozkurczowego ciśnienia tętniczego przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 7. Porównanie częstości oddechów podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 8. Porównanie wentylacji minutowej podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 9. Porównanie RER podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 10. Porównanie uzyskanego MET podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie NORM

Załącznik nr 11. Porównanie częstości oddechów podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie NORM

Załącznik nr 12. Porównanie zmiany (Δ) uzyskanego MET podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym między grupami

Załącznik nr 13. Porównanie zmiany (Δ) wentylacji minutowej podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym między grupami

Załącznik nr 14. Porównanie zmiany RER podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym między grupami

Załącznik nr 15. Porównanie zmiany (Δ) VO₂max podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym między grupami

Załącznik nr 16. Porównanie parametru LVEDD przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 17. Porównanie parametru LVESD przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 18. Porównanie parametru Fala E przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 19. Porównanie parametru E septal przed i po programie treningowym w grupie HIPO

Załącznik nr 20. Porównanie parametru LVEDD przed i po programie treningowym w grupie NORM

Załącznik nr 21. Porównanie parametru przed i po programie treningowym w grupie NORM

Załącznik nr 22. Porównanie parametru LVEF przed i po programie treningowym w grupie NORM

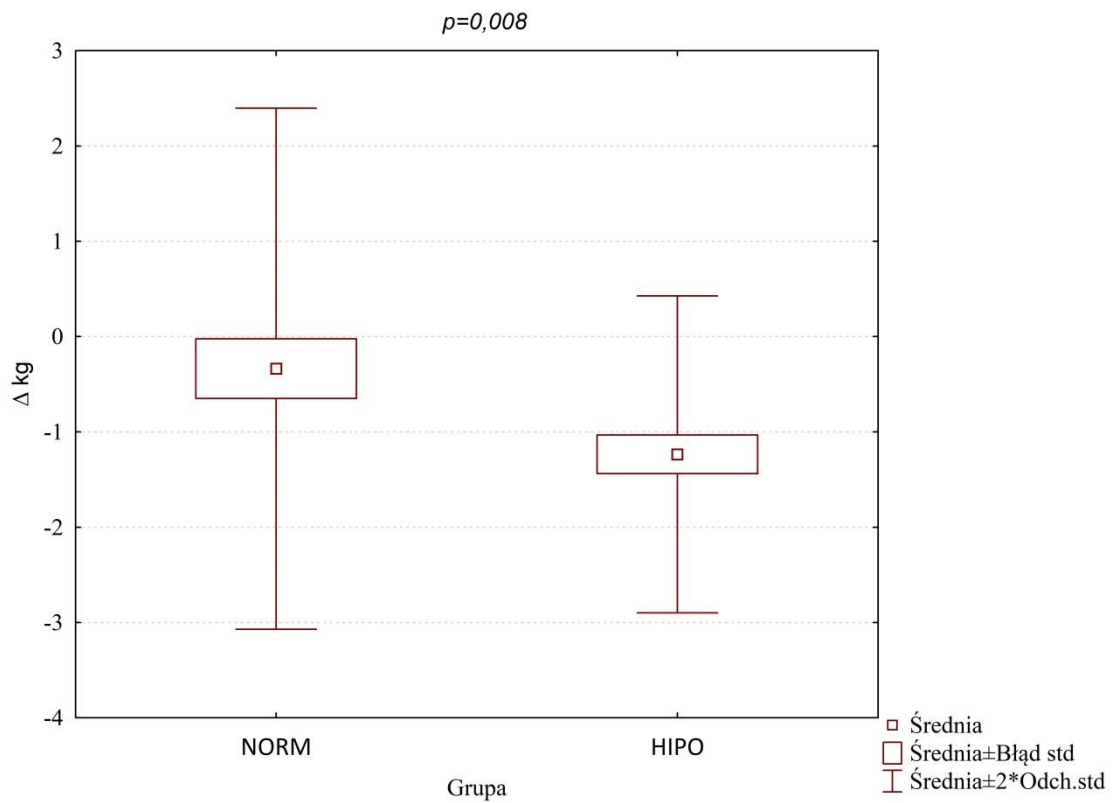
Załącznik nr 23. Porównanie zmiany (Δ) Fali E przed i po programie treningowym między grupami

Załącznik nr 24. Porównanie poziomu Interleukiny 1B przed i po programie treningowym w grupie NORM

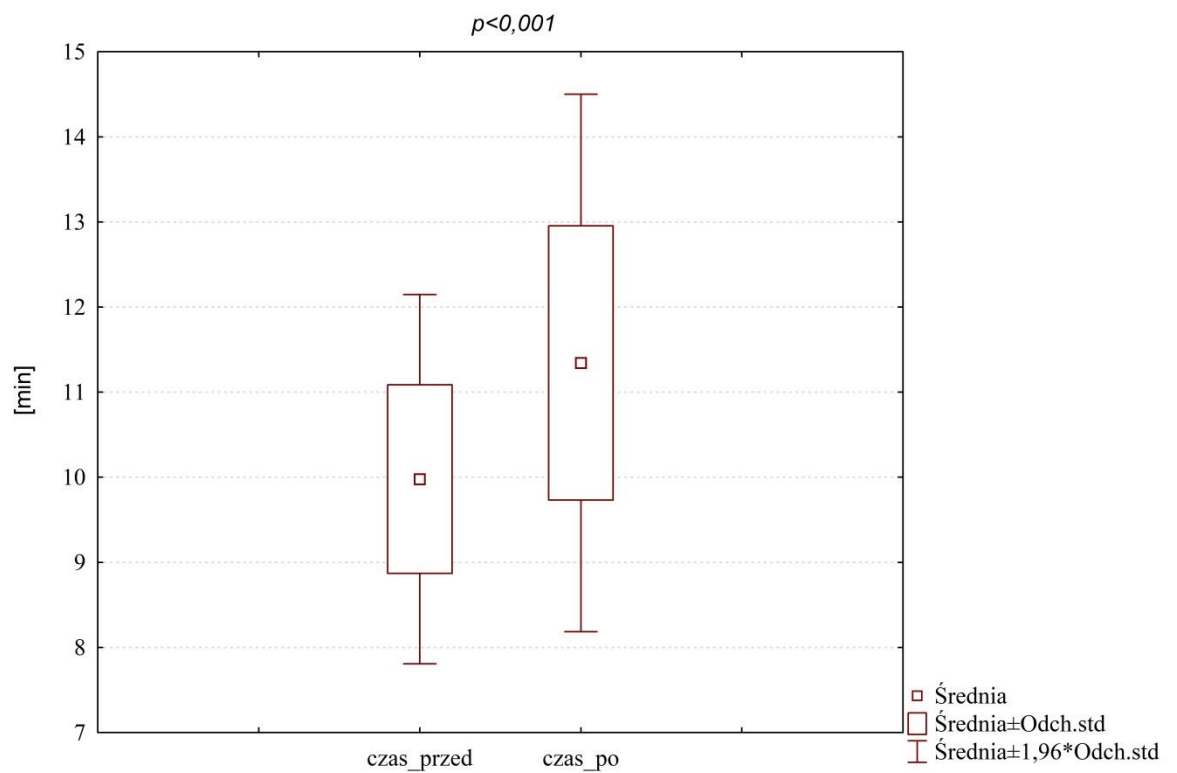
Załącznik nr 25. Porównanie poziomu Interleukiny 10 przed i po programie treningowym w grupie NORM

Załącznik nr 26. Porównanie zmiany (Δ) poziomu Interleukiny 10 między grupami

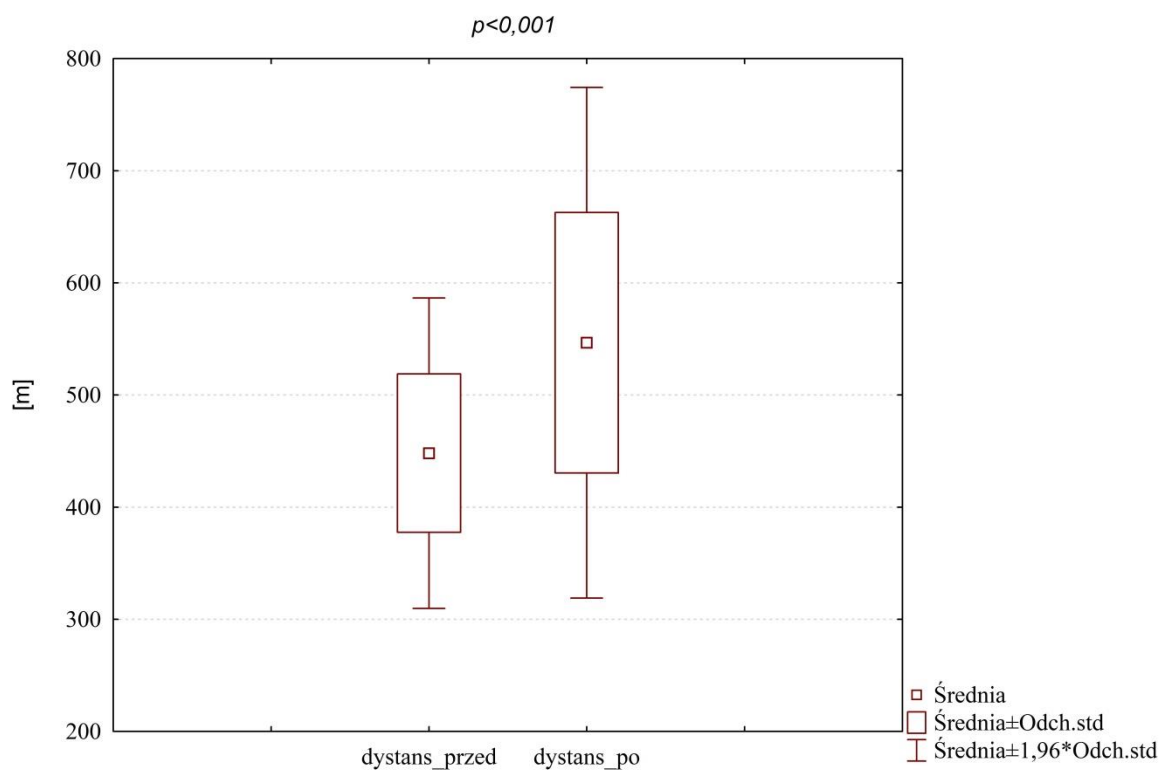
Załącznik nr 1. Porównanie zmiany (Δ) masy ciała przed i po programie treningowym między grupami



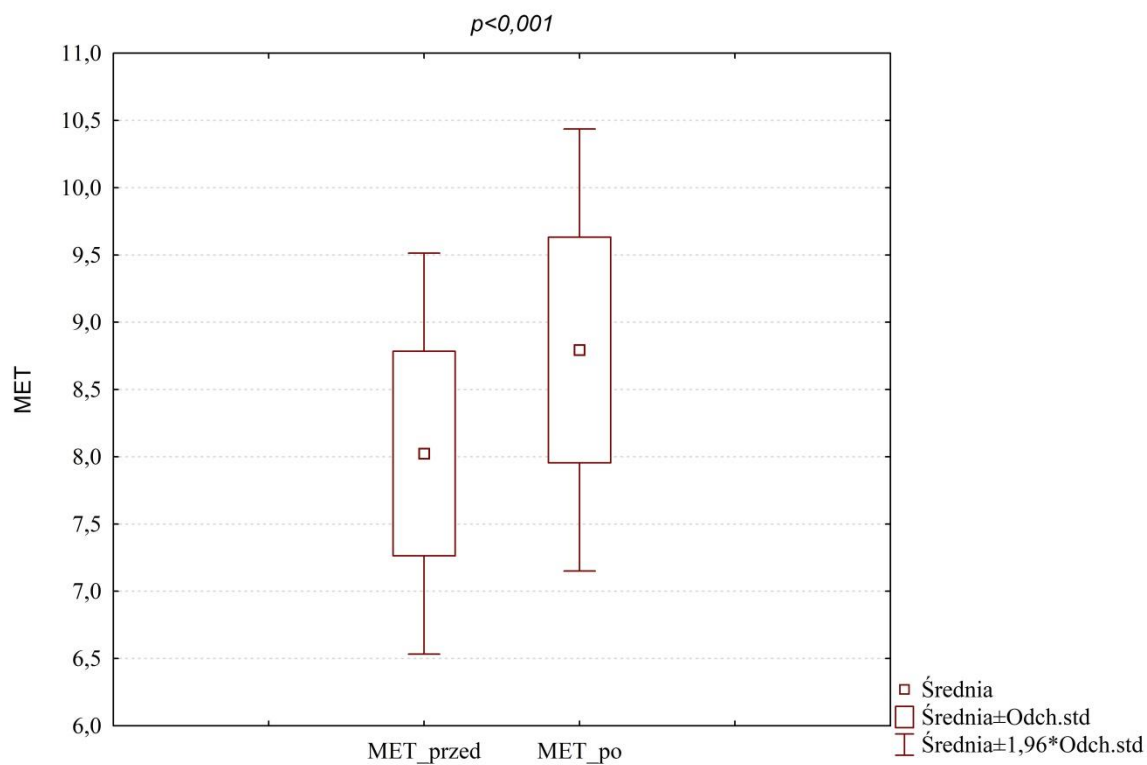
Załącznik nr 2. Porównanie czasu uzyskanego podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO



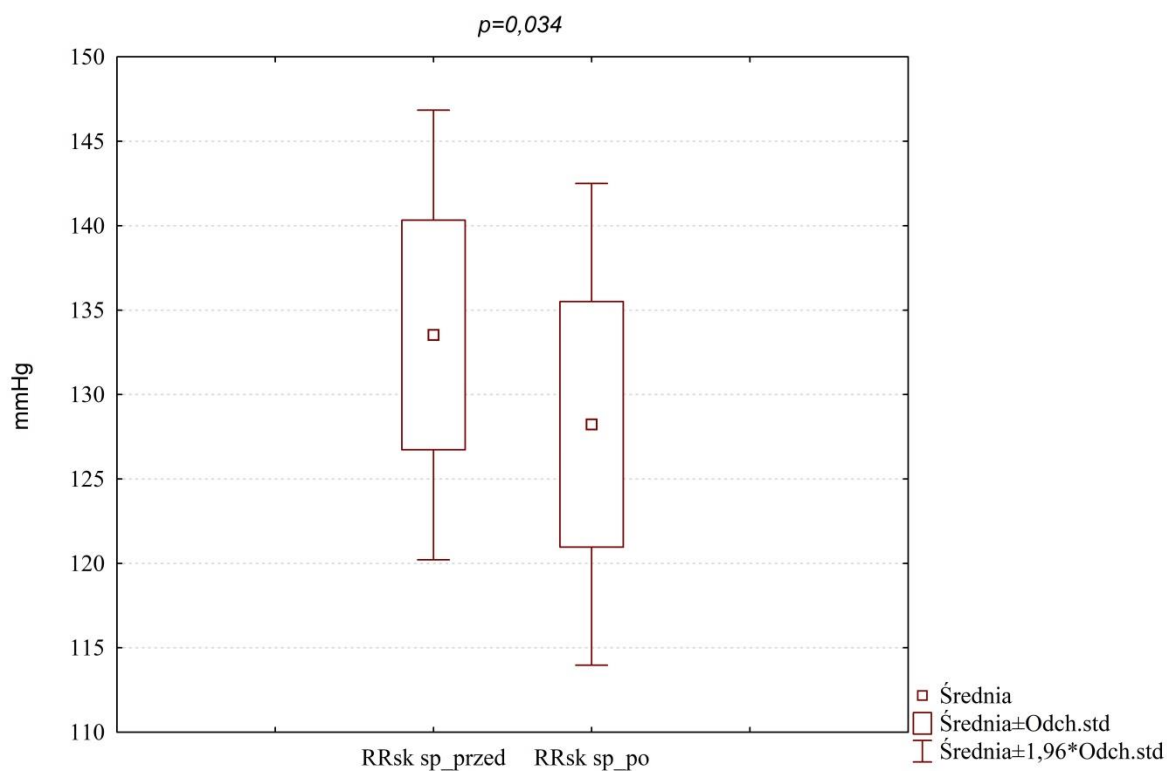
Załącznik nr 3. Porównanie pokonanego dystansu podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO



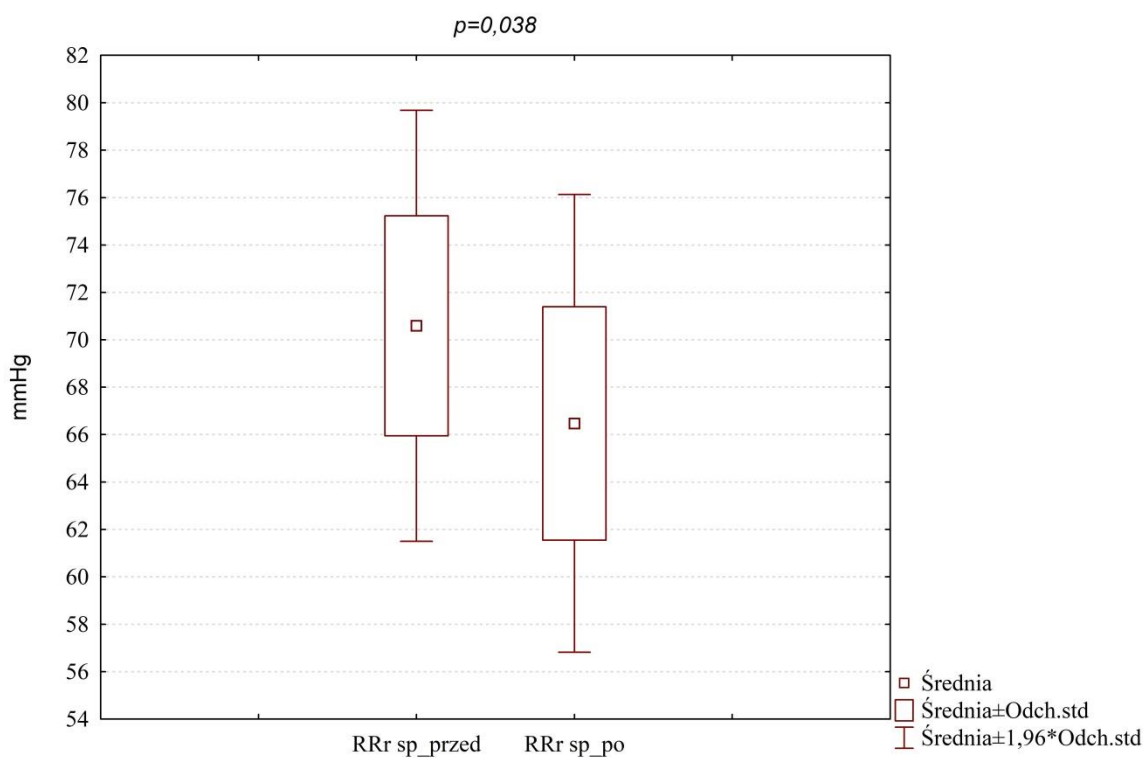
Załącznik nr 4. Porównanie MET podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO



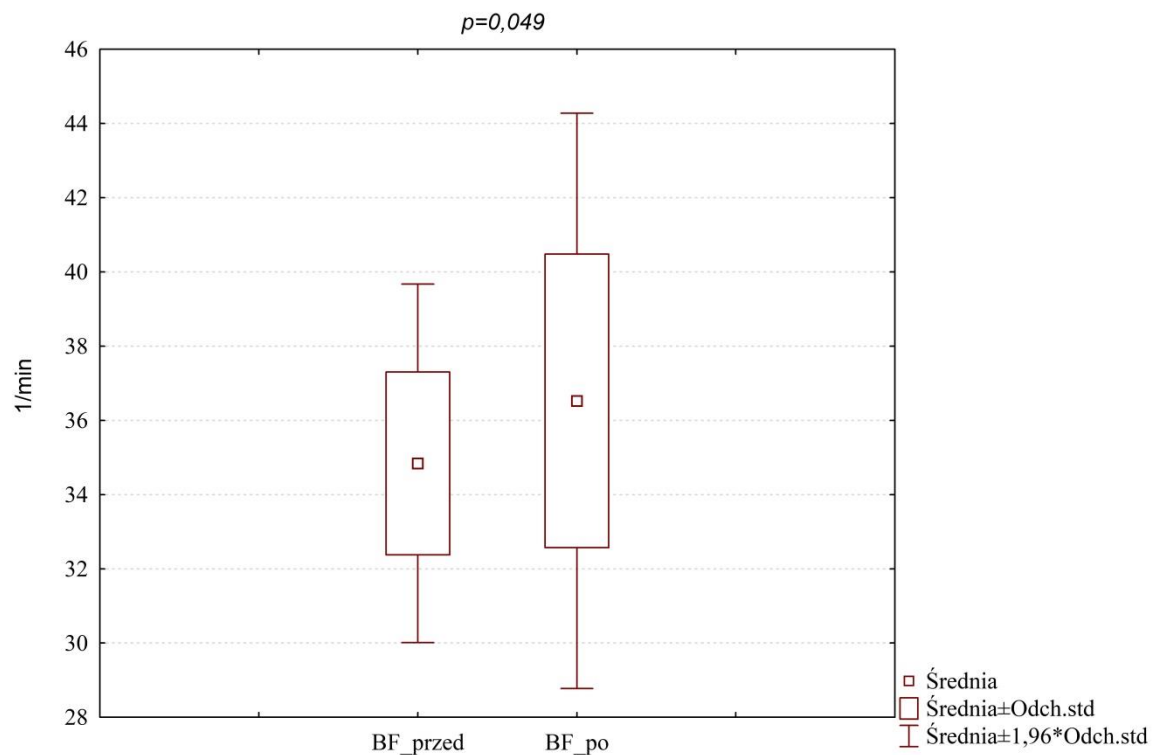
Załącznik nr 5. Porównanie skurczowego ciśnienia tętniczego przed i po programie treningowym w grupie HIPO



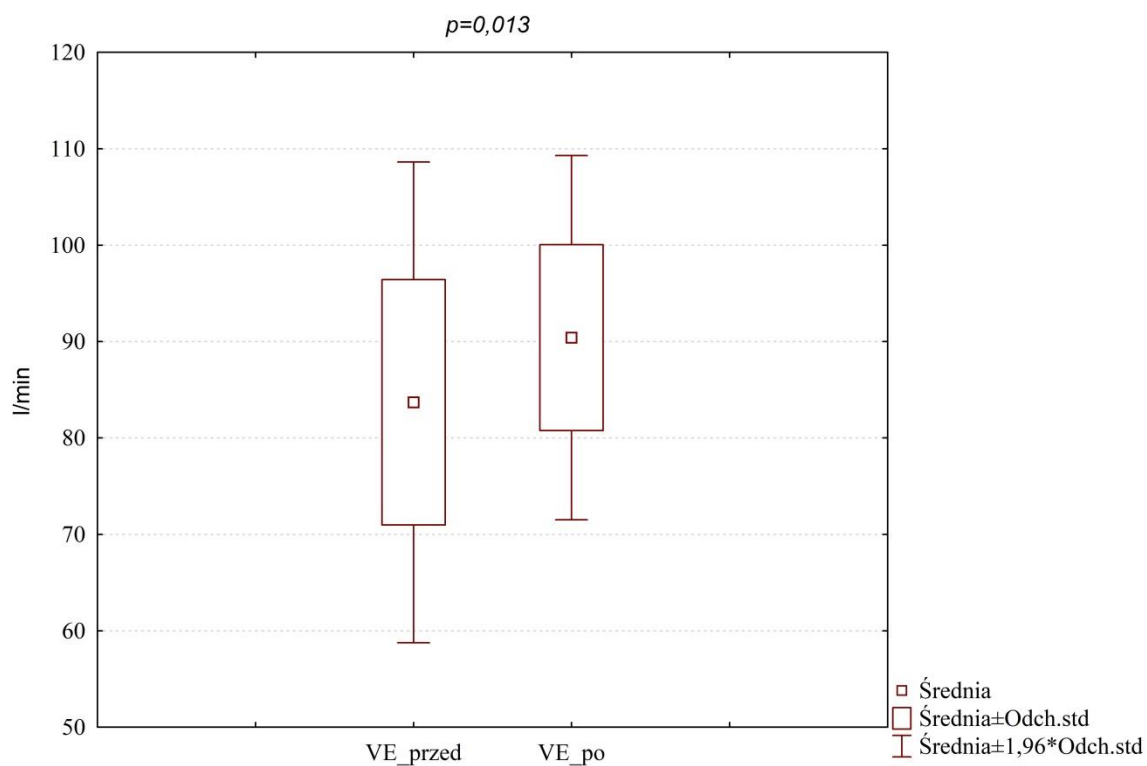
Załącznik nr 6. Porównanie rozkurczowego ciśnienia tętniczego przed i po programie treningowym w grupie HIPO



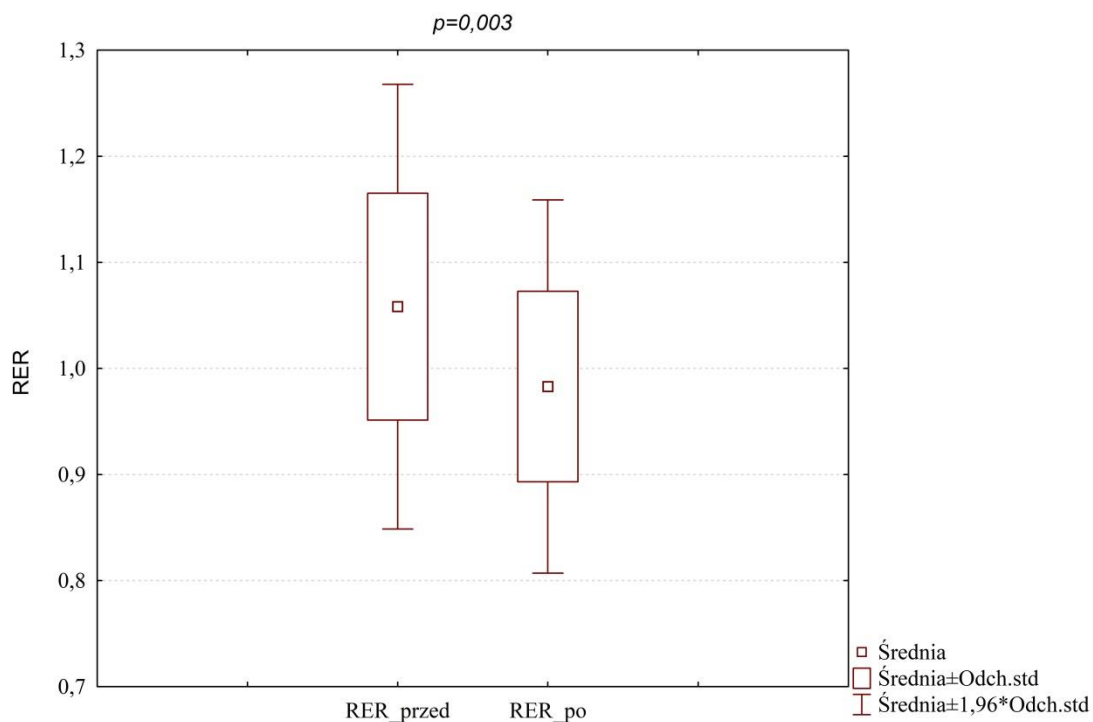
Załącznik nr 7. Porównanie częstości oddechów podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO



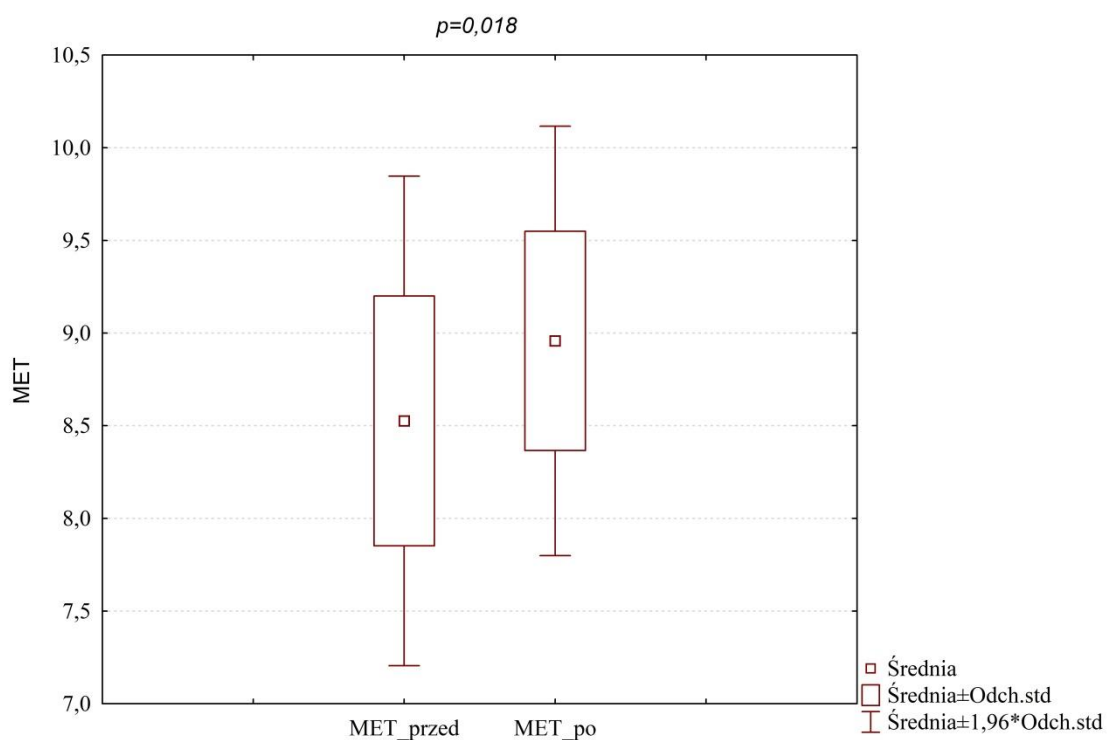
Załącznik nr 8. Porównanie wentylacji minutowej podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO



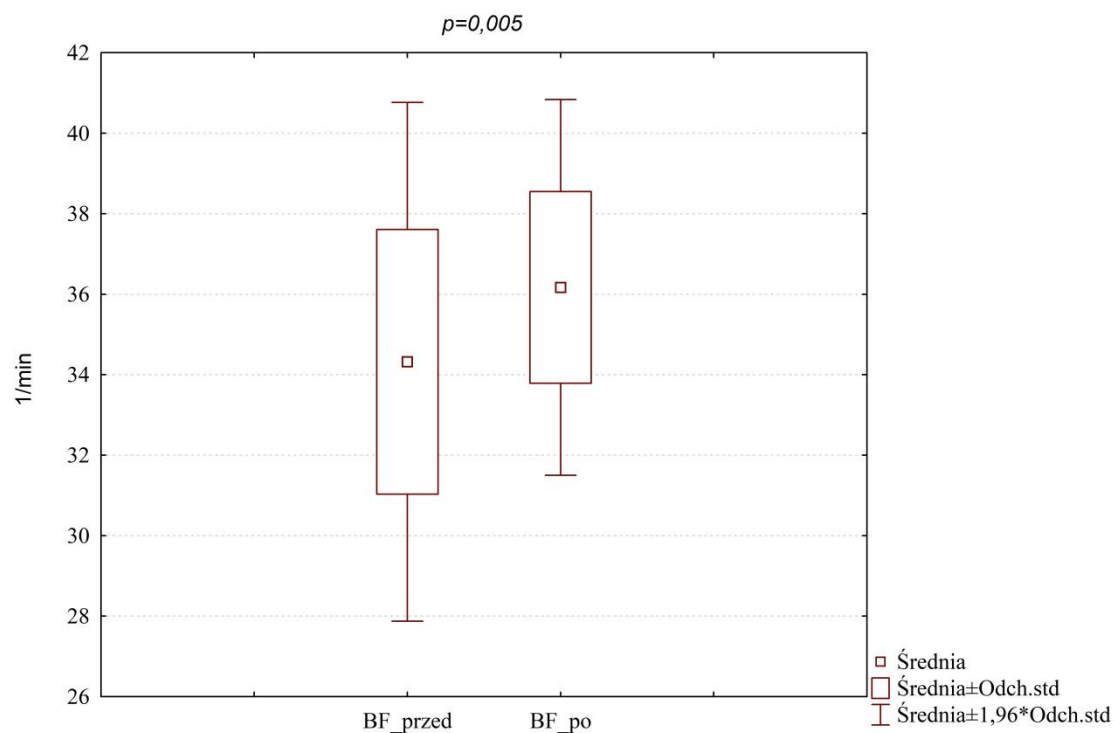
Załącznik nr 9. Porównanie RER podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie HIPO



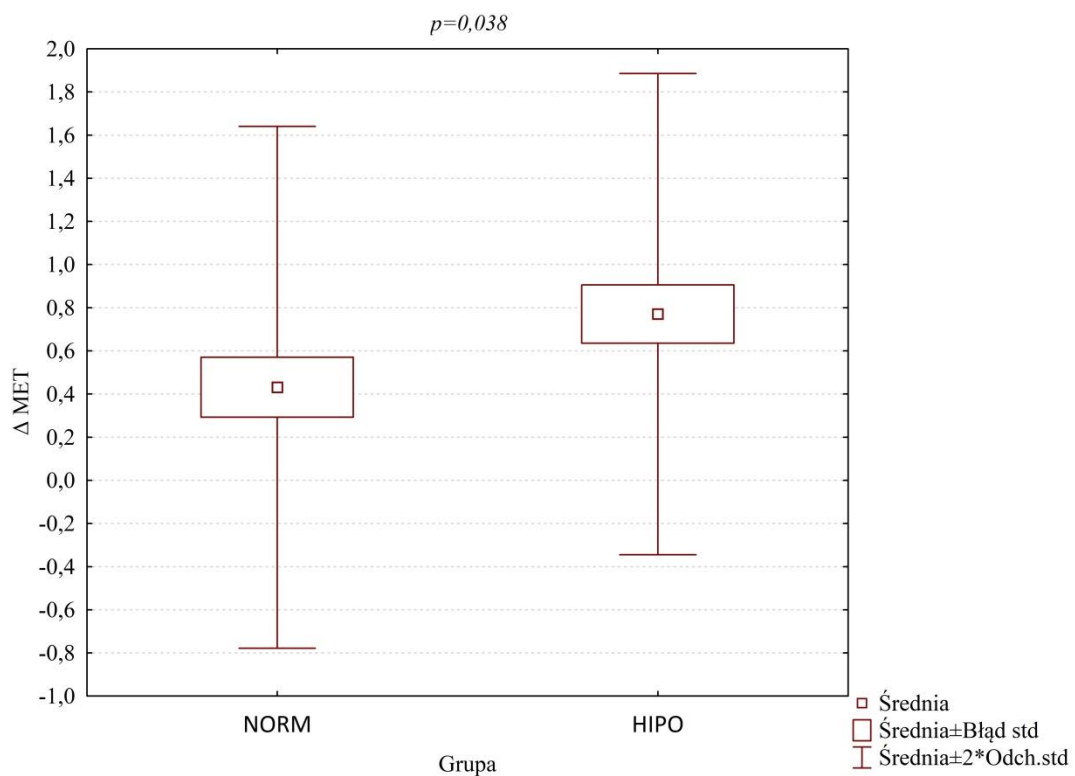
Załącznik nr 10. Porównanie uzyskanego MET podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie NORM



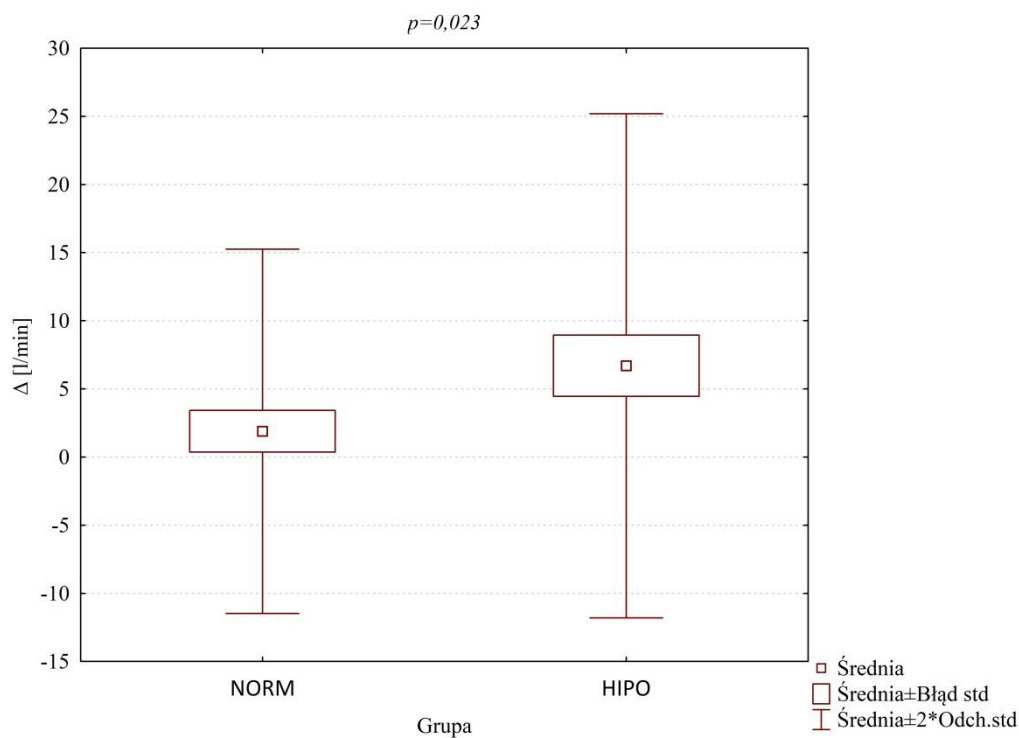
Załącznik nr 11. Porównanie częstości oddechów podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym w grupie NORM



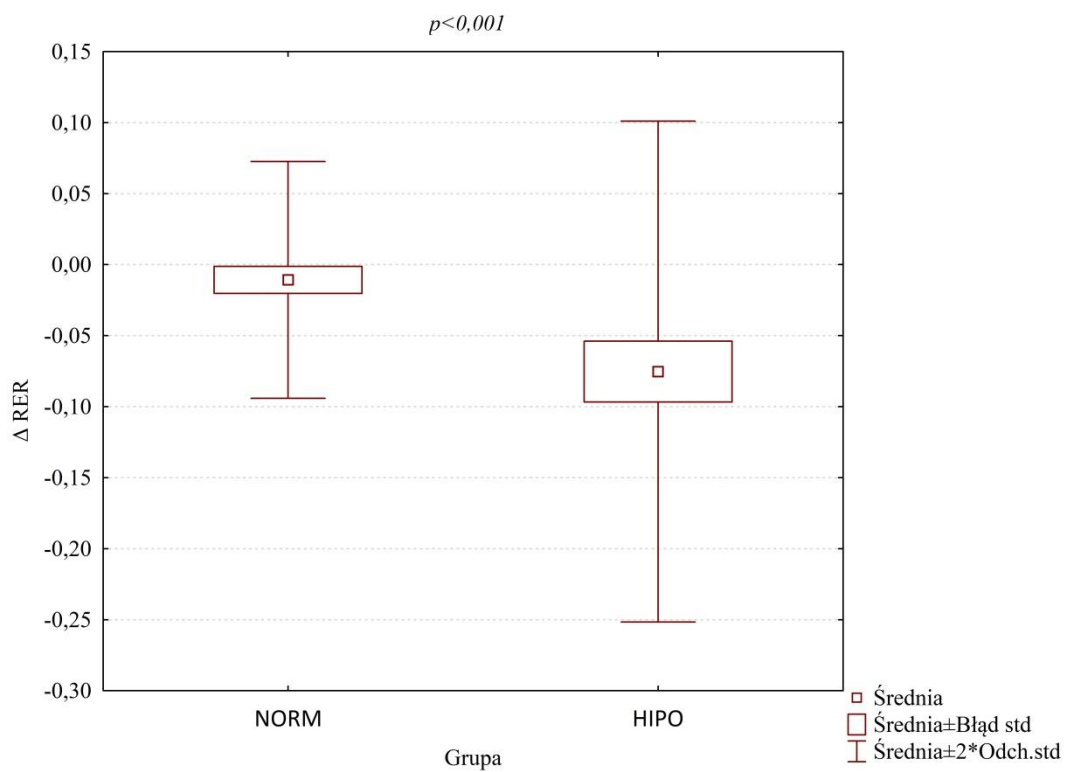
Załącznik nr 12. Porównanie zmiany (Δ) uzyskanego MET podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym między grupami



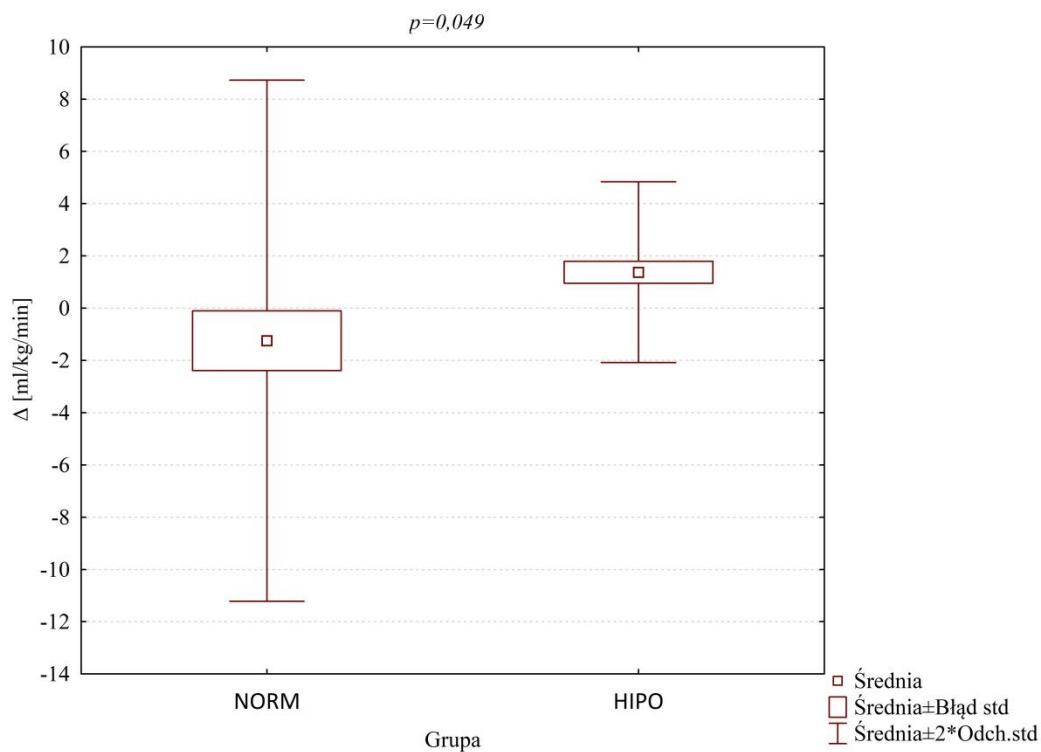
Załącznik nr 13. Porównanie zmiany (Δ) wentylacji minutowej podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym między grupami



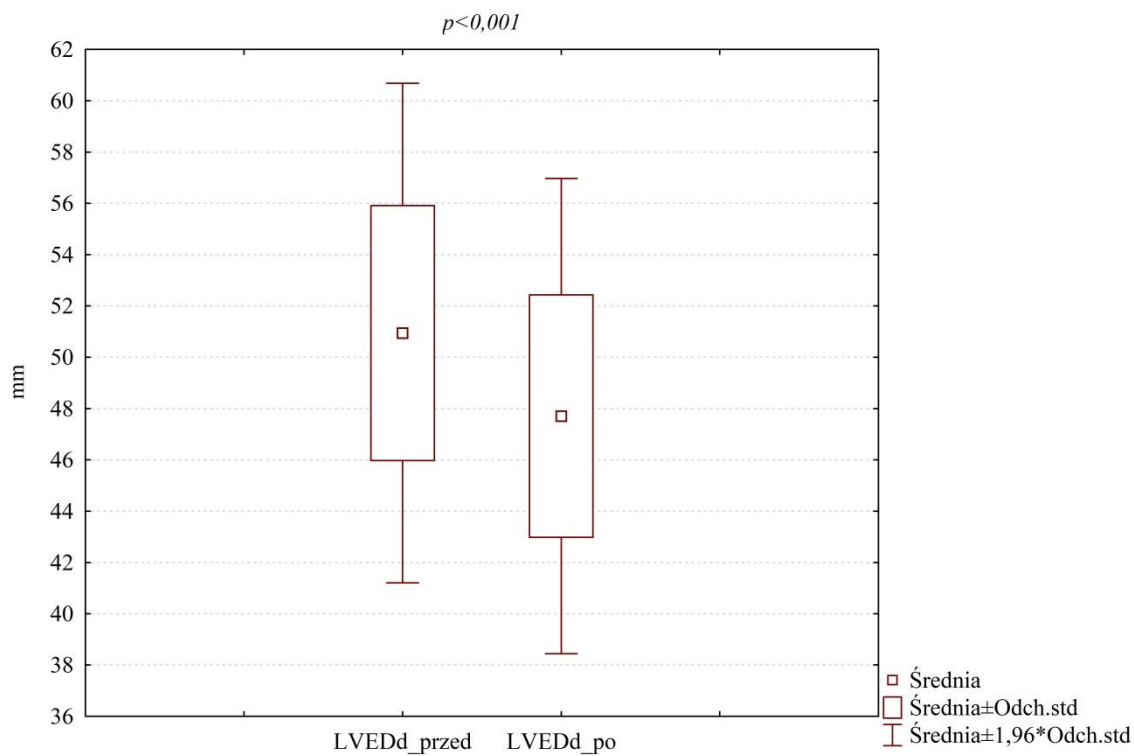
Załącznik nr 14. Porównanie zmiany (Δ) RER podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym między grupami



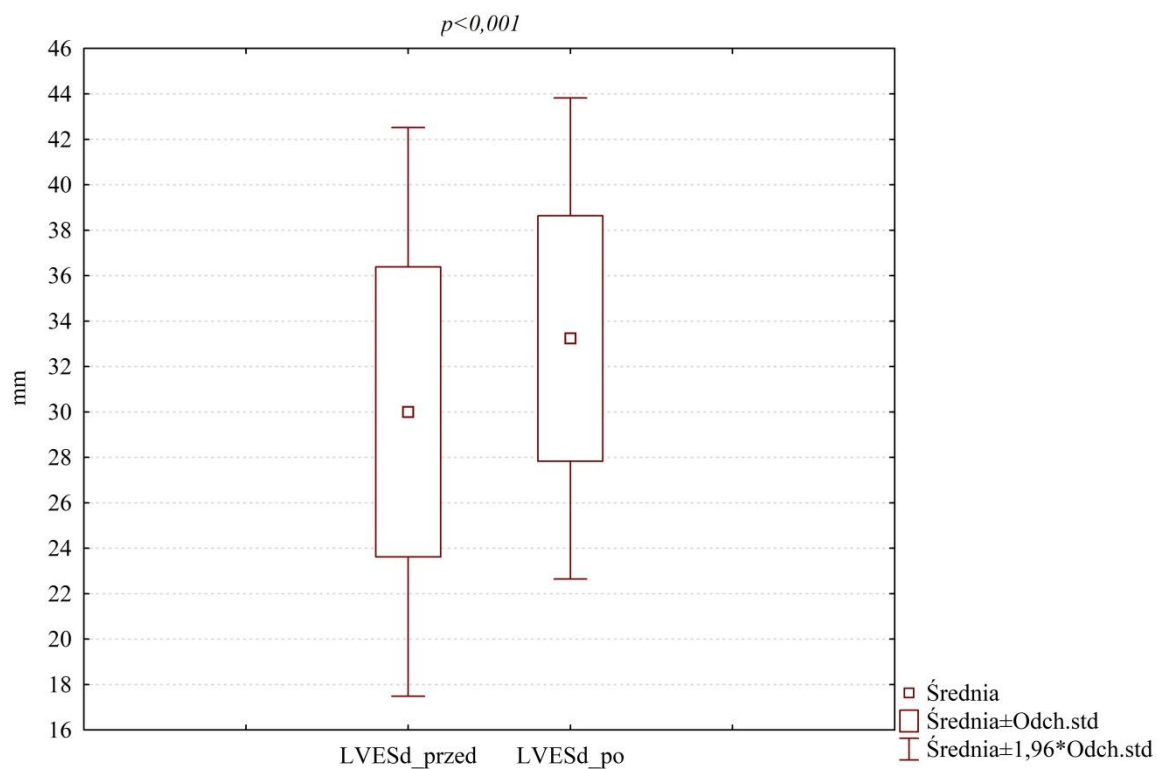
Załącznik nr 15. Porównanie zmiany (Δ) VO₂max podczas testu wysiłkowego przed i po programie treningowym między grupami



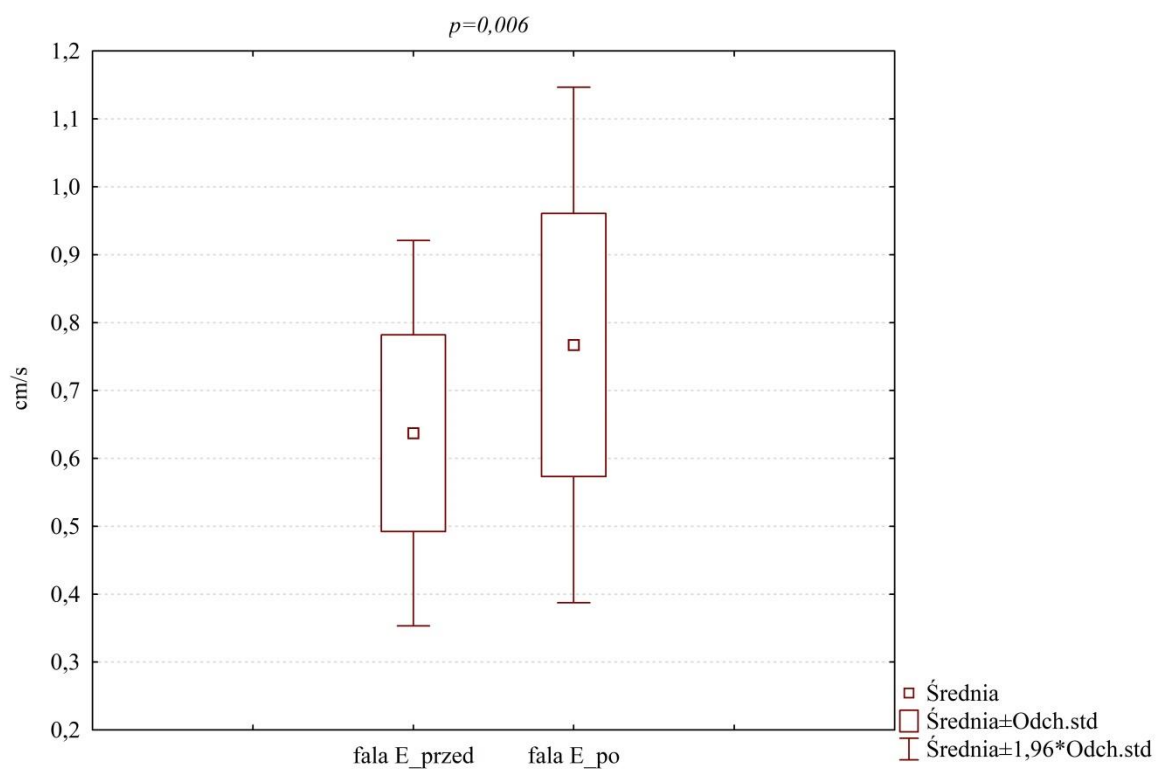
Załącznik nr 16. Porównanie parametru LVEDD przed i po programie treningowym w grupie HIPO



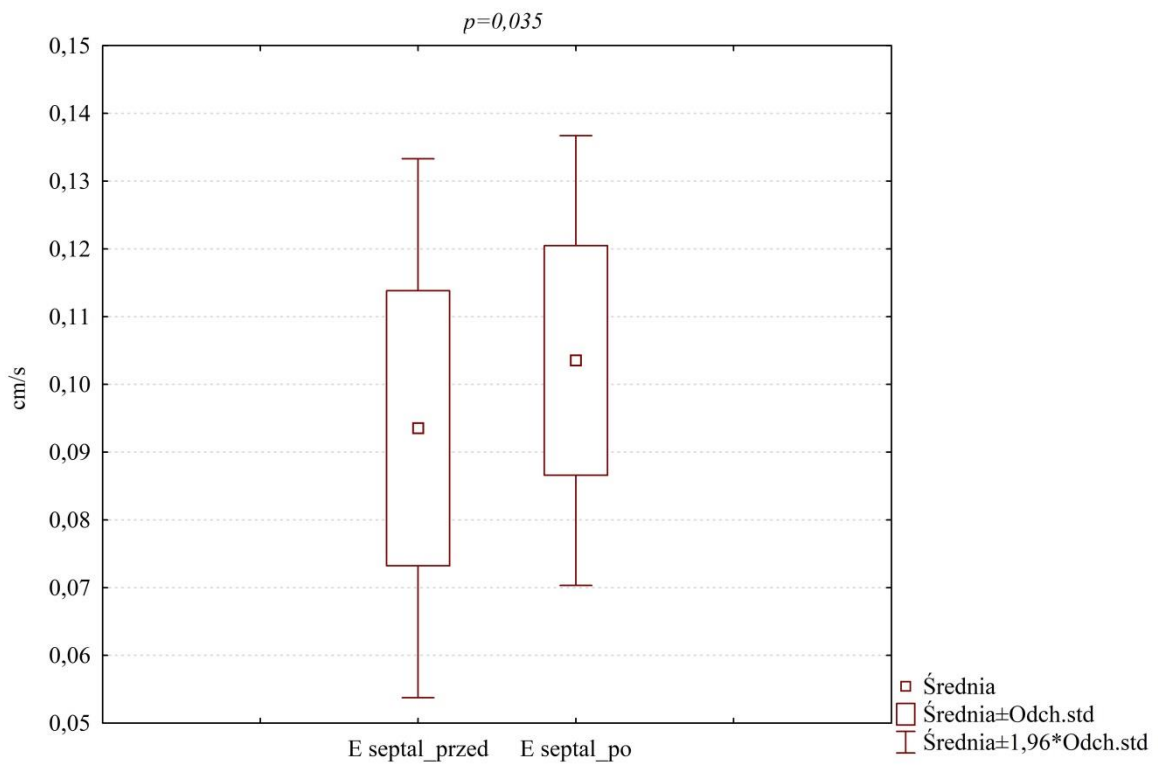
Załącznik nr 17. Porównanie parametru LVESD przed i po programie treningowym w grupie HIPO



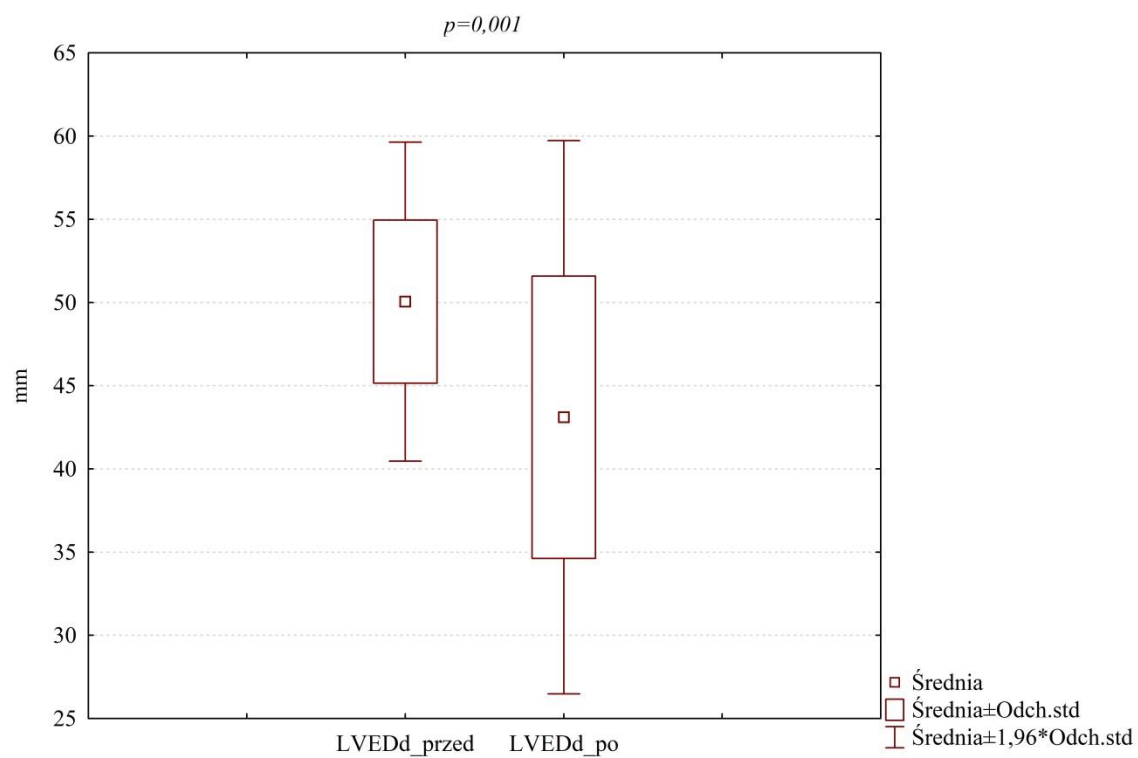
Załącznik nr 18. Porównanie parametru Fala E przed i po programie treningowym w grupie HIPO



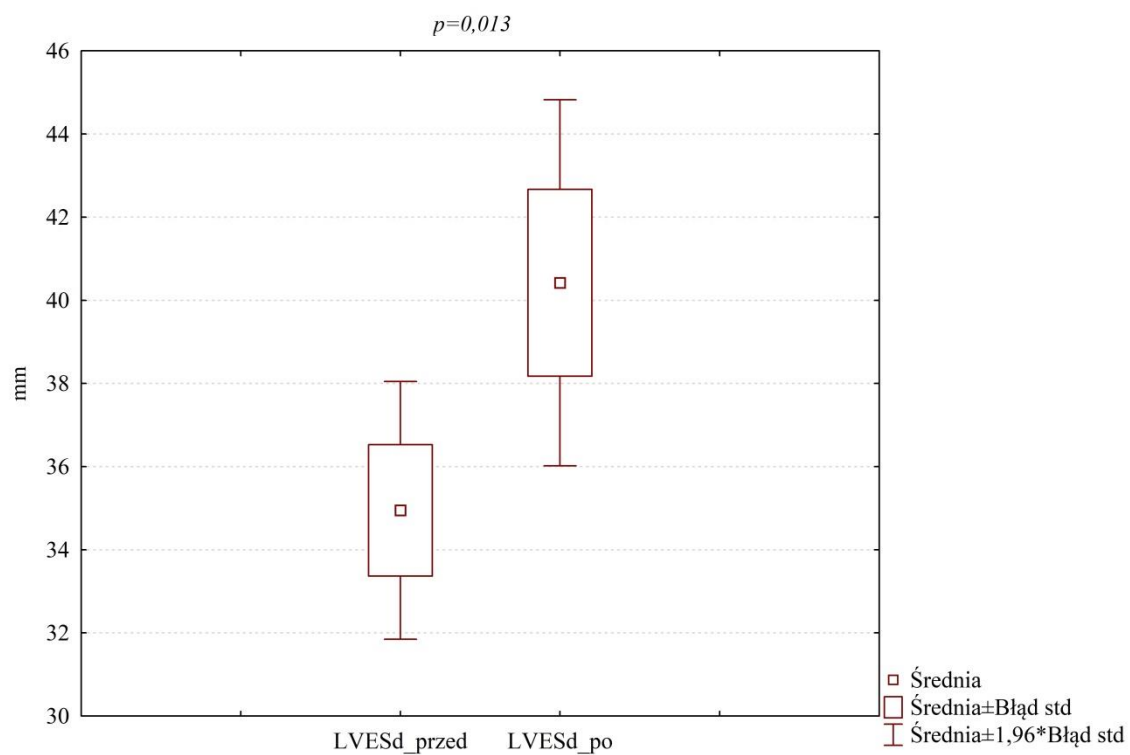
Załącznik nr 19. Porównanie parametru E septal przed i po programie treningowym w grupie HIPO



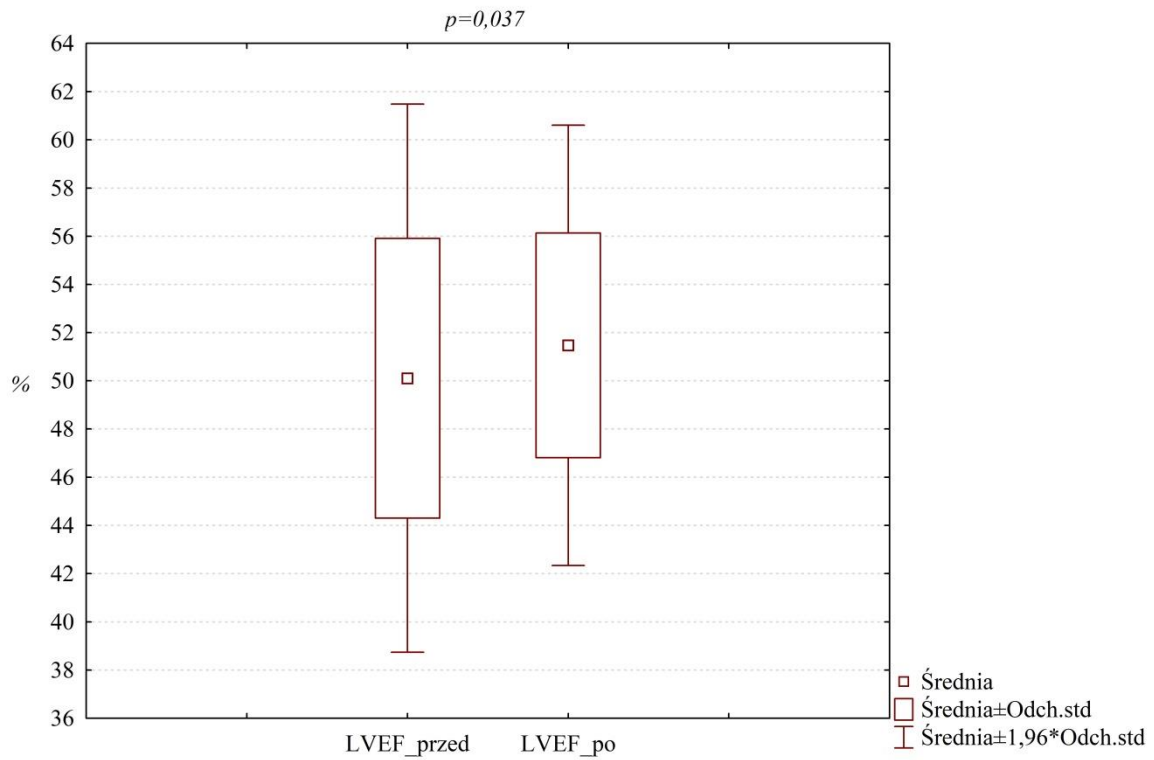
Załącznik nr 20. Porównanie parametru LVEDD przed i po programie treningowym w grupie NORM



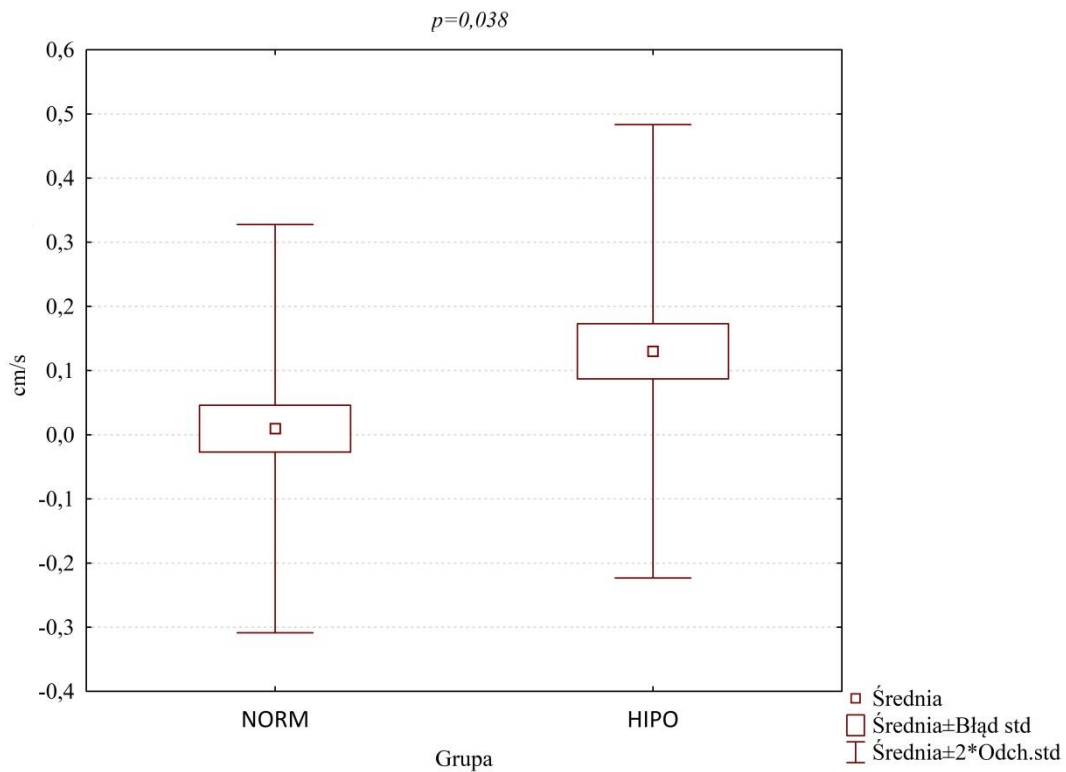
Załącznik nr 21. Porównanie parametru LVESD przed i po programie treningowym w grupie NORM



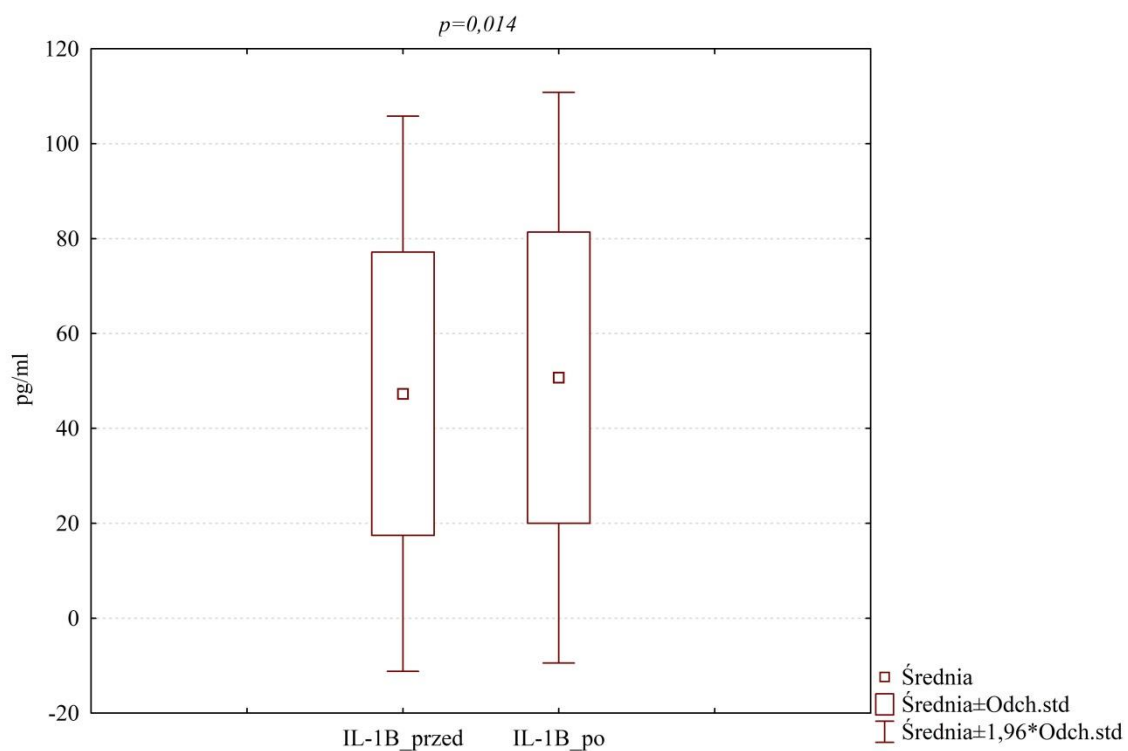
Załącznik nr 22. Porównanie parametru LVEF przed i po programie treningowym w grupie NORM



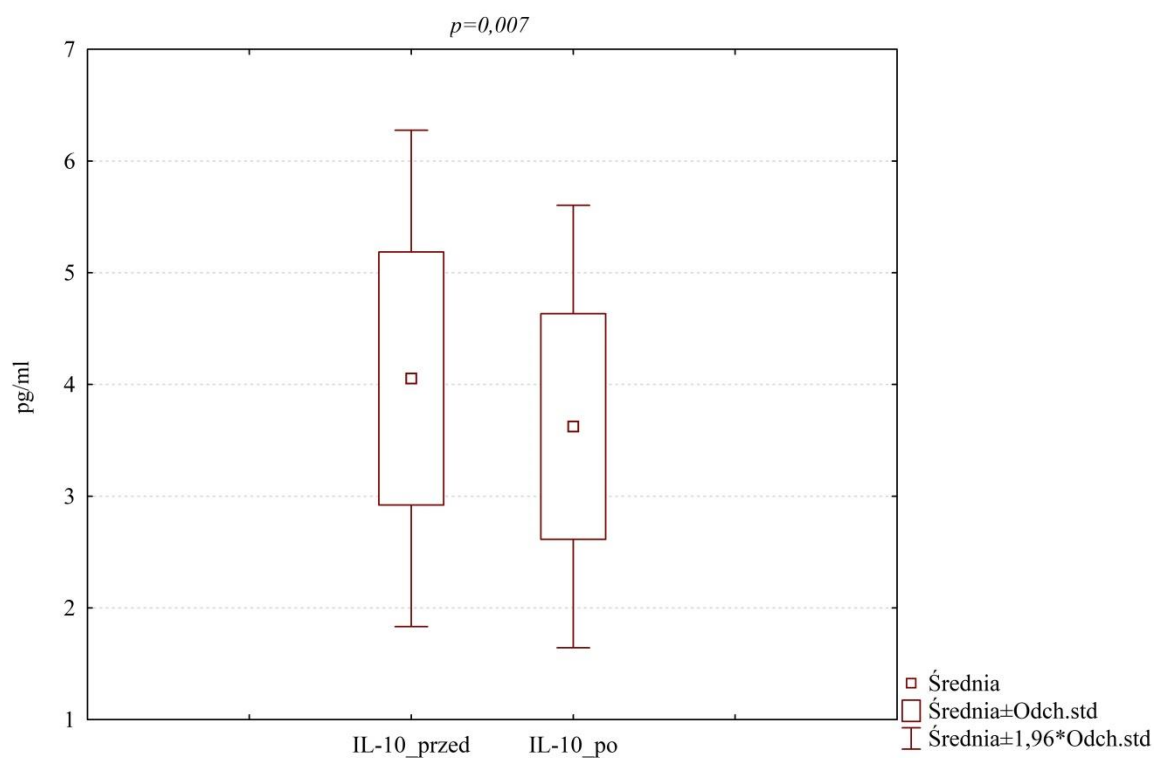
Załącznik nr 23. Porównanie zmiany (Δ) Fali E przed i po programie treningowym między grupami



Załącznik nr 24. Porównanie poziomu Interleukiny 1B przed i po programie treningowym w grupie NORM



Załącznik nr 25. Porównanie poziomu Interleukiny 10 przed i po programie treningowym w grupie NORM



Załącznik nr 26. Porównanie zmiany (Δ) poziomu Interleukiny 10 między grupami

