

I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Ocena wpływu stosowania trimetazydyny na wydolność fizyczną u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

Rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych

Autor: lek. Michał Bohdan

Promotor: prof. dr hab. n. med Marcin Gruchała



Gdańsk 2017

Podziękowania

Chciałbym podziękować mojemu promotorowi, Panu prof. Marcinowi Gruchale za merytoryczny nadzór nad badaniami oraz życzliwość i wsparcie podczas pisania tej pracy.

Wyrazy wdzięczności kieruję również do Pani dr Iwony Stopczyńskiej za pomoc w wykonywaniu badań echokardiograficznych i ergospirometrycznych oraz przyjazną atmosferę w trakcie naszej współpracy.

Dziękuję Panu dr Piotrowi Wiśniewskiemu za pomoc w przeprowadzeniu obliczeń statystycznych.

Składam podziękowania Pani dr Annie Frankiewicz i Pani prof. Ewie Lewickiej za pomoc w rekrutacji pacjentów.

Dziękuję Pracownikom I Katedry i Kliniki Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za życzliwość i przyjazną atmosferę w trakcie przeprowadzania badań.

Dziękuję mojej Żonie, Dorocie, za wsparcie, cierpliwość oraz wyrozumiałość, moim Rodzicom, Maciejowi za wszelką pomoc oraz synowi Antoniemu za uśmiech każdego dnia.

Wykaz skrótów

ACE-I (*angiotensin converting enzyme inhibitor*) - inhibitor konwertazy angiotensyny

ADP - adenozyndwufosforan

ARNI (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) - inhibitor neprylizyny i blokera receptora dla angiotensyny

ARB (*angiotensin receptor blocker*) - inhibitor receptora dla angiotensyny

AT (*anaerobic treshold*) - próg beztlenowy

ATP - adenozynotrójfosforan

BMI (*body mass index*) - wskaźnik masy ciała

BNP (*brain natriuretic peptide*) - mózgowy peptyd natriuretyczny

CHF (*chronic heart failure*) - przewlekła niewydolność serca

CI (*confidence interval*) - przedział ufności

CMR (*cardiac magnetic resonance*) - rezonans magnetyczny serca

CPET (*cardiopulmonary stress-testing*) - sercowo-płucny test wysiłkowy

CRT (*cardiac resynchronizing therapy*) - terapia resynchronizująca serca

DBP (*diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze

EKG - elektrokardiografia

ESC (*European Society of Cardiology*) - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

HF (*heart failure*) - niewydolność serca

HFmrEF (*heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction*) - niewydolność serca z pośrednią funkcją skurczową lewej komory serca

HFpEF (*heart failure with preserved left ventricular ejection fraction*) - niewydolność serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory serca

HFrEF (*heart failure with reduced left ventricular ejection fraction*) - niewydolność serca z obniżoną funkcją skurczową lewej komory serca

HR (*heart rate*) - częstość rytmu serca

Htx (*heart transplantation*) - przeszczepienie serca

ICD (*implantable cardioverter-defibrillator*) - wszczepialny kardiowerter-defibrylator

LVAD (*left ventricular assist device*) - wspomaganie lewej komory serca

LVEDD (*left ventricular end-diastolic diameter*) - wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory

LVEF (*left ventricular ejection fraction*) - frakcja wyrzutowa lewej komory

LVESD (*left ventricular end-systolic diameter*) - wymiar końcowo-skurczowy lewej komory

MAP (*mean arterial pressure*) - średnie ciśnienie tętnicze

MRA (*mineralocorticoid receptor antagonist*) - inhibitor receptora mineralokortykoidowego

NYHA - *New York Heart Association*

NPS (*natriuretic peptide system*) - układ peptydów natriuretycznych

OR (*odds ratio*) - iloraz szans

RAAS (*renin-angiotensin-aldosterone system*) - układ renina-angiotensyna-aldosteron

RDW (*red blood cell distribution width*) - rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów

RR (*relative risk*) - ryzyko względne

SBP (*systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze

SNS (*sympathetic nervous system*) - układ współczulny

SPECT (*single-photon emission computed tomography*) - tomografia emisyjna pojedynczych fotonów

TED (*total exercise duration*) - całkowity czas trwania wysiłku fizycznego

TMZ - trimetazydyna

TNF (*tumor necrosing factor*) - czynnik martwicy nowotworu

VAT (*ventilatory anaerobic treshold*) - wentylacyjny próg beztlenowy

WMD (*weighted mean difference*) - średnia ważona różnic

6MWT (*six minute walk test*) - test sześciominutowego marszu

Spis treści

1. Wprowadzenie.....	7
1.1 Definicja i charakterystyka przewlekłej niewydolności serca.....	7
1.2 Epidemiologia i aspekty ekonomiczne związane z przewlekłą niewydolnością serca....	9
1.3 Metabolizm energetyczny zdrowego serca.....	10
1.4 Patofizjologia niewydolności serca.....	12
1.5 Diagnostyka niewydolności serca.....	17
1.6 Niefarmakologiczne metody leczenia niewydolności serca.....	19
1.7 Farmakoterapia niewydolności serca.....	20
1.8 Mechanizm działania trimetazydyny.....	22
1.9 Uzasadnienie podjęcia badania.....	24
2. Cele pracy.....	26
2.1 Cel główny.....	26
2.2 Cele dodatkowe.....	26
3. Materiał i metodyka badań.....	27
3.1 Grupa badana.....	27
3.2 Kryteria włączenia.....	27
3.3 Kryteria wyłączenia.....	28
3.4 Randomizacja i interwencje.....	28
3.5 Wywiad lekarski i badanie fizykalne.....	30
3.6 Elektrokardiografia.....	31
3.7 Badanie echokardiograficzne.....	31
3.8 Badanie ergospirometryczne.....	32
3.9 Test sześciominutowego marszu.....	33
3.10 Badania biochemiczne.....	34
3.11 Ocena jakości życia związanej z występowaniem choroby serca.....	34
3.12 Analiza statystyczna.....	34
4. Wyniki.....	36
4.1 Podstawowa charakterystyka pacjentów.....	36
4.2 Okres follow-up.....	38

4.3 Analiza parametrów wydolności fizycznej.....	39
4.4 Analiza parametrów echokardiograficznych.....	45
4.5 Analiza parametrów biochemicznych.....	48
4.6 Śmiertelność i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	50
4.7 Jakość życia związana z chorobą serca.....	53
4.8 Ocena wpływu etiologii CHF na badane parametry.....	57
4.9 Analiza pacjentów z wyjściową częstością rytmu serca $\leq 75/\text{min}$	58
4.10 Analiza pacjentów stosujących optymalną farmakoterapię.....	60
4.11 Analiza pacjentów, u których wystąpił wzrost LVEF $\geq 5\%$ w trakcie terapii TMZ.....	61
5. Dyskusja.....	64
5.1 Wprowadzenie.....	64
5.2 Wydolność fizyczna.....	64
5.3 Wybrane parametry echokardiograficzne.....	70
5.4 Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zgony.....	73
5.5 Badania laboratoryjne.....	74
5.6 Ocena wpływu TMZ w zależności od etiologii CHF.....	75
5.7 Ocena wpływu TMZ u pacjentów z grupy z $\text{HR} \leq 75/\text{min}$	76
5.8 Jakość życia związana z chorobą układu sercowo-naczyniowego.....	77
5.9 Ograniczenia badania.....	78
6. Podsumowanie wyników.....	81
7. Wnioski.....	82
8. Streszczenie.....	83
9. Spis rycin.....	89
10. Spis tabel.....	92
11. Piśmiennictwo.....	93
12. Aneks.....	106

1. Wprowadzenie

1.1 Definicja i charakterystyka przewlekłej niewydolności serca

Przewlekła niewydolność serca (CHF, *chronic heart failure*) jest zespołem klinicznym, który charakteryzuje się występowaniem typowych objawów podmiotowych, np. duszności i zmęczenia, oraz przedmiotowych, np. trzeszczeń u podstawy płuc, wynikających z nieprawidłowości w budowie i/lub czynności serca. Zaburzenia te powodują zmniejszenie rzutu minutowego serca i/lub prowadzą do podwyższenia ciśnienia w jamach serca w spoczynku lub podczas wysiłku fizycznego [1]. Kluczowa jest identyfikacja patologii odpowiedzialnej za rozwój CHF. Dzięki temu możliwe jest wdrożenie właściwego leczenia [1].

Jeden z podstawowych kryteriów podziału niewydolności serca (HF, *heart failure*) opiera się na ocenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Parametr ten oblicza się poprzez podzielenie objętości wyrzutowej przez objętość końcowo-rozkurczową lewej komory. Na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca z 2016 roku wyróżnia się 3 typy niewydolności serca: z zachowaną (HFpEF, *heart failure with preserved left ventricular ejection fraction*), pośrednią (HFmrEF, *heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction*) oraz obniżoną funkcją skurczową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced left ventricular ejection fraction*) [1]. Do rozpoznania HFrEF konieczne jest stwierdzenie objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz LVEF <40%. W przypadku HFmrEF i HFpEF, oprócz występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych, należy wykazać podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych, a LVEF powinna wynosić odpowiednio 41-49% dla HFmrEF i >50% dla HFpEF. Ponadto, do rozpoznania HFmrEF i HFpEF konieczne jest stwierdzenie przynajmniej jednego z dodatkowych kryteriów, które obejmują: strukturalną chorobę serca i/lub dysfunkcję rozkurczową [1].

Przebieg naturalny i rokowanie w CHF zależą od wielu czynników. Niewątpliwie ogromne znaczenie ma choroba podstawowa, która stanowi przyczynę rozwoju HF, jak również wpływa na jej stopień nasilenia. W zależności od regionu świata, etiologia CHF może być różna. Do najczęstszych przyczyn rozwoju CHF w krajach rozwiniętych należą: choroba wieńcowa, wady zastawkowe serca, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Wśród

istotnych, rzadszych przyczyn CHF należy wymienić: kardiomiopatie, choroby infekcyjne i zapalne, czynniki toksyczne oraz długotrwałe zaburzenia rytmu serca. Bardzo często dodatkowym obciążeniem dla pacjentów są choroby współistniejące, takie jak: przewlekła choroba nerek, cukrzyca, migotanie przedsionków czy też przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Zastosowanie nowoczesnej farmakoterapii pozwoliło poprawić rokowanie chorych z HFrEF, jednak wciąż charakteryzuje się ona wysoką śmiertelnością. Pomimo znaczącego postępu w leczeniu pacjentów z CHF, wskaźniki przeżycia są gorsze niż dla pacjentów z rakiem jelita grubego, piersi czy gruczołu krokowego [2-4]. W badaniu ESC-HF Pilot zaobserwowano, że śmiertelność całkowita w okresie 1. roku u pacjentów ze stabilną CHF i chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia CHF wynosiła odpowiednio: 7,2% i 17,4% [5]. Na przestrzeni ostatnich dwóch dekad zaobserwowano redukcję śmiertelności z powodu CHF [6]. W populacji polskiej pacjentów z CHF również potwierdzono obniżenie śmiertelności w ciągu ostatnich dekad, jednak pod koniec okresu obserwacji nastąpiło zwiększanie się odsetka zgonów w tej populacji chorych [7]. U pacjentów z CHF i objawami o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, którzy są określanii jako "chorzy stabilni klinicznie", częściej dochodzi do nagłego zgonu sercowego w mechanizmie arytmicznym, natomiast u chorych z bardziej zaawansowaną postacią CHF dominują zgony spowodowane niewydolnością serca jako pompy [8].

Pacjenci poddawani terapii, u których nie doszło do nasilenia objawów wynikających z CHF określanii są jako chorzy stabilni. W przypadku zaostrzenia dolegliwości, pacjentów określa się jako zdekompensowanych [1]. Do opisu nasilenia objawów u pacjentów z CHF najczęściej stosowana jest skala NYHA (tabela 1). Dzięki niej można przyporządkować chorych do jednej z czterech grup czynnościowych, w oparciu o stopień upośledzenia wydolności fizycznej w przebiegu CHF. Ponadto, ocena klasy NYHA ma obecnie znaczenie również w przypadku kwalifikacji chorych do niektórych metod terapeutycznych, np. w przypadku terapii resynchronizującej (CRT, *cardiac resynchronizing therapy*) oraz służy jako kryterium włączenia do wielu badań klinicznych. Jak wykazano, występowanie objawów w klasie NYHA IV przy przyjęciu do szpitala wiąże się z istotnie wyższym odsetkiem śmiertelności całkowitej w porównaniu z chorymi hospitalizowanymi w klasie NYHA II lub III [9]. Ponadto, amerykańskie towarzystwa naukowe: *American College of Cardiology* (ACC) i *American Heart Association* (AHA) stworzyły inny system klasyfikacji

pacjentów, w którym uwzględniono nasilenie objawów i progresję CHF. W tej cztero-stopniowej skali, w stadium A, umieszczono pacjentów będących w grupie ryzyka rozwoju CHF, lecz nieposiadających żadnych zaburzeń strukturalnych serca. Grupa ta nie ma swojego odpowiednika w skali NYHA. W stadium B znajdują się pacjenci z zaburzeniami strukturalnymi serca, lecz bezobjawowi, którzy odpowiadają stadium I w skali NYHA. W stadium C są chorzy z objawami CHF, których można przyporządkować do klasy II i III NYHA. Natomiast w stadium D znajdują się pacjenci z zaawansowaną, krańcową CHF, której odpowiada klasa IV wg skali NYHA [10].

Skala NYHA	
Klasa I	Bez objawów w trakcie codziennej aktywności.
Klasa II	Bez objawów spoczynkowych, ale zwykłe codzienne czynności powodują wystąpienie zmęczenia, kołatania serca, duszności lub dławicy.
Klasa III	Bez objawów spoczynkowych, ale aktywność mniejsza niż zwykłe codzienne czynności powoduje wystąpienie zmęczenia, kołatania serca, duszności lub dławicy.
Klasa IV	Objawy związane z niewydolnością serca są obecne nawet w spoczynku.

Tabela 1. Skala NYHA.

1.2 Epidemiologia i aspekty ekonomiczne związane z przewlekłą niewydolnością serca

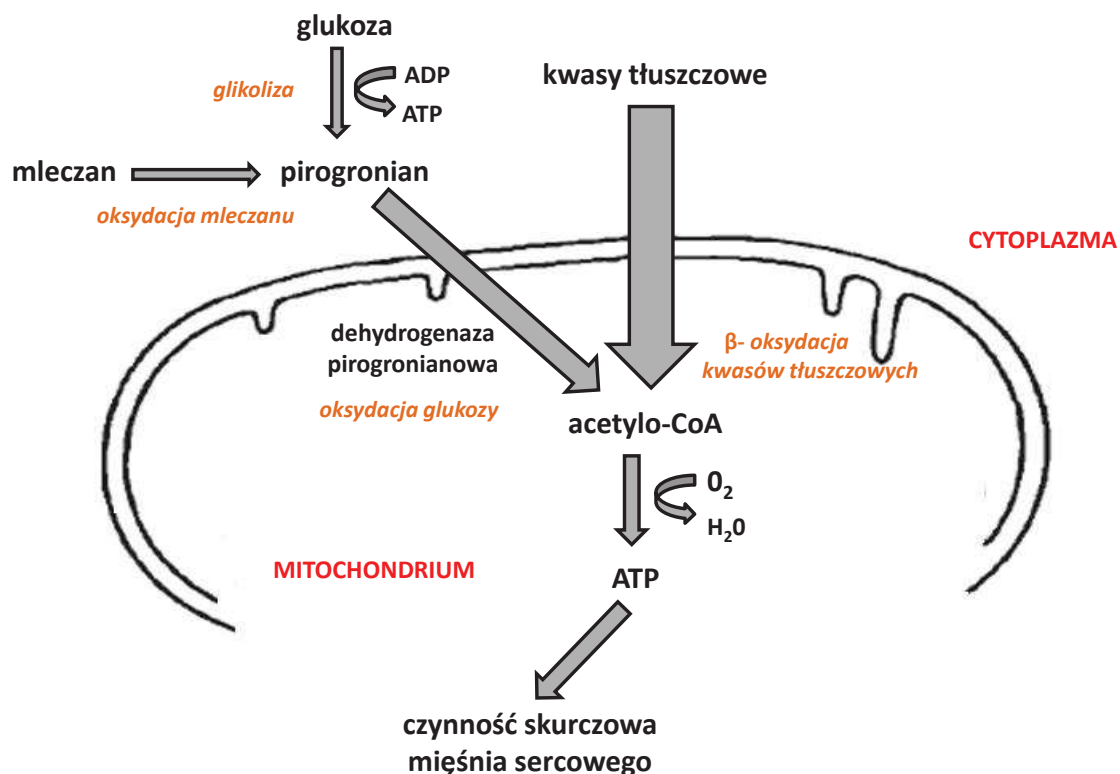
Ze względu na rosnącą liczbę pacjentów, CHF stanowi obecnie istotne wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej w krajach uprzemysłowionych. Częstość występowania CHF w populacji ogólnej wynosi ok. 2% i wzrasta aż do 10% w grupie pacjentów po 70. roku życia [11]. Szacuje się, że na całym świecie żyje ok. 26 milionów osób dorosłych z CHF [12].

Niewydolność serca z obniżoną funkcją skurczową lewej komory jest istotną przyczyną chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej [13]. Częste hospitalizacje z powodu zaostrzeń CHF przyczyniają się do gwałtownego wzrostu kosztów terapii. W 2010 roku, roczne nakłady finansowe wynikające z leczenia szpitalnego pacjentów w Stanach Zjednoczonych wyniosły 39,2 miliardów dolarów [11]. Eksperti przewidują, że do roku 2030 całkowite roczne koszty związane z terapią CHF wzrosną do 70 miliardów dolarów [14]. W raporcie Instytutu Łazarskiego również wykazano, że niewydolność serca jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji w populacji pacjentów powyżej 65. roku życia w Polsce, a koszty leczenia szpitalnego w 2012 roku wyniosły ponad 635 mln złotych [15]. Co więcej, obliczono, że wydatki poniesione z powodu niezdolności do pracy w wyniku CHF w 2010 roku w Polsce wyniosły 151 mln złotych [15]. Dlatego też skuteczne leczenie pacjentów zmierzające do poprawy ich rokowania i zmniejszające liczbę hospitalizacji ma nie tylko znaczenie medyczne, ale również społeczne.

1.3 Metabolizm energetyczny zdrowego serca

W zdrowym sercu zmagazynowana jest energia wystarczająca jedynie na 3 kolejne cykle pracy, a szacunkowa produkcja i zużycie adenozyntrójfosforanu (ATP) wynosi ponad 6 kg dziennie [16]. Do powstawania i utrzymania odpowiednich zasobów energii konieczne jest zatem zapewnienie ciągłej podaży substratów posiadających w składzie węgiel oraz wydajne ich utlenianie [17]. Dlatego też, kardiomiocyty mogą wykorzystywać do produkcji energii związki takie jak: wolne kwasy tłuszczowe, glukozę, mleczany, ketony i aminokwasy [18]. Wykorzystywanie różnych związków do produkcji energii zależy od stężenia poszczególnych substratów, dostępności tlenu, obciążenia mięśnia sercowego oraz stężenia hormonów w ustroju [19-21]. Poza okresami poposiłkowymi, preferowanym substratem są kwasy tłuszczowe, a w procesie β -oksydacji kardiomiocyt uzyskuje ok. 60-90% całkowitego ATP [22]. Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe przenikają do kardiomiocytów z wykorzystaniem transporterów kwasów tłuszczowych. Następnie dochodzi do estryfikacji kwasów tłuszczowych do acylo-CoA. Acylo-CoA zawierające nie więcej niż 10 atomów węgla są w sposób bezpośredni transportowane przez błonę mitochondrium. Długołańcuchowe cząsteczki acylo-CoA zostają połączone z karnityną, co umożliwia ich wniknięcie

do mitochondrium. Następnie acylo-CoA podlegają β -oksydacji, w wyniku czego powstają: acetylo-CoA, dinukleotyd flawinoadeninowy ($FADH_2$) i dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (NADH). Acetylo-CoA jest substratem biorącym udział w cyklu Krebsa, a NADH i $FADH_2$ są wykorzystywane do mitochondrialnego łańcucha oddechowego [22]. Inny substrat energetyczny, glukoza, pochodzi z krwi krążącej lub jest uwalniana z endogennych magazynów, tj. z glikogenu, i wnika do kardiomiocytów głównie za pośrednictwem transportera GLUT 4. W cytoplazmie następuje proces glikolizy, w wyniku którego dochodzi do przekształcenia glukozy w pirogronian. Następnie pirogronian może zostać wykorzystany do produkcji mleczanu lub ulec dekarboksylacji do acetylo-CoA lub też karboksylacji do szczawiooctanu lub jabłczanu. Pirogronian ulega dalszej przemianie za pośrednictwem dehydrogenazy pirogronianowej do acetylo-CoA i jest wykorzystywany w mitochondrialnym cyklu Krebsa [22]. Bardziej nasilony proces utleniania wolnych kwasów tłuszczowych w kardiomiocytach, może powodować hamowanie utleniania glukozy i pirogronianu oraz zmniejsza aktywność dehydrogenazy pirogronianowej [22]. Schemat metabolizmu substratów w prawidłowo funkcjonującym kardiomiocycie przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Metabolizm substratów w zdrowym sercu.

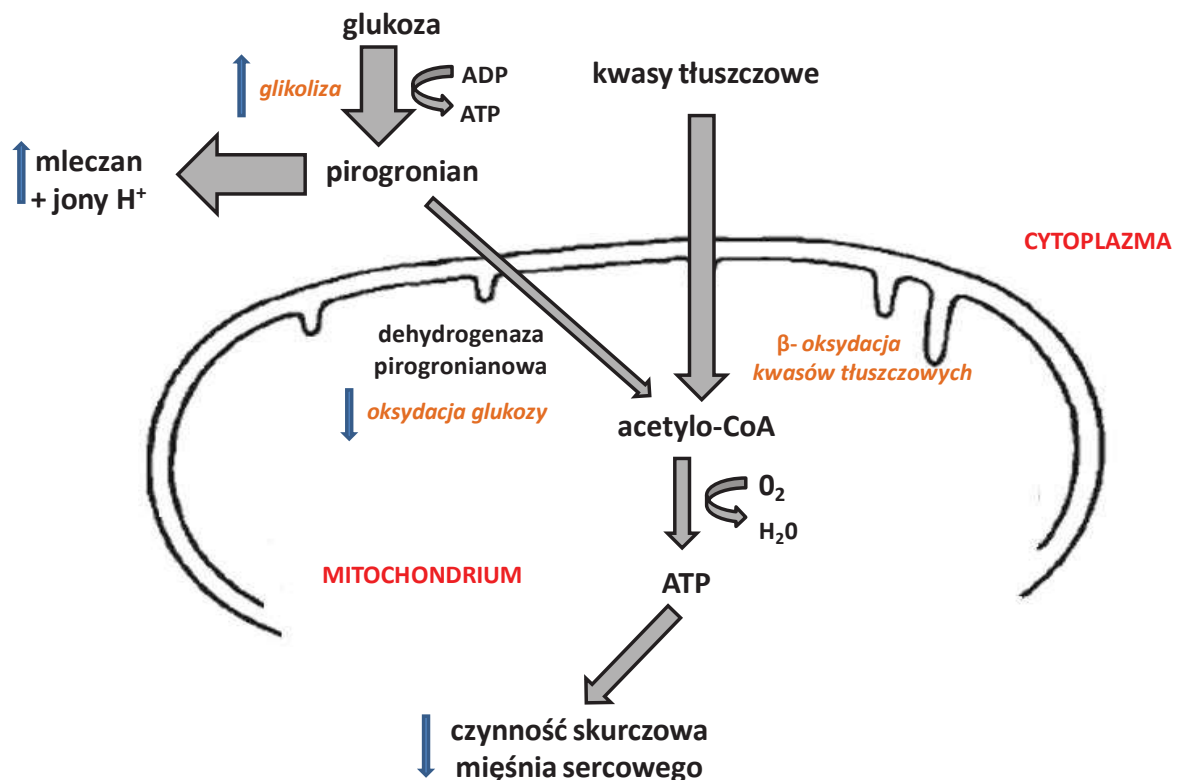
Zaadaptowano i zmodyfikowano na podstawie Lopatin i wsp. [23].

1.4 Patofizjologia niewydolności serca

Procesy patologiczne zachodzące w CHF mają niezwykle złożony charakter i wciąż są nie w pełni poznane. Wyróżnia się mechanizmy wewnątrz- i pozasercowe, które prowadzą do rozwoju i progresji dysfunkcji mięśnia lewej komory. Wśród mechanizmów wewnątrzsercowych należy wymienić: apoptozę kardiomiocytów, zaburzenia struktury i funkcji mitochondriów, zaburzenia wewnątrzkomórkowego przepływu jonów wapnia, wzrost napięcia ścian lewej komory oraz włóknienie i przerost kardiomiocytów [24]. Do mechanizmów pozasercowych zalicza się aktywację układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron [24].

Apoptoza jest silnie regulowanym procesem wymagającym energii, w którym na skutek aktywacji specyficznych kaskad sygnałów, dochodzi do obumierania komórek. Obecnie uważa się, że apoptoza kardiomiocytów stanowi jedno z kluczowych zaburzeń w patogenezie i progresji CHF [25,26]. Ze względu na ograniczoną zdolność komórek mięśnia sercowego do regeneracji, nasilona apoptoza prowadzi do zwiększonej utraty kardiomiocytów i w konsekwencji do pogorszenia funkcji mięśnia sercowego i zaostrzenia objawów CHF. Czynniki powodujące uszkodzenie kardiomiocytów w mechanizmie niedokrwiennym, zapalnym lub toksycznym mogą intensyfikować apoptozę [26]. Ponadto wykazano, że nasilenie apoptozy kardiomiocytów może mieć związek z podwyższonym stężeniem cytotoksycznych cytokin prozapalnych, w tym czynnika martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*) [27] oraz reaktywnych form tlenu [26].

W CHF zaobserwowano również występowanie zaburzeń funkcji kardiomiocytów związanych z nieprawidłowościami w zakresie morfologii i funkcji mitochondriów. Zarówno u ludzi, jak i w modelach zwierzęcych wykazano, że w CHF dochodzi do hiperplazji, zmniejszenia wielkości organelli, nasilonego powstawania wolnych rodników tlenowych i zmniejszenia syntezy ATP [24,28,29]. Obserwacje nieprawidłowości w zakresie funkcji mitochondriów, a także innych zaburzeń metabolicznych w CHF, doprowadziły do sformułowania teorii, iż niewydolne serce jest pozbawione energii wymaganej do efektywnej funkcji, czyli obrazowo ujmując przypomina "silnik bez paliwa" [30]. Na skutek zaburzenia fosforylacji oksydacyjnej, w CHF dochodzi do zmniejszonej generacji ATP, co skutkuje upośledzeniem skurczu kardiomiocytów. Jak wykazano, zmiana ekspresji i aktywności enzymów w obrębie mitochondriów kardiomiocytów skutkuje zaburzeniem preferowanego utleniania mitochondrialnego kwasów tłuszczowych i prowadzi do zwiększonego wychwytu glukozy oraz wzrostu glikolizy [31]. Przesłanie metabolizmu na wykorzystanie glukozy jest początkowo zjawiskiem adaptacyjnie korzystnym w CHF. Zaobserwowano, że produkcja ATP pochodzącego z utleniania kwasów tłuszczowych w mitochondriach powoduje większe o 11-12% zapotrzebowanie na tlen niż z utleniania glukozy [32]. Ponadto, wykazano, że w cytoplazmie kardiomiocytów wzrasta stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, które mogą mieć działanie lipotoksyczne [22]. W ciężkiej CHF utlenianie glukozy w mitochondrium ulega dalszemu zaburzeniu i w konsekwencji dochodzi do zwiększonego powstawania mleczanów i jonu wodorowego (H⁺), co prowadzi do zakwaszenia kardiomiocytów i upośledza ich funkcję [22,33] (rycina 2).



Rycina 2. Metabolizm substratów w niewydolnym sercu.

Zaadaptowano i zmodyfikowano na podstawie Lopatin i wsp. [23].

Oprócz nasilonej apoptozy i nieprawidłowej funkcji mitochondriów, zaobserwowano, że w CHF występują również zaburzenia związane z przepływem jonów wapnia (Ca^{2+}). Jony wapnia pełnią kluczową rolę w procesie sprzężenia pobudzenia i skurczu oraz regulacji funkcji skurczowej i rozkurczowej kardiomiocytów [34]. Wykazano, że w komórkach kardiomiocytów w CHF dochodzi do zmniejszenia aktywności Ca^{2+} ATP-azy zlokalizowanej w błonie siateczki śródplazmatycznej (SERCA2a) oraz zmniejszenia fosforylacji fosfolambanu, co skutkuje zmniejszeniem transportu Ca^{2+} do siateczki śródplazmatycznej i zwiększeniem stężenia Ca^{2+} w cytoplazmie [35-37]. Ponadto w CHF potwierdzono zwiększoną fosforylację kanałów rianodynowych, co skutkuje niekontrolowanym wypływem jonów wapnia przez te kanały i obniżeniem puli magazynowanego Ca^{2+} w obrębie retikulum śródplazmatycznego

[38]. Zjawiska te prowadzą do zmniejszenia siły skurczu i mogą powodować powstawanie groźnych zaburzeń rytmu serca [39].

W patogenezie i progresji CHF istotną rolę ogrywa również patologiczna przebudowa lewej komory (*remodeling*). Wyróżnia się 3 główne postacie *remodelingu*: 1) koncentryczną przebudowę, która wynika z obciążenia ciśnieniowego i prowadzi do wzrostu grubości kardiomiocytów; 2) ekscentryczną przebudowę, gdy obciążenie objętościowe powoduje rozciąganie mięśniówki i 3) zawał mięśnia sercowego, w którym występują zarówno przeciążenia ciśnieniowe, jak i objętościowe w obszarach niedotkniętych niedokrwieniem [40]. Jak wykazano, patologicznej przebudowie mięśnia lewej komory towarzyszą zmiany na poziomie komórkowym, m.in.: przerost kardiomiocytów czy też nadmierne gromadzenie się kolagenu w macierzy zewnątrzkomórkowej. Zmiany te prowadzą do wzrostu sztywności lewej komory i sprzyjają powstawaniu hipoksji [24,41]. Zaburzenia produkcji i degradacji kolagenu powodują powstawanie nieprawidłowości w zakresie usieciowania włókien kolagenowych, które mogą przyczyniać się do wystąpienia dysfunkcji skurczowej poprzez kilka mechanizmów. Utrata uporządkowanej struktury włókien kolagenu może zaburzać przetwarzanie skurczu poszczególnych kardiomiocytów na skurcz serca jako całości, co może skutkować występowaniem różnych, nieskoordynowanych obszarów kurczliwości w ramach mięśnia sercowego [42]. Po drugie, oddziaływania w obrębie składowych endomysium, takich jak laminina i kolagen, a ich właściwymi receptorami mają prawdopodobnie istotny wpływ na homeostazę kardiomiocytów. Na modelu zwierzęcym wykazano, że u myszy pozbawionych łańcucha lamininy alfa4 dochodziło do zaburzeń w obrębie mikrokrążenia i rozwijała się dysfunkcja skurczowa. Obserwacja ta może wskazywać na potencjalny związek pomiędzy zaburzeniami sieciowania macierzy pozakomórkowej a integralnością struktury miokardium [41,43]. Co więcej, nieuporządkowane włóknienie może skutkować przemieszczaniem się kardiomiocytów, prowadząc do zmniejszenia warstw mięśniówki i w konsekwencji do poszerzenia lewej komory [44].

Oprócz mechanizmów wewnątrzsercowych, które mają istotne znaczenie w patogenezie niewydolności serca, niezwykle istotne są również pozasercowe reakcje kompensacyjne. Reakcje te stanowią odpowiedź systemową organizmu na zmniejszenie rzutu serca i mają za zadanie utrzymywać ciśnienie perfuzyjne w krytycznie ważnych narządach. Efekt ten jest wywierany poprzez aktywację neurohumoralną w obrębie układu

współczulnego (SNS), układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz w układzie peptydów natriuretycznych (NPS) [45]. Uważa się, że neuroaktywacja odgrywa ważną rolę w początkowym okresie CHF [46]. Aktywacja układu współczulnego, poprzez zwiększenie wydzielania adrenaliny i noradrenaliny, powoduje wzrost częstości rytmu serca, wzrost siły skurczu mięśnia sercowego oraz obkurczenie naczyń krwionośnych. Dzięki temu dochodzi do wzrostu średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*). Adrenalina i noradrenalina powodują pobudzenie sercowych receptorów beta1 i beta2 oraz alfa1. Wykazano, że przewlekła aktywacja układu współczulnego u pacjentów z CHF wpływa na wystąpienie toksycznych efektów w miokardium, które objawiają się spadkiem LVEF, zaburzeniami rytmu serca i tachykardią [47]. Pobudzenie receptorów beta1 i alfa1 w naczyniach obwodowych prowadzi natomiast do aktywacji układu RAAS, który powoduje dalsze obkurczenie naczyń krwionośnych, retencję sodu i wzmacnia uczucie pragnienia, co jeszcze bardziej podwyższa MAP [48]. W odpowiedzi na spadek MAP i aktywację układu współczulnego w nerkach wydzielana jest renina. Związek ten aktywuje angiotensynogen w wątrobie i w efekcie produkowana jest angiotensyna I. Angiotensyna I jest przekształcana za pośrednictwem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) w angiotensynę II, która ma działanie obkurczające naczynia krwionośne, nasila stan zapalny, przyspiesza procesy włóknienia i zwiększa uwalnianie aldosteronu [45].

Na skutek aktywacji RAAS, oprócz wzrostu produkcji i uwalniania angiotensyny I, dochodzi również do nasilonego wydzielania aldosteronu i wazopresyny, związków o silnym potencjale do obkurczania naczyń krwionośnych. Dla zrównoważenia tych efektów, aktywacji ulega również układ peptydów natriuretycznych obejmujący peptyd przedsionkowy (ANP), mózgowy (BNP) i typu C (CNP) [48]. Peptydy ANP i BNP występują przede wszystkim odpowiednio w: przedsionkach oraz komorach i są uwalniane w odpowiedzi na wzrost napięcia ścian odpowiednich struktur serca, natomiast CNP występuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym [45]. Efektem działania peptydów natriuretycznych jest rozszerzenie naczyń krwionośnych, wzrost wydalania sodu i wody oraz hamowanie wydzielania reniny, aldosteronu i wazopresyny. Oznaczanie stężenia peptydów natriuretycznych ma obecnie znaczenie kliniczne i służy głównie do wykluczania obecności CHF [1].

Jak wykazano, wraz z progresją CHF odpowiedź na peptydy natriuretyczne ulega zmniejszeniu i zaczyna dominować efekt wywierany przez SNS i RAAS. Dochodzi tym samym

do zaburzenia równowagi pomiędzy działaniem obkurczającym i rozszerzającym w obrębie naczyń krwionośnych oraz zaznacza się dominacja pierwszego z wyżej wymienionych efektów, co powoduje wzrost oporu naczyniowego. Ponadto, aktywacja SNS i RAAS oraz związany z tym efekt zwiększenia częstości akcji serca, wzrostu obciążenia wstępnego i następczego i w konsekwencji wzrost naprężenia ścian serca, prowadzi do wzrostu zapotrzebowania energetycznego mięśnia sercowego [45]. Niewydolny i patologicznie zmieniony metabolizm w mitochondriach w obrębie kardiomiocytów nie jest w stanie zapewnić dostatecznej energii. W konsekwencji dochodzi do powstania błędnego koła zaburzeń charakterystycznych dla zaawansowanej CHF, które nieleczone, w krótkim czasie przyczyniają się do zgonu chorego.

1.5 Diagnostyka niewydolności serca

Rozpoznanie CHF w początkowym stadium może być utrudnione, gdyż objawy nie są charakterystyczne, a w procesie różnicowania należy uwzględnić również inne jednostki chorobowe. Diagnostyka CHF jest szczególnym wyzwaniem u osób otyłych, w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobami układu oddechowego [49-51]. Do najbardziej typowych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów należą: duszność przy wysiłku, duszność typu *orthopnoe*, napadowa duszność nocna, obniżona tolerancja wysiłku, męczliwość, zmęczenie oraz obrzęki w okolicy kostek. Do mniej typowych objawów podmiotowych należy szerokie spektrum dolegliwości od skarg na kaszel, uczucie pełności, utratę apetytu po kołatanie serca, splątanie i objawy depresji [1]. Do najbardziej swoistych objawów przedmiotowych zalicza się: zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych, objaw wątrobowo-szyjny, rytm cwałowy oraz przemieszczenie uderzenia koniuszkowego [1]. Mniej swoiste objawy przedmiotowe obejmują: wzrost, a w zaawansowanej postaci spadek masy ciała, szmer sercowy, obrzęki obwodowe, tachykardię, *tachypnoe*, wodobrzusze, powiększenie wątroby, trzeszczenia nad polami płucnymi czy też skąpomocz [1].

Podstawą rozpoznania jest właściwie zebrany wywiad, w którym należy uzyskać informacje dotyczące ewentualnego rozpoznania choroby wieńcowej i/lub nadciśnienia tętniczego, narażenia na substancje kardiotoksyczne lub promieniowanie jonizujące czy też przyjmowania leków moczopędnych. Do innych podstawowych badań przydatnych w diagnostyce CHF należą: oznaczenie stężenia peptydów natriuretycznych,

elektrokardiografia i echokardiografia. Ocena stężenia peptydów natriuretycznych, BNP i N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-pro-BNP) ma znaczenie w ustaleniu wstępnego rozpoznania. W aktualnych rekomendacjach ESC, za górną granicę prawidłowych wartości u pacjentów z nieostрым początkiem choroby przyjęto stężenie BNP i NT-pro-BNP wynoszące odpowiednio: 35 pg/ml i 125 pg/ml [1]. U chorych z ostrym początkiem objawów należy stosować wyższe wartości BNP i NT-pro-BNP wynoszące odpowiednio <100 pg/ml i <300 pg/ml [1]. Obecnie zaleca się korzystanie z oznaczenia stężenia peptydów natriuretycznych w celu wykluczenia CHF.

Elektrokardiografia (EKG) jest jednym z podstawowych badań przydatnych we wstępnej diagnostyce CHF. W zapisie EKG można często uwidocznic m.in. cechy niedokrwienia mięśnia lewej komory, przebyty zawał serca, migotanie przedsionków czy też bloki przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Umożliwia to uzyskanie informacji na temat etiologii CHF i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Rozpoznanie CHF uważa się za mało prawdopodobne u pacjentów z całkowicie prawidłowym zapisem EKG [52]. W zaleceniach ESC rutynowe wykonywanie EKG ma znaczenie w wykluczaniu CHF [1].

Echokardiografia jest obecnie metodą z wyboru w diagnostyce i monitorowaniu leczenia CHF. Metoda ta charakteryzuje się łatwą dostępnością i jest nieinwazyjna. Umożliwia ona ocenę jam serca, analizę czynności skurczowej i rozkurczowej oraz ocenę funkcji zastawek i oszacowanie ciśnienia w krążeniu płucnym [53-55].

Do innych dodatkowych metod diagnostycznych przydatnych w CHF należy m.in. rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*). Umożliwia on precyzyjną i referencyjną ocenę objętości, masy oraz frakcji wyrzutowej mięśnia lewej komory oraz stanowi wartościową alternatywę w obrazowaniu zarówno prawej, jak i lewej komory u pacjentów z niediagnostycznymi obrazami w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym [1]. Metoda ta ma również zastosowanie w ocenie mięśnia sercowego w aspekcie: włóknienia, niedokrwienia, żywotności oraz stanu zapalnego [1]. Mimo oczywistych korzyści wynikających z CMR u pacjentów z CHF, ze względu na niską dostępność, wysoki koszt oraz trudności z uzyskaniem powtarzalnych obrazów u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, metoda ta wciąż ma ograniczone zastosowanie w porównaniu z badaniem echokardiograficznym.

W diagnostyce CHF istotną rolę odgrywa również sercowo-płucny test wysiłkowy (CPET, *cardiopulmonary exercise test*), zwany także badaniem ergospirometrycznym.

Badanie to ma nieinwazyjny charakter i opiera się na ocenie stężenia tlenu i dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu w trakcie wykonywania wysiłku fizycznego. Obecnie CPET jest uznawany za złoty standard w diagnostyce i ocenie czynnościowej pacjentów z HFrEF [56]. Wśród uznanych parametrów o znaczeniu rokowniczym służących do oceny krążenia, jakie można uzyskać w badaniu CPET należy wymienić m.in.: szczytowe zużycie tlenu (VO_2 peak), zużycie tlenu na progu beztlenowym (VO_2 w AT), obecność wentylacji oscylacyjnej, ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym ($PETCO_2$) czy też stosunek wentylacji minutowej do ilości wydalanego dwutlenku węgla (VE/VCO_2 slope) [57,58].

Z uwagi na ograniczoną dostępność CPET, jak i kwestie kosztów związanych z tym badaniem, w praktyce klinicznej stosuje się również często ocenę dystansu w teście sześciominutowego marszu (6MWT, *six minute walk test*). Test jest łatwy do wykonania, tani i pozwala na miarodajną ocenę wydolności pacjenta. W badaniu tym pacjent ma za zadanie pokonać jak najdłuższy dystans maszerując swobodnie, w dogodnym tempie przez 6 minut. Wynikiem testu jest przebyty dystans w metrach, który wskazuje na wydolność fizyczną. Jak wykazano, test ten jest przydatny w ocenie krótkoterminowego rokowania i śmiertelności u pacjentów z CHF, a wartość poniżej 300 metrów wiąże się z niekorzystnym rokowaniem w wyżej wymienionej grupie chorych [59].

1.6 Niefarmakologiczne metody leczenia niewydolności serca

Wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) znajdują zastosowanie u pacjentów z CHF i LVEF $\leq 35\%$ pomimo optymalnej farmakoterapii oraz u pacjentów z migotaniem komór lub częstoskurczem komorowym w wywiadzie [1]. ICD są skuteczne w przypadku wystąpienia bradykardii i w leczeniu zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca. Wszczepienie ICD powoduje redukcję ryzyka zgonu w mechanizmie arytmicznym u pacjentów z HFrEF [60]. Zaleca się implantację urządzenia po minimum 3-miesięcznym okresie obserwacji i stosowania optymalnej farmakoterapii [1].

Terapia resynchronizująca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) jest rekomendowana u pacjentów objawowych, z rytmem zatokowym i z szerokością QRS ≥ 130 ms oraz morfologią bloku lewej odnogi pęczka Hisa i LVEF $\leq 35\%$ pomimo stosowania

optymalnej farmakoterapii w celu redukcji chorobowości i zmniejszenia objawów oraz poprawy rokowania [1]. Dostępne badania wskazują na korzyści z wszczęcia CRT z funkcją defibrylacji (CRT-D) u pacjentów z HFrEF w klasie NYHA II oraz CRT z funkcją stymulacji (CRT-P) u chorych w klasie NYHA III-IV.

U wybranych pacjentów ze schyłkową CHF można rozważyć kwalifikację do implantacji mechanicznego wspomaganie lewej komory (LVAD, *left ventricular assist device*) oraz do przeszczepu serca (Htx, *heart transplantation*). Aktualnie LVAD jest coraz częściej stosowany jako alternatywa dla przeszczepienia serca, zwłaszcza u pacjentów z przeciwwskazaniami do Htx lub jako leczenie pomostowe przed podjęciem decyzji o przeszczepie serca. Niestety ze względu na wysoki koszt, LVAD wciąż nie jest powszechnie dostępny dla pacjentów. Przeszczepienie serca w populacji pacjentów ze schyłkową CHF pozwala na wydłużenie życia, poprawę jakości życia i tolerancji wysiłku oraz umożliwia w wielu przypadkach powrót do aktywności zawodowej [1].

1.7 Farmakoterapia niewydolności serca

Celem nadrzędnym farmakoterapii CHF jest poprawa rokowania pacjentów, a także zmniejszenie liczby hospitalizacji wynikających z zaostrzeń CHF, jak również redukcja nasilenia objawów. Od wielu lat ugruntowaną pozycję w leczeniu pacjentów z HFrEF mają leki oddziałujące na SNS i RAAS: leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny I (ACE-I, *angiotensin converting enzyme inhibitor*)/blokery receptora dla angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*), blokery aldosteronu (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*), a od niedawna również połączenie lekowe inhibitora neprylizyny i blokera receptora dla angiotensyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitors*).

Wykazano, że ACE-I powodują redukcję śmiertelności i chorobowości i powinny być stosowane u wszystkich objawowych pacjentów z HFrEF, u których nie występują przeciwwskazania [1,61]. Do aktualnie zalecanych leków z tej grupy należą: kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril i trandolapril [1]. W przypadku wystąpienia nietolerancji ACE-I można alternatywnie zastosować lek z grupy antagonistów receptora dla angiotensyny. Nie zaleca się obecnie rutynowego stosowania ACE-I z ARB, z wyjątkiem nielicznych,

wybranych pacjentów z objawową HFrEF, otrzymujących lek beta-adrenolityczny i nietolerujących blokera aldosteronu [1].

Do leków o kluczowym znaczeniu w farmakoterapii pacjentów z HFrEF należą leki beta-adrenolityczne. Wykazano, że poprzez hamowanie niekorzystnego wpływu nadmiernej aktywacji SNS, leki te powodują zwolnienie częstości akcji serca, tym samym redukując zużycie tlenu przez mięsień sercowy, oraz poprawiają rokowanie i zmniejszają chorobowość [1]. Do zalecanych preparatów w terapii HFrEF należą: bisoprolol, karwedilol, bursztynian metoprololu oraz nebiwolol [1]. Ze względu na uzupełniający mechanizm działania, beta-adrenolityki powinny być włączane wraz z ACE-I w krótkim czasie po ustaleniu rozpoznania HFrEF [62].

U pacjentów objawowych z HFrEF z LVEF $\leq 35\%$, przyjmujących leki beta-adrenolityczne i ACE-I, należy zastosować dodatkowo lek z grupy MRA: spironolakton lub eplerenon, w celu redukcji śmiertelności i częstości hospitalizacji z powodu zaostrzeń CHF [63]. W sytuacji, gdy u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF i LVEF $\leq 35\%$, otrzymujących lek beta-adrenolityczny, ACE-I i MRA utrzymują się wciąż objawy, należy włączyć dostępne od niedawna połączenie lekowe zawierające antagonistę receptora dla angiotensyny i inhibitora neprylizyny jako alternatywę dla ACE-I. Lek z grupy ARNI w tej populacji pacjentów powoduje redukcję ryzyka hospitalizacji w powodu CHF i ryzyka zgonu [63,64]. Wykazano, że inhibitory neprylizyny hamują degradację peptydów natriuretycznych i tym samym powodują nasilenie diurezy i wydalania sodu, hamują proces patologicznej przebudowy mięśnia lewej komory oraz hamują wydzielanie reniny i aldosteronu [64,65].

Ponadto u pacjentów objawowych z HFrEF z LVEF $\leq 35\%$, u których zastosowano leki beta-adrenolityczne i ACE-I, i u których występuje rytm zatokowy i częstość akcji serca wynosi ≥ 70 /min należy rozważyć włączenie iwabradyny. Lek ten powoduje hamowanie kanałów I_f w węźle zatokowym i w ten sposób zwalnia częstość akcji serca. Wykazano, że u wyżej wymienionych pacjentów, u których wystąpiła hospitalizacja z powodu CHF w ciągu ostatnich 12 miesięcy, dodanie iwabradyny skutkowało mniejszą częstością występowania punktu końcowego składającego się ze śmiertelności i hospitalizacji z powodu CHF [66].

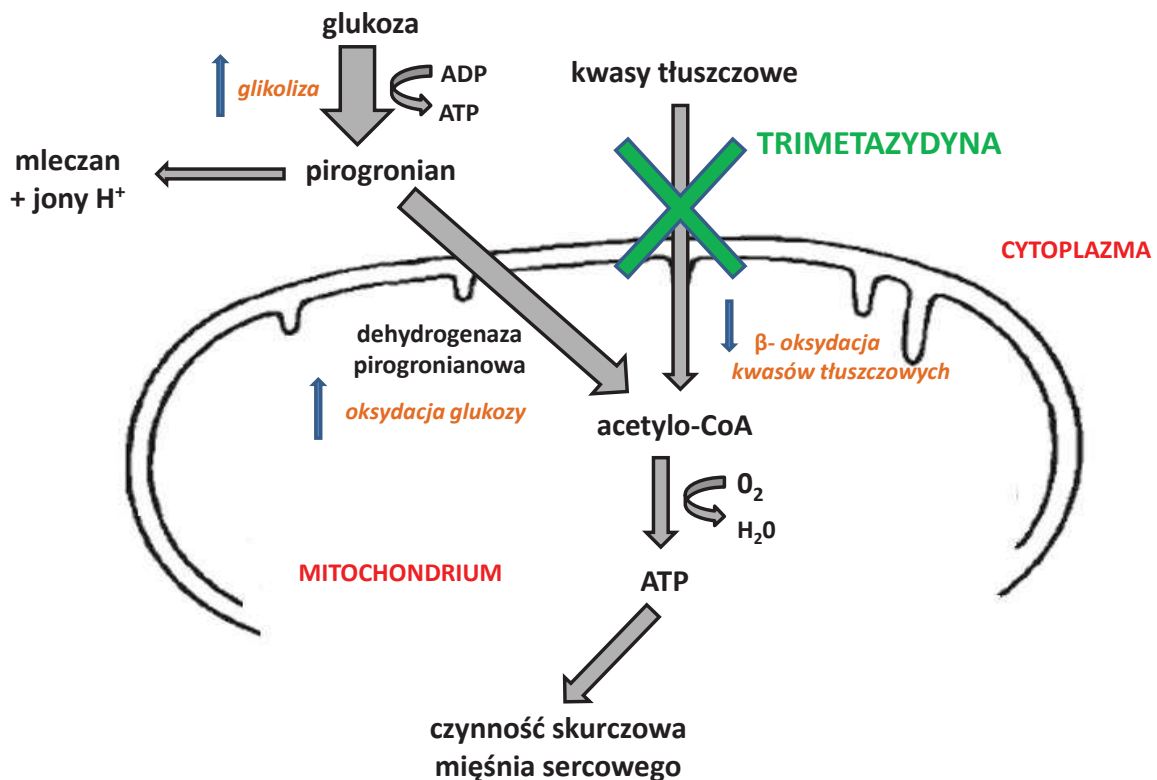
Poza lekami mającymi wpływ na redukcję śmiertelności, w terapii pacjentów z HFrEF istotną rolę odgrywają leki moczopędne. Ich wpływ na rokowanie i chorobowość nie został nigdy poddany prospektywnej ocenie w odpowiednio przeprowadzonych badaniach

randomizowanych. Niewątpliwie diuretyki redukują zastój i wydają się poprawiać wydolność przy wysiłku [67]. Do najczęściej stosowanych leków z tej grupy należą diuretyki pętłowe: furosemid i torasemid.

Zastosowanie powyższych leków pozwoliło na znaczną poprawę rokowania i zmniejszenie nasilenia objawów. Z uwagi na wysokie wskaźniki śmiertelności i wzrastającą zapadalność na CHF, wciąż trwają poszukiwania leków, które mogłyby umożliwić uzyskanie dodatkowych korzyści w zakresie zmniejszenia chorobowości i poprawy rokowania. Jedną z możliwości terapeutycznych, będącą wciąż przedmiotem badań, jest modulacja metabolizmu kardiomiocytów. Jednym z najlepiej przebadanych leków w tej grupie jest trimetazydyna (TMZ).

1.8 Mechanizm działania trimetazydyny

Trimetazydyna, pochodna piperazyny jest lekiem o nie do końca poznanym mechanizmie działania. Lek ten prawdopodobnie oddziałuje poprzez selektywne hamowanie długołańcuchowej tiolazy 3-ketoacylo koenzymu A w mitochondrium. Enzym ten jest ostatnim w procesie β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Jak wykazano, TMZ powoduje także zwiększenie aktywności dehydrogenazy pirogronianowej, enzymu pozwalającemu na zachowanie równowagi pomiędzy procesem utleniania glukozy a glikolizą [68] (rycina 3).



Rycina 3. Mechanizm działania trimetazydyny.

Zadaptowano i zmodyfikowano na podstawie Lopatin i wsp. [23].

Ponadto, TMZ w nie do końca poznanym mechanizmie, redukuje kwasicę i zmniejsza przeładowanie komórek jonami wapnia [69]. Stosowanie TMZ pozwala ograniczyć również niekorzystny wpływ wolnych rodników tlenowych w kardiomiocytach [69]. Od dawna TMZ jest zarejestrowana do stosowania w terapii II rzutu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [70]. Ponadto, w aktualnych wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca pojawiła się możliwość zastosowania TMZ u pacjentów z HFrEF i objawami dławicy piersiowej, pomimo stosowania leku beta-adrenolitycznego [1]. Jak podkreślono w wytycznych, lek ten jest bezpieczny w CHF oraz może przynosić dodatkowe korzyści w tej grupie pacjentów.

Trimetazydyna jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów, jednakże w publikacji francuskiej z 2011 roku wyrażono poważne wątpliwości związane

z bezpieczeństwem stosowania tej terapii. W doniesieniu tym podniesiono kwestię istotnie częściej występującego zespołu parkinsonowskiego i innych zaburzeń motorycznych, takich jak drżenie, sztywność mięśniowa i zespół niespokojnych nóg u pacjentów otrzymujących TMZ [71]. Obserwacje te spowodowały, że Europejska Agencja ds. Leków (*European Medicines Agency*) wydała opinię na temat bezpieczeństwa TMZ [71]. W dokumencie tym zaznaczono, że należy stosować TMZ jedynie u chorych ze stabilną chorobą wieńcową jako terapię II-rzutu. Dlatego też, nie zaleca się obecnie stosowania TMZ u chorych z zaburzeniami neurologicznymi, jak również u pacjentów ze stwierdzoną ciężką dysfunkcją nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). U chorych z klirensem kreatyniny wynoszącym 30-60 ml/min konieczna jest redukcja dawki TMZ w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu do 35 mg raz dziennie. Jednak do najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów stosujących TMZ należą: dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej, biegunka, niestrawność, nudności i wymioty, astenia, zawroty i bóle głowy, wysypka, świąd i zmiany skórne. W praktyce, TMZ jest zwykle dobrze tolerowana, a działania niepożądane są stosunkowo rzadko obserwowane.

1.9 Uzasadnienie podjęcia badania

W ostatnich latach opublikowano wyniki wielu badań naukowych, w tym pięciu metaanaliz, sugerujących występowanie potencjalnie korzystnego wpływu stosowania TMZ w zakresie zmniejszenia chorobowości i śmiertelności w populacji stabilnych chorych z HFrEF [72-76]. Zaobserwowano również, że dodanie TMZ do standardowej farmakoterapii może powodować skrócenie odstępu QTc czy też czasu trwania załamka p w EKG [77,78], wzrost LVEF oraz prowadzi do zmniejszenia objętości i wymiaru końcowo-rozkurczowego i końcowo-skurczowego lewej komory serca [79-81]. W innym doniesieniu, na podstawie spektroskopii rezonansu magnetycznego odnotowano, że dodatkowe stosowanie TMZ u pacjentów z CHF wiązało się ze wzrostem stosunku fosfokreatyny do ATP w kardiomiocytach - związków o kluczowym znaczeniu dla funkcjonowania i przemian metabolicznych w komórkach [82]. Ponadto wiele obserwacji wskazywało, że TMZ może zmniejszać nasilenie objawów ocenianych w skali NYHA oraz wydłuża czas trwania wysiłku fizycznego w CHF [80,81]. Wreszcie, pojedyncze doniesienia sugerowały możliwą poprawę

parametrów ergospirometrycznych oraz wydłużenie dystansu w teście sześćminutowego marszu [79,83].

Niestety prace te w większości opierały się na danych pochodzących z analiz retrospektywnych. Znaczna część badań z randomizacją charakteryzowała się niską liczebnością, co również mogło stanowić ograniczenie w interpretacji ich wyników. Ponadto, w dostępnym piśmiennictwie ukazało się jak dotąd tylko jedno doniesienie, w którym poddano ocenie wpływ TMZ na wydolność fizyczną ocenianą za pomocą badania ergospirometrycznego oraz funkcję lewej komory w echokardiografii u pacjentów z HFrEF o etiologii niewieńcowej [84].

Pomimo przeważających w literaturze doniesień o możliwym korzystnym działaniu TMZ w populacji chorych z HFrEF, stosowanie tego leku u wyżej wymienionych pacjentów wciąż budzi kontrowersje. Niektórzy autorzy nie wykazali korzyści wynikających z dodatkowego zastosowania TMZ [84]. Brakuje danych pochodzących z badań, które w sposób kompleksowy pozwoliłyby na prospektywną ocenę wpływu TMZ na wydolność fizyczną oraz funkcję skurczową i strukturę lewej komory u pacjentów z HFrEF. Podjęcie niniejszej tematyki badania miało na celu próbę określenia znaczenia TMZ w terapii stabilnych pacjentów z HFrEF, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu badanego leku na parametry wydolności fizycznej oceniane w sposób zobiektywizowany, funkcję skurczową oraz strukturę lewej komory serca, śmiertelność sercowo-naczyniową, częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz jakość życia związaną z obecnością choroby układu sercowo-naczyniowego.

2. Cele pracy

2.1 Cel główny

1) Celem niniejszego badania była próba kompleksowej oceny wpływu stosowania trimetazydyny na wydolność fizyczną u stabilnych pacjentów z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.

2.2 Cele dodatkowe

1) Ocena wpływu stosowania trimetazydyny na wymiary i funkcję skurczową lewej komory w ocenie echokardiograficznej u pacjentów z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.

2) Ocena wpływu stosowania trimetazydyny na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów u stabilnych chorych z ciężką, przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w okresie 8 miesięcy obserwacji.

3) Ocena wpływu stosowania trimetazydyny na jakość życia u stabilnych chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w okresie 8 miesięcy obserwacji.

3. Materiał i metody

3.1 Grupa badana

Do randomizowanego, prospektywnego, otwartego badania naprzemiennego (badanie typu *cross-over*) włączono 45 pacjentów z przewlekłą HFrEF, którzy byli hospitalizowani w I Katedrze i Klinice Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2012-2016. Grupa badana obejmowała 43 mężczyzn i 2 kobiety w wieku 28-76 lat. Protokół badania został zaakceptowany przez Niezależną Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych działającą przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/346/2012).

3.2 Kryteria włączenia

Do badania włączono osoby spełniające poniższe kryteria:

- CHF o etiologii wieńcowopochodnej lub kardiomiopatia rozstrzeniowa rozpoznana co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania
- LVEF $\leq 35\%$
- klasa NYHA: II-III
- co najmniej 1 udokumentowane zaostrzenie CHF wymagające hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy
- stabilny przebieg choroby, zdefiniowany jako stan, w którym nie dochodzi do nasilenia objawów CHF, przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania
- właściwa farmakoterapia CHF, tj. lek betaadrenolityczny, ACE-I/ARB i ewentualnie MRA, gdzie jako optymalną farmakoterapię przyjęto przyjmowanie przez pacjenta powyższych leków, z co najmniej jednym z nich stosowanym w maksymalnej, zalecanej dawce
- osoby będące w stanie wyrazić świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu
- wiek powyżej 18 lat

3.3 Kryteria wyłączenia

Nie kwalifikowano pacjentów do udziału w badaniu, jeżeli występowało jakiegokolwiek z poniższych kryteriów:

- istotna wada zastawkowa lub wada wrodzona będąca przyczyną niewydolności serca
- istotne zawężanie drogi odpływu lewej komory
- zaburzenia neurologiczne, w tym choroba Parkinsona, inne choroby układu pozapiramidowego
- ciężka dysfunkcja nerek z eGFR<30 ml/min
- rozpoznany zespół otępienny
- zespół kruchości (definiowany jako występowanie co najmniej 3 z 5 niżej wymienionych elementów: osłabienie, spowolnienie chodu, niska aktywność fizyczna, deklarowany niski poziom energii lub wyczerpanie, niezamierzona utrata masy ciała)
- brak współpracy
- ciąża
- czynny alkoholizm
- brak optymalnej farmakoterapii CHF
- choroba nowotworowa w stadium zaawansowanym oraz w trakcie leczenia onkologicznego
- niepełnosprawność fizyczna uniemożliwiająca przeprowadzenie oceny wydolności fizycznej

3.4 Randomizacja i interwencje

W trakcie pierwszej wizyty, po uzyskaniu świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu, pacjentów losowo przydzielono do jednej z dwóch grup. Randomizację przeprowadzono dla kolejno przyjmowanych pacjentów w celu ustalenia grupy, która miała przyjmować TMZ w pierwszym okresie po włączeniu do badania. Randomizację wykonano przy użyciu internetowego programu komputerowego *Research Randomizer*

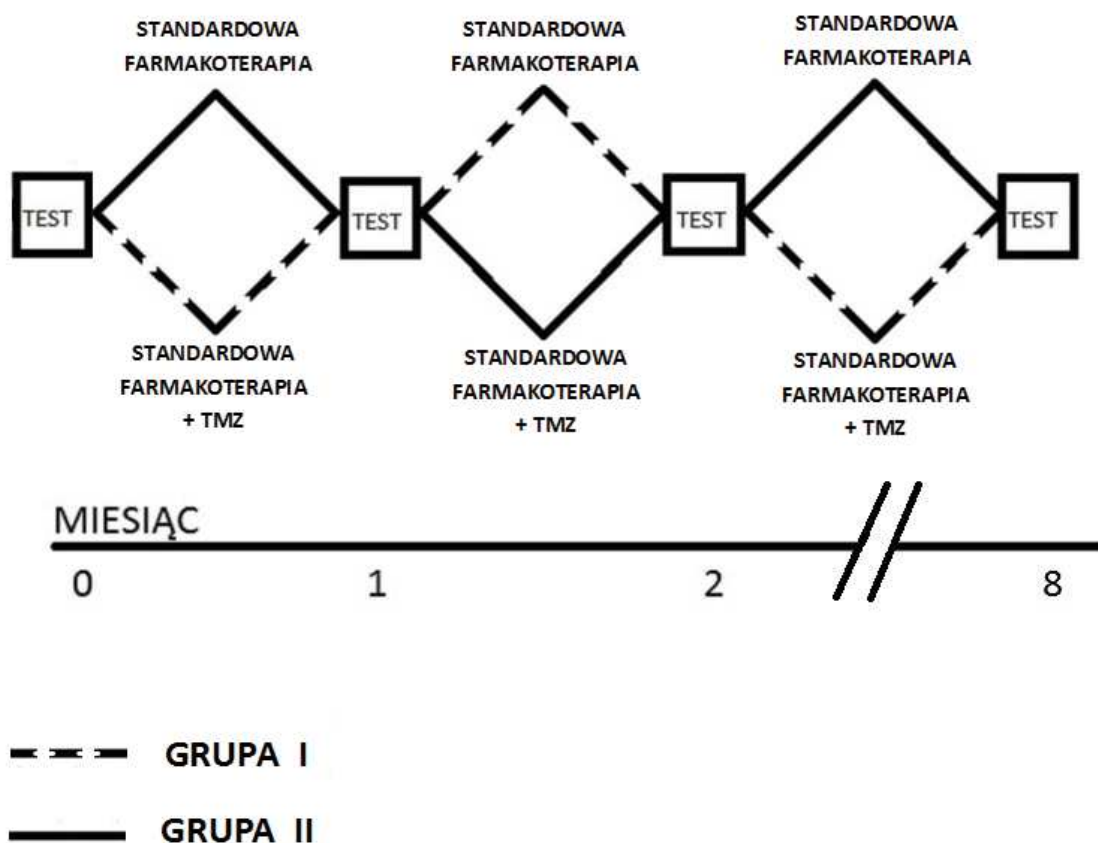
(<https://www.randomizer.org/>). Interwencja badawcza obejmowała dwa okresy o długości 30 dni i jeden okres 6-miesięczny:

Grupa I – otrzymująca standardową farmakoterapię CHF i dodatkowo trimetazydynę przez większą część badania: pacjenci w tej grupie otrzymywali optymalną farmakoterapię i dodatkowo TMZ w dawce 2x35mg przez okres pierwszego miesiąca, następnie pozostawali na samej optymalnej farmakoterapii bez TMZ przez kolejny 1 miesiąc i mieli lek ponownie dołączony w dawce 2x35mg na okres 6 miesięcy.

Grupa II – pozostająca na standardowej farmakoterapii CHF i nieotrzymująca trimetazydyny przez większą część badania: w tej grupie pacjenci otrzymywali optymalną farmakoterapię bez TMZ przez pierwszy miesiąc, następnie otrzymywali dodatkowo TMZ w dawce 2x35mg przez kolejny 1 miesiąc i ponownie mieli odstawiony lek na 6 miesięcy.

W przypadku stwierdzenia u danego pacjenta obniżonej wartości eGFR: 30-60 ml/min stosowano trimetazydynę w zredukowanej dawce 1x35mg zgodnie z zaleceniami producenta. Schemat badania przedstawiono na rycinie 4.

Wyjściowo i po każdym etapie interwencji u pacjentów zebrano wywiad, na podstawie którego uzyskiwano informacje dotyczące występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w analizowanym okresie (zaostrenie CHF zdefiniowano jako konieczność przyjmowania zwiększonych dawek leków diuretycznych, hospitalizacja z powodu nasilenia objawów CHF lub adekwatna interwencja ICD), wykonano badanie fizykalne, EKG, badanie echokardiograficzne, 6MWT, badanie ergospirometryczne oraz pobrano próbki krwi do oznaczeń BNP i CRP.



Rycina 4. Schemat badania.

3.5 Wywiad lekarski i badanie fizykalne

Wyjściowo i po każdym okresie badania przeprowadzono wywiad lekarski ze szczególnym uwzględnieniem informacji dotyczących rozpoznanych chorób układu sercowo-naczyniowego, etiologii CHF, incydentów zaostrzeń CHF oraz farmakoterapii. U każdego chorego w trakcie pierwszej wizyty przeanalizowano kryteria włączenia i wyłączenia. W trakcie każdej wizyty przeprowadzono ocenę nasilenia duszności w skali NYHA. Ponadto wyznaczono wyjściowe ryzyko pacjenta związane z CHF za pomocą kalkulatora ryzyka *Seattle Heart Failure Model* (<https://depts.washington.edu/shfm/>). Wyjściowo i po każdym okresie badania przeprowadzono badanie fizykalne. U wszystkich chorych dokonywano pomiaru wzrostu i masy ciała w celu wyznaczenia wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). Każdorazowo wykonywano 3 pomiary ciśnienia tętniczego i tętna

na prawym ramieniu w odstępie 1 min. Każdy pomiar dokonywany był aparatem automatycznym w pozycji siedzącej, po 5-minutowym odpoczynku. W okresie 30 min przed pomiarem ciśnienia, pacjenci nie palili tytoniu, nie pili kawy i mocnej herbaty oraz nie wykonywali ćwiczeń fizycznych. Dane z 3 pomiarów ciśnienia tętniczego i tętna były uśredniane. Dane uzyskane w badaniach podmiotowym i przedmiotowym poddano archiwizacji w programie Microsoft Excel.

3.6 Elektrokardiografia

U każdego pacjenta wyjściowo i po każdym etapie badania wykonywano rejestrację 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu w spoczynku, celem uzyskania informacji na temat rytmu serca oraz ewentualnych zaburzeń rytmu i przewodzenia.

3.7 Badanie echokardiograficzne

U każdego pacjenta wyjściowo i po każdym etapie badania wykonywano badanie echokardiograficzne przy użyciu aparatu Vivid 6, GE Healthcare, USA. Badania przeprowadzał ten sam doświadczony lekarz echokardiografista, który nie miał informacji na temat aktualnie stosowanej farmakoterapii u danego pacjenta ani nie był zaangażowany w postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u pacjentów zakwalifikowanych do badania. Każdorazowo w trakcie pomiaru dokonywano oceny wymiarów jam serca oraz określano frakcję wyrzutową lewej komory stosując metodę Simpsona, która polega na obrysowaniu granic wsierdzia w projekcjach koniuszkowych: czterojamowej i dwujamowej w trakcie skurczu i rozkurczu lewej komory oraz automatyczne pomiary LVEF za pomocą funkcji autoEF. Ponadto dokonywano oceny nasilenia wad zastawkowych oraz wykluczano obecność skrzeplin w jamach serca. Każdorazowo przeprowadzano także pośrednią analizę cech nadciśnienia płucnego i określano funkcję prawej komory serca. Analizy przeprowadzono stosując oprogramowanie EchoPAC.

3.8 Badanie ergospirometryczne

U każdego pacjenta wyjściowo i po każdej interwencji wykonywano badanie ergospirometryczne przy zastosowaniu aparatu Medisoft Ergocard, Belgia. Przed każdym badaniem przeprowadzano kalibrację przepływową i objętościową urządzenia zgodnie z zaleceniami producenta, stosując gazy referencyjne i pompę dostarczoną przez producenta. U pacjentów przed CPET wykonywano sprawdzenie ICD/CRT-D w celu wykrycia ewentualnych komorowych zaburzeń rytmu serca oraz każdorazowo określano tzw. próg defibrylacji. Testy wykonywano na ergometrze rowerowym stosując protokół typu ramp o początkowym obciążeniu 20W i przyroście obciążenia 10W/min. Badania były nadzorowane przez doświadczonego w prowadzeniu testów wysiłkowych specjalistę kardiologii, który nie miał informacji na temat aktualnie stosowanej farmakoterapii u danego pacjenta ani nie był zaangażowany w postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u pacjentów zakwalifikowanych do badania. Chorzy byli instruowani o konieczności przyjęcia codziennych leków w dniu testu, w tym leku beta-adrenolitycznego, oraz o powstrzymaniu się od palenia tytoniu i picia kawy lub mocnej herbaty w dniu testu. Ponadto w dniu testu chorzy nie wykonywali wysiłku fizycznego i przyjmowali lekki posiłek 2-3 godziny przed testem.

Przed każdym badaniem pacjenci byli instruowani o konieczności powstrzymywania się od mówienia w trakcie trwania testu oraz o sygnalizowaniu personelowi sytuacji alarmowych bądź też chęci zakończenia badania za pomocą ustalonych wcześniej gestów.

Przyjęto następujące kryteria zakończenia badania:

- 1) uzyskanie limitu tętna
- 2) wystąpienie elektrokardiograficznych cech niedokrwienia lub istotnych nadkomorowych lub komorowych zaburzeń rytmu serca
- 3) spadek skurczowego ciśnienia tętniczego o ≥ 20 mmHg w stosunku do wartości wyjściowych
- 4) wzrost częstości akcji serca do wartości zbliżającej się do poziomu detekcji arytmii przez ICD
- 5) życzenie pacjenta

W trakcie testu określano szczytowe zużycie tlenu (VO_2 peak). Parametr ten obliczano poprzez uśrednienie wartości VO_2 z ostatnich 30 sekund wysiłku. Wentylacyjny próg beztlenowy (VAT, *ventilatory anaerobic treshold*) oceniano za pomocą metody *v-slope*, która polega na określeniu wartości VO_2 , przy której następuje zmiana prostoliniowej zależności VO_2 i VCO_2 na nieproporcjonalnie wysoki przyrost produkowanego CO_2 w odniesieniu do pochłaniania tlenu. Ponadto do wyznaczenia VAT stosowano także metodę ekwiwalentów wentylacyjnych, która polega na określeniu momentu, w którym wartość ekwiwalentu wentylacyjnego dla tlenu (VE/VO_2) zaczyna wzrastać, a wartość ekwiwalentu wentylacyjnego dla dwutlenku węgla (VE/VCO_2) jest stabilna. Kolejnymi parametrami ocenianymi w trakcie ergospirometrii był stosunek wentylacji minutowej do ilości wydalanego dwutlenku węgla (VE/VCO_2 slope) oraz współczynnik pochłaniania tlenu na progu beztlenowym (VO_2 w AT).

Po zakończeniu badania CPET chorzy kontynuowali jazdę na cykloergometrze bez obciążenia przez okres 1-3 min, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji wazo-wagalnych. Następnie przez okres 3-5 min chorych poddawano obserwacji i monitorowaniu elektrokardiograficznemu. Na zakończenie testu pacjenci podawali nasilenie duszności oraz stopień obciążenia wysiłkiem fizycznym na podstawie zmodyfikowanej, 10-stopniowej skali Borg'a.

3.9 Test sześciominutowego marszu

Test sześciominutowego marszu wykonywano na równej powierzchni w obecności doświadczonego rehabilitanta, który nie miał informacji na temat aktualnie stosowanej farmakoterapii u danego pacjenta ani nie był zaangażowany w postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u pacjentów zakwalifikowanych do badania. Każdy pacjent był poddawany 6MWT w inny dzień niż wykonywana była ergospirometria. Pacjentów instruowano, żeby pokonali najdalszy możliwy dystans w ciągu zakładanego czasu pomiaru w dogodnym dla siebie tempie. Na początku i na końcu badania wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego i tętna w pozycji siedzącej i stojącej. W przypadku wystąpienia zmęczenia lub duszności, chorzy mieli możliwość odpoczynku w trakcie testu. Po upływie 6 minut dokonywano obliczenia całkowitego uzyskanego dystansu. Przyjęto następujące kryteria interpretacji

wyniku testu: dystans <300 metrów – wynik niezadowalający, dystans 300-600 metrów – wynik akceptowalny, dystans >600 metrów – wynik zadowalający.

3.10 Badania biochemiczne

W trakcie pierwszej wizyty i po każdym etapie badawczym pacjentom pobierano krew na czczo w celu oznaczenia morfologii krwi, BNP, kreatyniny, eGFR, lipidogramu, elektrolitów oraz kwasu moczowego. Analizy były przeprowadzone w Centralnym Laboratorium Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

3.11 Ocena jakości życia związanej z występowaniem choroby serca

Ponadto, 29 pacjentów wyraziło zgodę na wypełnienie kwestionariusza MacNew, który umożliwia ocenę jakości życia związanej z chorobą serca. W dniu wizyty pacjentów proszono o wypełnienie kwestionariusza MacNew. Kwestionariusz ten składa się z 27 pytań. Dzięki zastosowaniu tego testu uzyskano wartość globalną testu (MacNew *global*), jak również wartości dla jego składowych: jakości życia związanej ze stanem fizycznym (MacNew *physical*) - 13 elementów, jakości życia związanej ze stanem emocjonalnym (MacNew *emotional*) - 14 elementów oraz jakości życia związanej ze stanem socjalnym (MacNew *social*) - 13 elementów. Poszczególne pytania zawierały 7 możliwych odpowiedzi ocenianych w skali od 1 do 7 punktów. Chorzy wypełniali kwestionariusz samodzielnie i mieli wystarczającą ilość czasu do spokojnego wypełnienia wszystkich pytań. W analizie końcowej nie brano pod uwagę pytań, na które pacjent nie udzielił odpowiedzi.

3.11 Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały wykonane z zastosowaniem oprogramowania statystycznego STATA wersja 13.1, StataCorp, Texas, USA, oraz arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel.

W przypadku zmiennych ilościowych obliczono średnią arytmetyczną, odchylenia standardowe, medianę. Zmienne typu jakościowego zostały opisane za pomocą liczebności

oraz wartości procentowych. W celu ustalenia, czy dana zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym stosowano test W Shapiro-Wilka. Test Levena posłużył natomiast do weryfikacji hipotezy o równych wariancjach. Do oceny istotności różnic pomiędzy dwoma grupami wykorzystano test t-Studenta lub w sytuacji, gdy niemożliwe było zastosowanie powyższego testu - test U Manna-Whitneya. W przypadku zmiennych jakościowych stosowano testy niezależności Chi-kwadrat. Do oceny zależności, siły oraz kierunku między zmiennymi przeprowadzono obliczenie współczynników korelacji Pearsona i/lub Spearmana.

W celu oceny wpływu stosowania TMZ w badanej populacji, zastosowano analizę z wykorzystaniem mieszanych modeli z efektami losowymi (funkcja "mixed" w pakiecie STATA). Metoda ta pozwala na uwzględnienie specyfiki protokołu grup naprzemiennych i ocenę zmienności parametrów w czasie oraz umożliwia przeprowadzenie porównań międzygrupowych. Ponadto, przed przystąpieniem do właściwej analizy wykluczono wpływ efektów: leczenia (*treatment effect*), przeniesienia (*carry over effect*), okresowości (*period effect*) i sekwencji (*sequence effect*) na uzyskane wyniki w obrębie badanej populacji (ANOVA/funkcja pccross w programie STATA). Efekty te nie są uwzględniane w analizie z wykorzystaniem mieszanych modeli z efektami losowymi.

Wyniki analiz przedstawiono jako zmiany wartości danego parametru w poszczególnych punktach czasowych w obrębie dwóch grup. Wartości liczbowe przeprowadzonych analiz oraz wartości średnie z poszczególnych punktów czasowych przedstawiono w aneksie w tabelach dodatkowych.

W pracy wykorzystano także metody analizy przeżycia - wykresy funkcji wg Kaplana-Meiera oraz test log-rank do przeprowadzenia porównań międzygrupowych. Wpływ TMZ na przeżycie i ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, adekwatna interwencja ICD, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) oceniono przy użyciu modelu hazardu z dyskretnym czasem (*discreet-time hazard model*). Model ten także pozwolił na uwzględnienie specyfiki protokołu badania.

Za istotne statystycznie przyjmowano wartości $p < 0,05$.

4. Wyniki

4.1 Podstawowa charakterystyka pacjentów

Do badania włączono 45 osób. Średnia wieku całej badanej grupy wynosiła: $58,2 \pm 10,6$ lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni ($n=43$; 95,6%). Chorych losowo przydzielono do jednej z dwóch grup. W tabelach nr 2 i 3 przedstawiono podstawową charakterystykę pacjentów w obrębie grup.

	Grupa I (n=22)	Grupa II (n=23)	P
wiek (lata)	$59 \pm 9,6$	$57,3 \pm 11,6$	NS
mężczyźni, n (%)	22 (48,9%)	21 (46,7%)	NS
kobiety, n (%)	0	2 (4%)	NS
długość trwania CHF (lata)	$3,5 \pm 3,13$	$3,17 \pm 1,72$	NS
miejsce zamieszkania:			
miasto, n (%)	16 (35,6%)	17 (37,8%)	NS
poza miastem, n (%)	6 (13,3%)	6 (13,3%)	NS
etiologia NS:			
wieńcowa, n (%)	15 (33,3%)	15 (33,3%)	NS
niewieńcowa, n (%)	7 (15,6%)	8 (17,8%)	NS
choroby towarzyszące:			
cukrzyca, n (%)	3 (6,7%)	8 (17,8%)	NS
nadciśnienie tętnicze, n (%)	11 (24,4%)	12 (26,7%)	NS
przewlekła choroba nerek, n (%)	8 (18,2%)	6 (13,6%)	NS
POChP, n (%)	3 (6,8%)	2 (4,6%)	NS
CRT, n (%)	7 (15,9%)	3 (6,8%)	NS

NYHA (średnie±SD)	2,3±0,5	2,4±0,5	NS
NYHA II, n (%)	16 (35,6%)	13 (28,9%)	NS
NYHA III, n (%)	6 (13,3%)	10 (22,2%)	NS
BMI (kg/m ²)	27,5±5,1	28,8±3,7	NS
badania laboratoryjne:			
BNP (pg/ml)	694,2±746,8	575±502,5	NS
Hgb (g/l)	13,9±1,5	14,5±1,5	NS
RDW	15,1±1,7	15,3±2,1	NS
sód (mmol/l)	138,5±2,4	137,3±3,2	NS
CRP (mg/l)	2,9±1,9	3,2±2,5	NS
kreatynina (mg/dl)	1,3±0,3	1,1±0,2	P<0,05
mocznik (mg/dl)	24,8±11,2	20,1±6,3	NS
eGFR (ml/kg/1,73m ²)	63,6±18,7	72,3±16,5	NS
rytm zatokowy, n (%)	10 (24,4%)	16 (39%)	NS
LVEF (%)	23,6±5,9	22,5±6,7	NS
VO ₂ peak (ml/kg/min)	11,7±3,7	12,3±3,9	NS
VO ₂ (AT) (ml/kg/min)	8,8±2,6	9,2±1,9	NS
VE/VCO ₂ slope	46,7±12,9	40,5±10,9	NS
6MWT (m)	392,7±108,4	377,7±91,3	NS
Seattle Heart Failure Model:			
ryzyko zgonu w ciągu 1 roku (%)	6,4±5,7	6,1±4,9	NS
ryzyko zgonu w ciągu 2 lat (%)	12,2±10,3	11,7±9,3	NS
ryzyko zgonu w ciągu 5 lat (%)	28,9±20,3	27,9±19,6	NS
przewidywana średnia długość życia (lata)	11,6±6,5	11,8±6,6	NS

Tabela 2. Charakterystyka grupy I i grupy II.

Zmienne przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe oraz wartości procentowe.

Lek	Grupa I (n=22)	Grupa II (n=23)	P
Beta-bloker:	22 (100%)	23 (100%)	NS
Bisoprolol	11 (50%)	7 (30,4%)	NS
Bursztynian metoprololu	3 (13,6%)	3 (13,4%)	NS
Karwedilol	8 (36,4%)	13 (56,5%)	NS
MRA:	19 (86,4%)	23 (100%)	NS
Spironolakton	6 (27,3%)	9 (39,1%)	NS
Eplerenon	13 (59,1%)	14 (60,9%)	NS
ACE-I:	20 (90,9%)	20 (86,9%)	NS
Enarenal	1 (4,6%)	3 (13,04%)	NS
Ramipryl	15 (68,2%)	15 (65,2%)	NS
Perindopryl	3 (13,6%)	2 (8,7%)	NS
Trandolapryl	1 (4,6%)	0	NS
ARB	2 (9,1%)	3 (13,04%)	NS

Tabela 3. Farmakoterapia w grupie I i w grupie II.
Zmienne przedstawiono jako wartości procentowe.

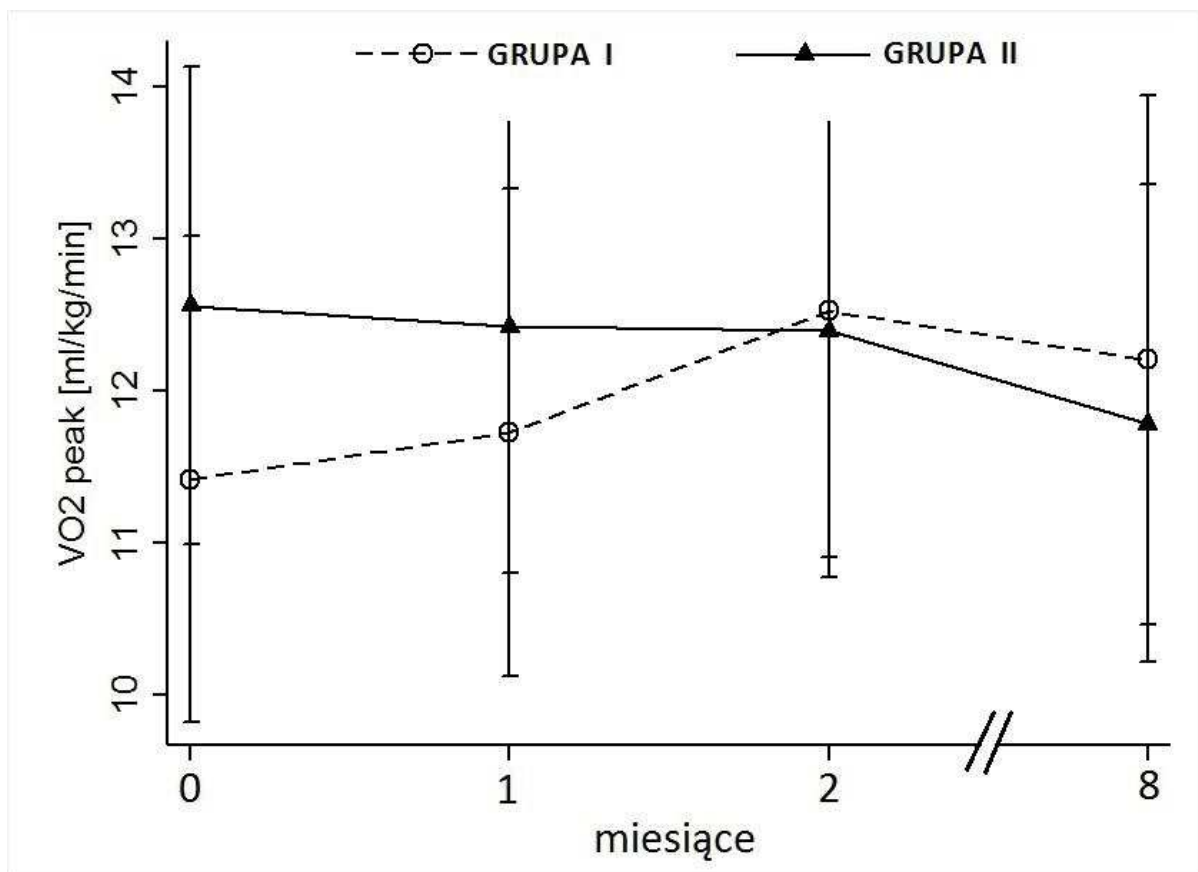
4.2 Okres follow-up

Wizyty nr 2, 3 i 4 ukończyło odpowiednio: 43 (95,3%), 39 (86,7%) i 33 (73,3%) pacjentów. W trakcie badania 5 pacjentów odmówiło dalszego udziału bez podania przyczyny. U jednego pacjenta nie przeprowadzono ostatniej wizyty ze względu na rozpoznanego tętniaka naczyń mózgowych i kwalifikację chorego do pilnego leczenia operacyjnego, natomiast 3 pacjentów miało zaostrzenie objawów CHF uniemożliwiające przeprowadzenie badań czynnościowych w trakcie 4 wizyty. W trakcie trwania badania u 3 pacjentów nastąpił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, a u 19 chorych wystąpiły łącznie 22 zdarzenia sercowo-naczyniowe (hospitalizacja z przyczyn CV, adekwatna interwencja ICD). U jednego pacjenta przyjmującego TMZ doszło do wystąpienia dolegliwości

żołądkowo-jelitowych, które najprawdopodobniej wynikały z działania niepożądanego badanego preparatu. U tego pacjenta zaprzestano podawania TMZ i zgłoszono raport dotyczący zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowaniem leku. Pozostali chorzy dobrze tolerowali przyjmowanie TMZ. Ze względu na upośledzoną funkcję nerek, u 3 pacjentów stosowano TMZ w zredukowanej dawce 1x35mg.

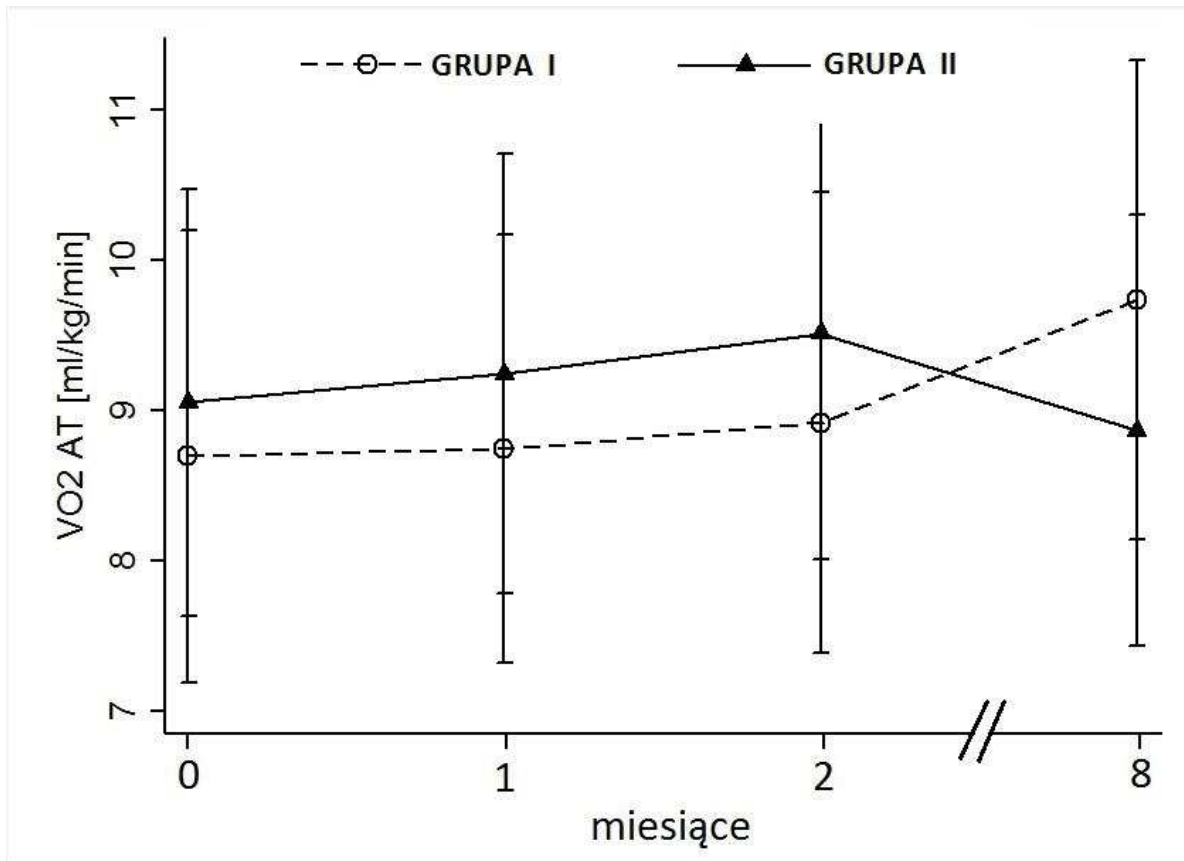
4.3 Analiza parametrów wydolności fizycznej

W analizie pozwalającej na ocenę wpływu przyjmowania TMZ na VO_2 peak nie wykazano istotnych różnic pomiędzy okresami przyjmowania a okresami nieprzyjmowania leku (rycina 5). W każdym punkcie czasowym w trakcie badania nie wykazano istotnego wpływu stosowania TMZ na wartości VO_2 peak w obrębie obydwu grup.



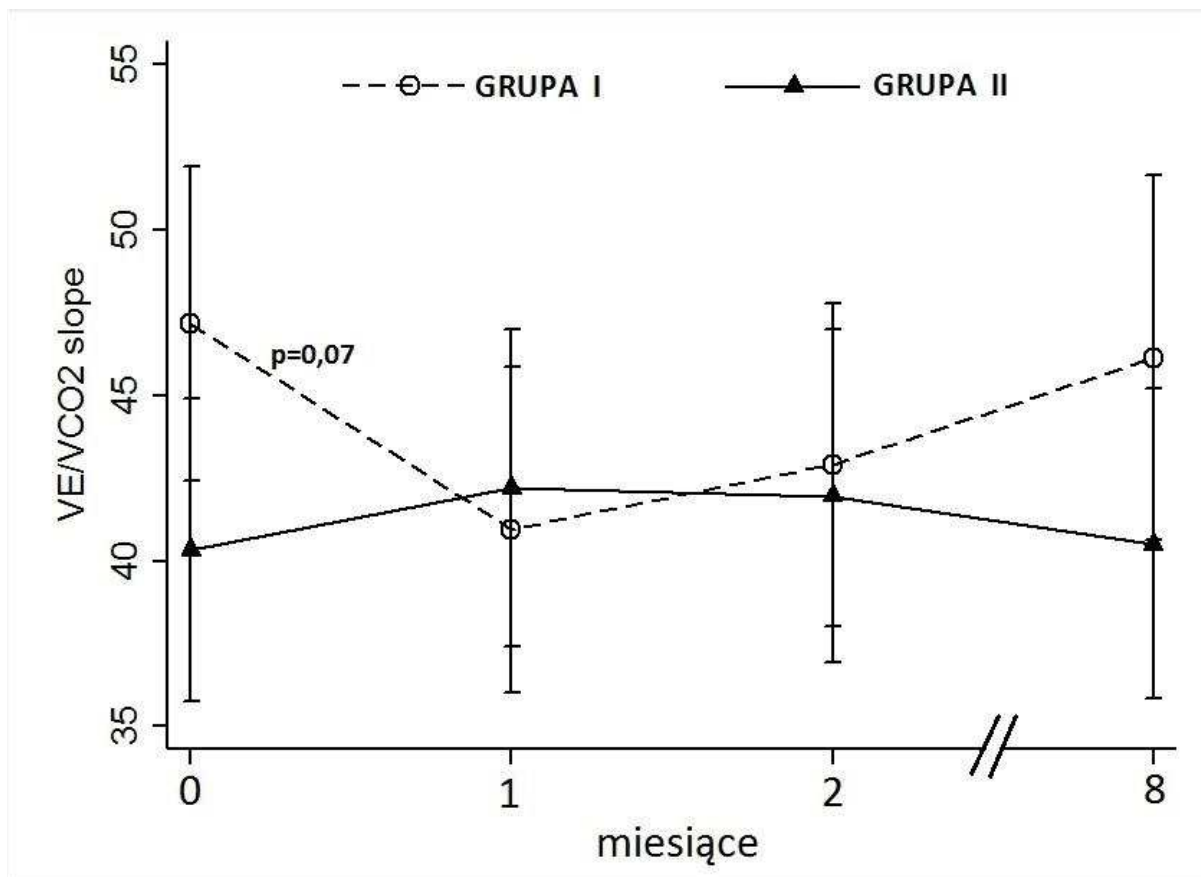
Rycina 5. Wartości VO_2 peak w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesięcy trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Ponadto, w każdym ocenianym punkcie czasowym badania nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania TMZ na wartość VO₂ w AT w obrębie grupy I i grupy II (rycina 6).



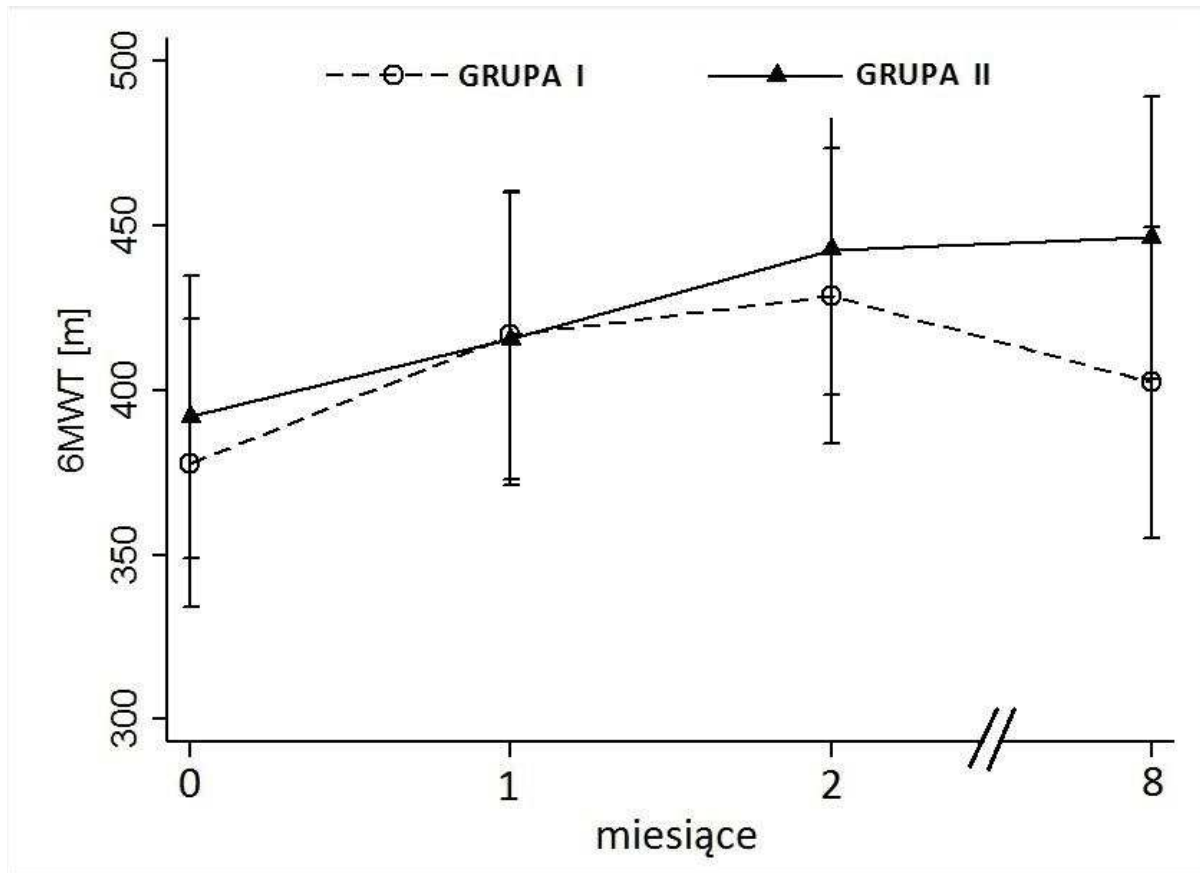
Rycina 6. Wartości VO₂ (AT) w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

W przypadku VE/VCO₂ slope wykazano tendencję do obniżania się wartości tego parametru u pacjentów przyjmujących TMZ pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu (średnio o -6,2; p=0,07) (rycina 7). Nie wykazano istotnych różnic w obrębie grup w zakresie VE/VCO₂ slope w innych punktach czasowych trwania badania.



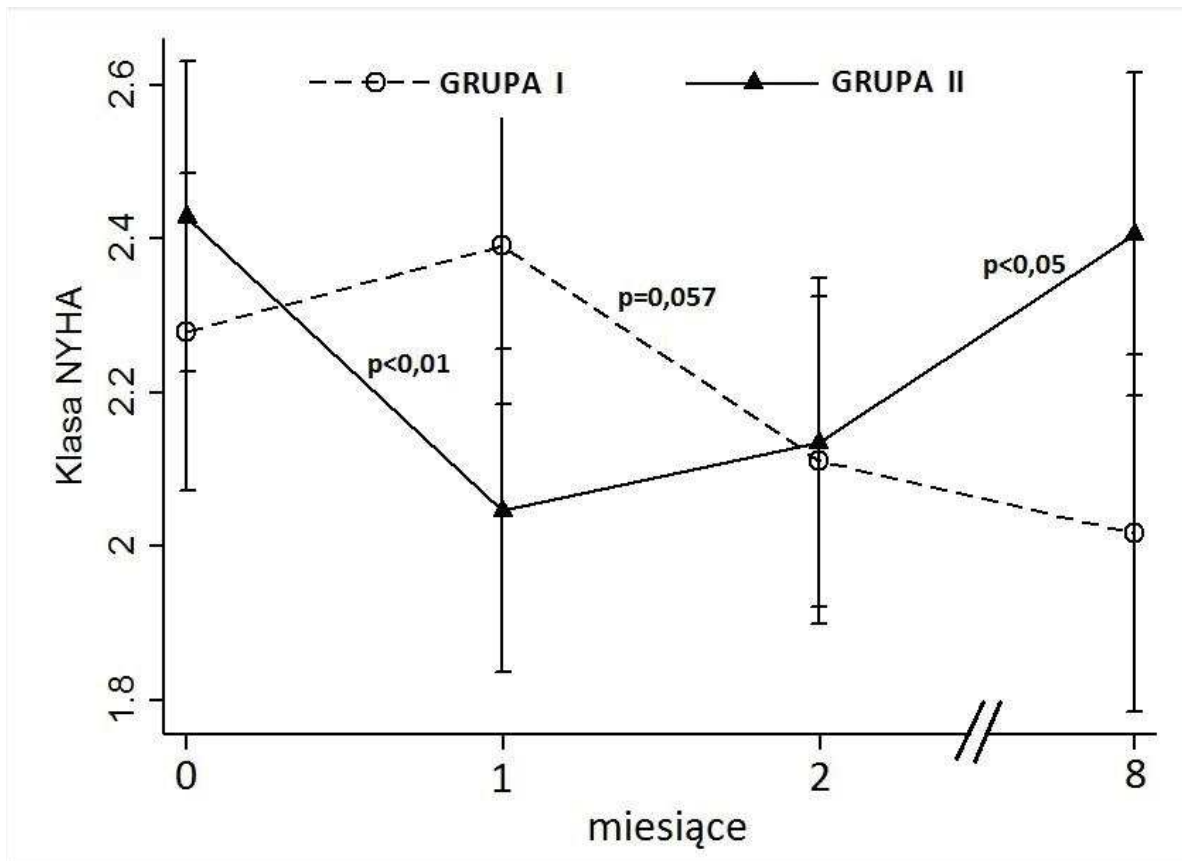
Rycina 7. Wartości VE/VCO₂ slope w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania TMZ na uzyskany dystans w 6MWT w poszczególnych punktach czasowych badania u pacjentów z grupy I i grupy II (rycina 8).



Rycina 8. Wartości dystansu w teście 6-minutowego marszu w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

W przypadku subiektywnej oceny nasilenia objawów CHF w skali NYHA, wykazano istotne obniżenie się tego parametru u pacjentów z grupy nieprzyjmującej TMZ pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu (średnio o -0,4; $p < 0,01$) (rycina 9). Natomiast, zaobserwowano istotny wzrost nasilenia objawów CHF w skali NYHA u pacjentów nieprzyjmujących TMZ w okresie pomiędzy drugim a ósmym miesiącem (średnio o 0,3; $p < 0,05$). W grupie I wykazano tendencję do redukcji nasilenia objawów w skali NYHA w okresie pomiędzy pierwszym a drugim miesiącem badania, czyli w okresie kiedy pacjenci nie przyjmowali TMZ (średnio o -0,3; $p = 0,057$). Nie zaobserwowano istotnych różnic w obrębie grup w zakresie stopnia nasilenia objawów duszności ocenianego w skali NYHA w pozostałych punktach czasowych badania.

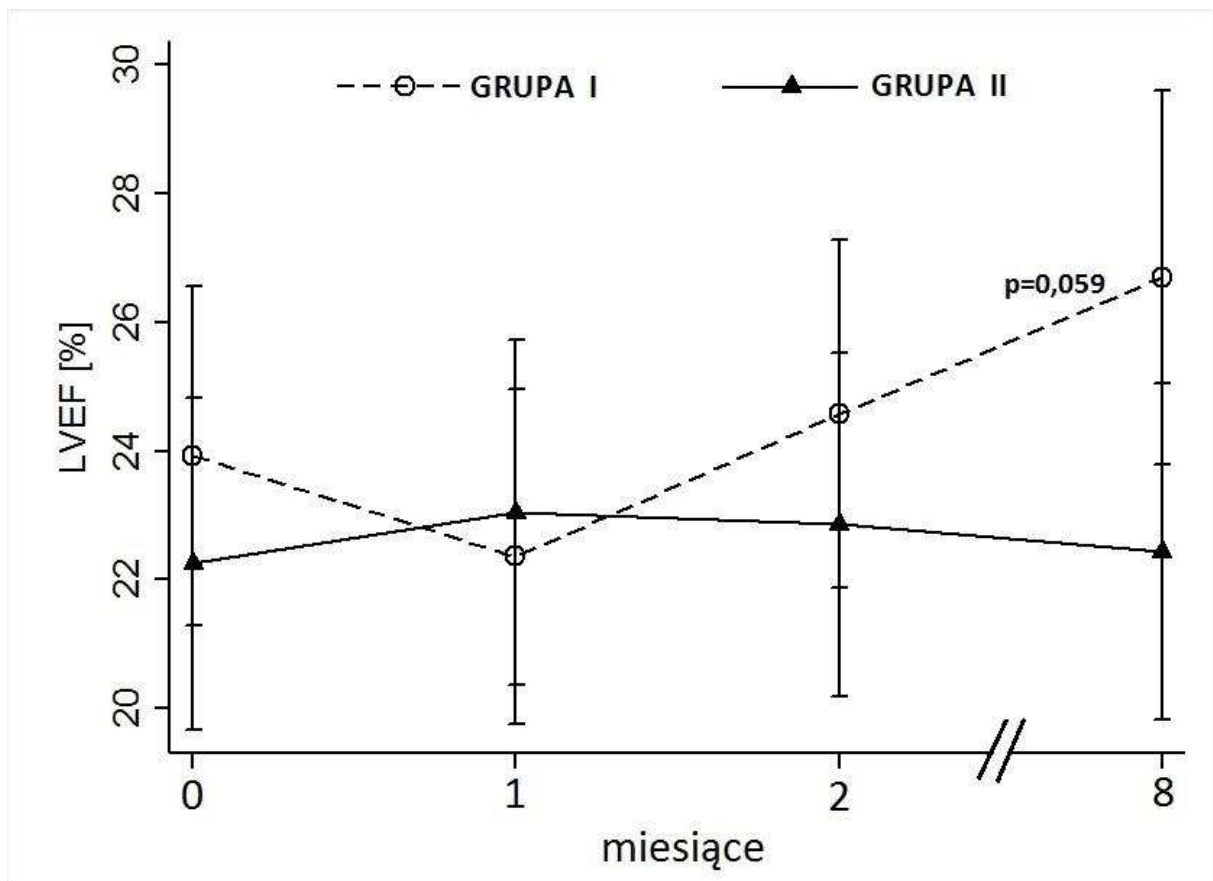


Rycina 9. Nasilenie objawów CHF ocenianych w klasie NYHA w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

W podsumowaniu, należy podkreślić, że wykazano tendencję do obniżania się wartości VE/VCO₂ slope u pacjentów przyjmujących TMZ w okresie pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu (grupa I). Zaobserwowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych w skali NYHA u pacjentów nieprzyjmujących TMZ pomiędzy pomiarem wyjściowym a pierwszym miesiącem oraz istotny wzrost stopnia nasilenia objawów ocenianych w skali NYHA w okresie pomiędzy drugim a ósmym miesiącem obserwacji, w którym stosowano wyłącznie standardową farmakoterapię CHF (grupa II). W grupie I wykazano tendencję do obniżania się stopnia nasilenia objawów ocenianych w skali NYHA pomiędzy pierwszym a drugim miesiącem badania, w którym nie stosowano TMZ. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie zmian w zakresie VO₂ peak, VO₂ w AT i 6MWT.

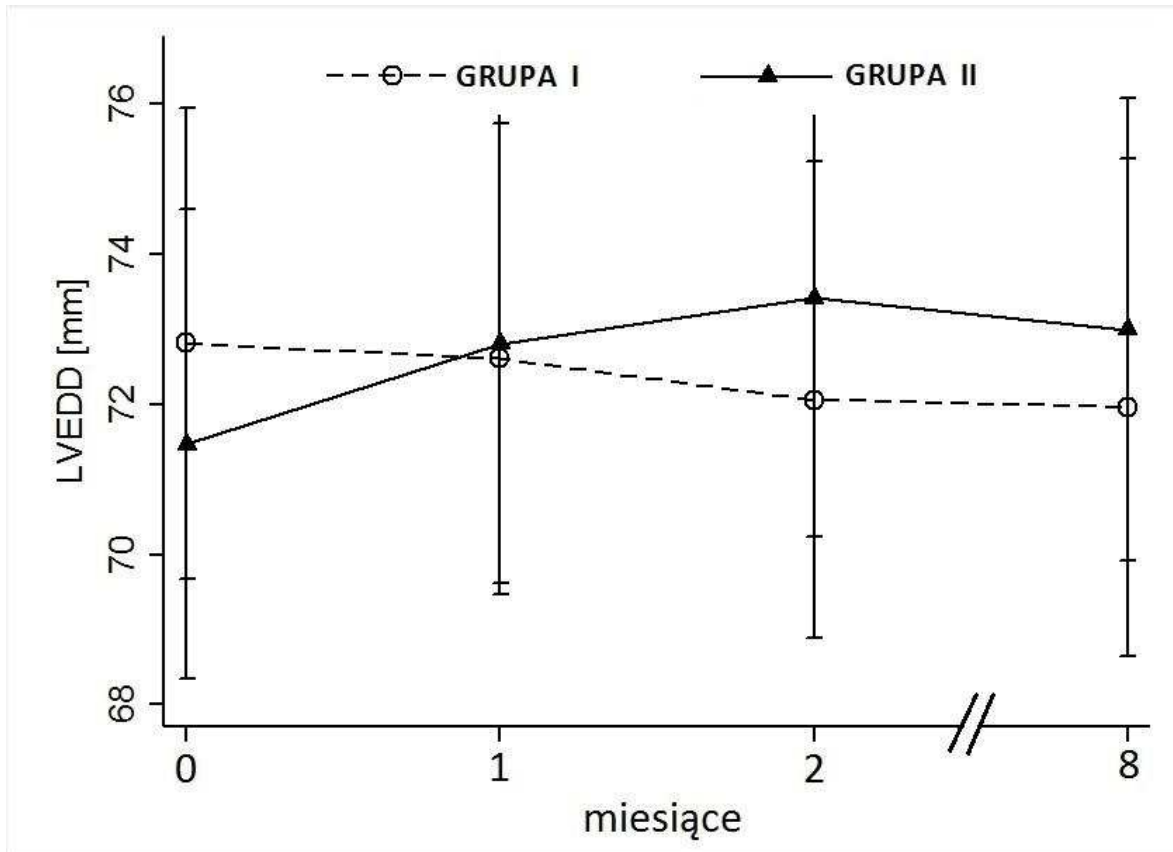
4.4 Analiza parametrów echokardiograficznych

Zaobserwowano, że w każdym punkcie czasowym pacjenci, którzy przyjmowali dodatkowo TMZ mieli średnio o 1,7% wyższą LVEF w porównaniu z osobami, które otrzymywały standardową farmakoterapię ($p < 0,05$). Ponadto zaobserwowano tendencję do wzrostu LVEF w grupie przyjmującej TMZ w okresie pomiędzy drugim a ósmym miesiącem (wzrost LVEF średnio o 2,12%; $p = 0,059$). Nie zaobserwowano istotnego wpływu TMZ na wartość LVEF w pozostałych punktach czasowych badania w obrębie grup (rycina 10).



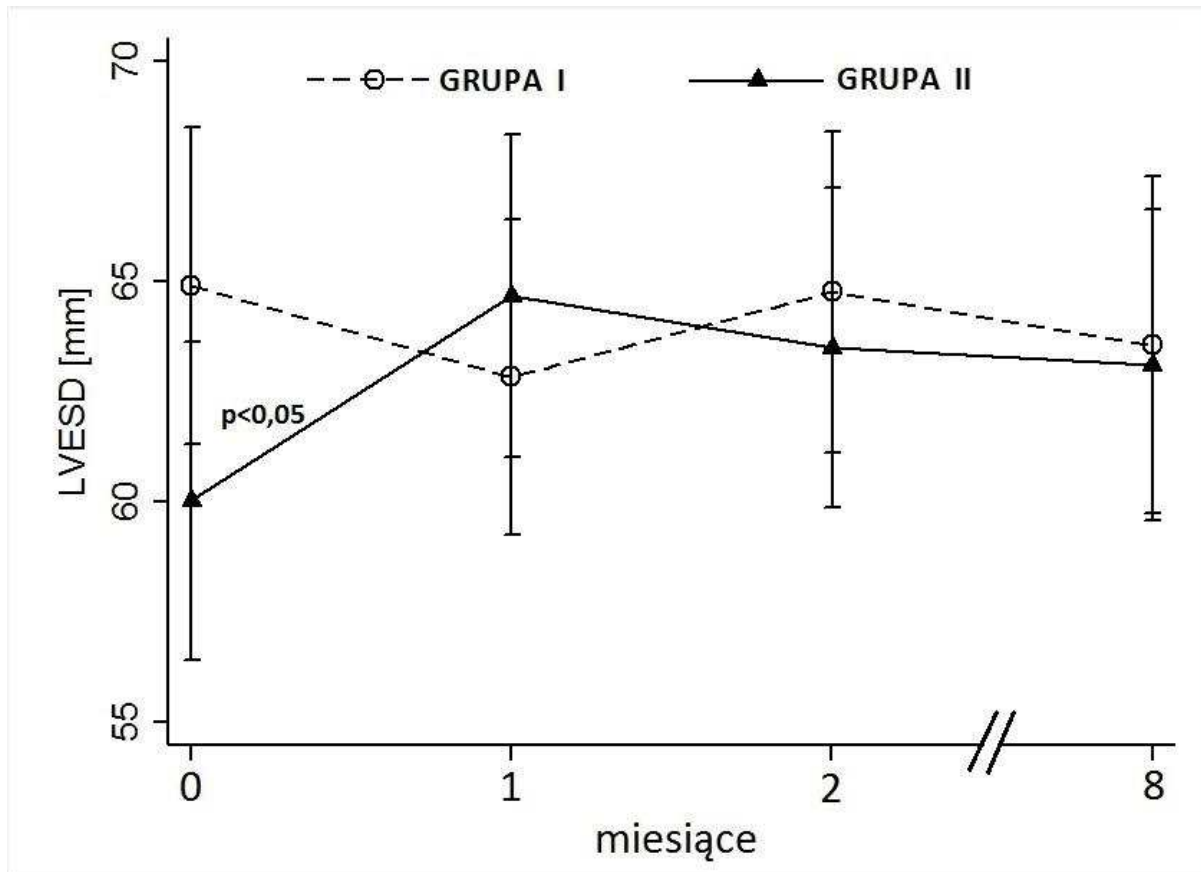
Rycina 10. Wartości LVEF w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

W badaniu nie wykazano istotnego wpływu stosowania TMZ na wartość LVEDD w każdym z punktów czasowych w obrębie badanych grup (rycina 11).



Rycina 11. Wartości LVEDD w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

W grupie nieotrzymującej TMZ w okresie pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu zaobserwowano istotny wzrost wartości LVESD (średnio o 4,7 mm; $p < 0,05$). Podobnego efektu nie zaobserwowano w grupie otrzymującej TMZ w tym okresie. Nie wykazano istotnych zmian w zakresie LVESD w pozostałych punktach czasowych (rycina 12).

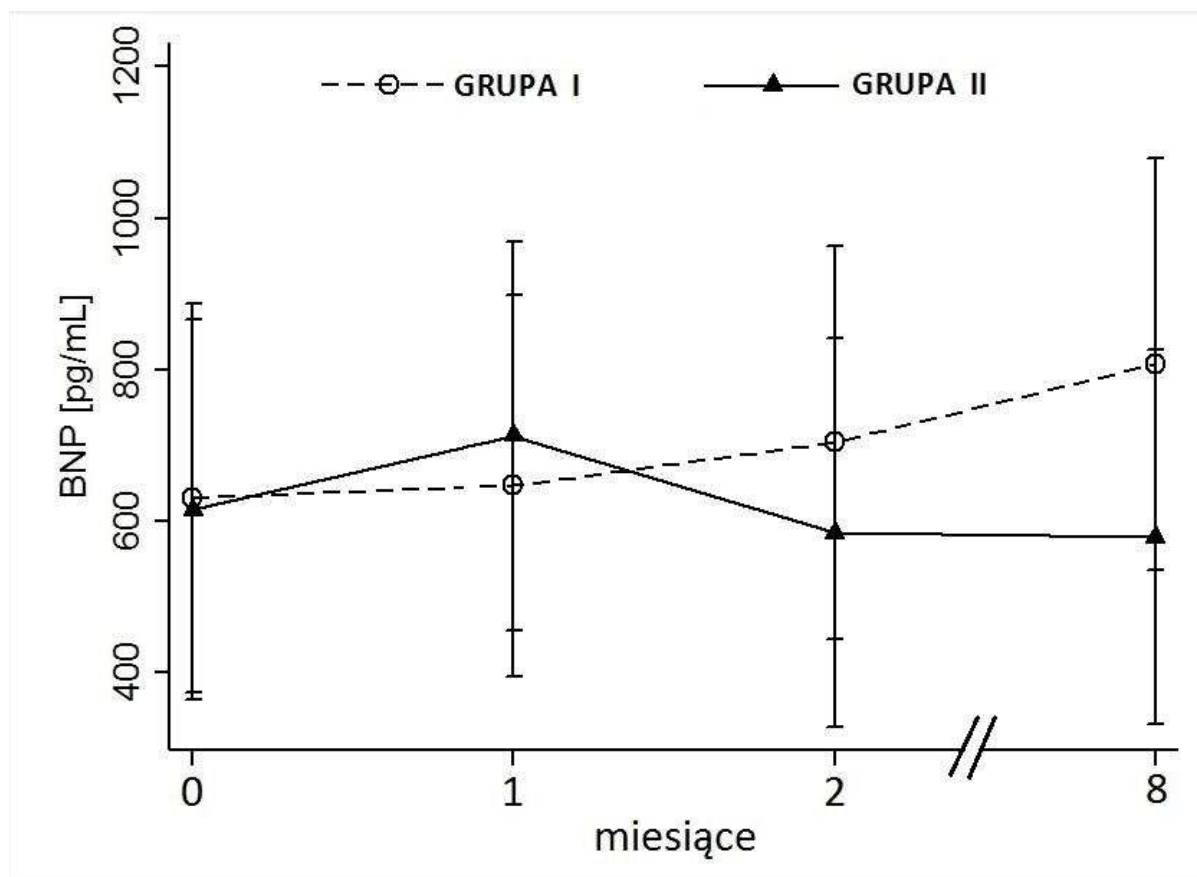


Rycina 12. Wartości LVESD w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Podsumowując, w grupie pacjentów nieotrzymujących TMZ w okresie pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu wykazano istotny wzrost LVESD. Ponadto, zaobserwowano tendencję do wzrostu LVEF po 6 miesiącach stosowania TMZ. Nie wykazano, natomiast istotnych zmian w zakresie LVEDD w poszczególnych punktach czasowych.

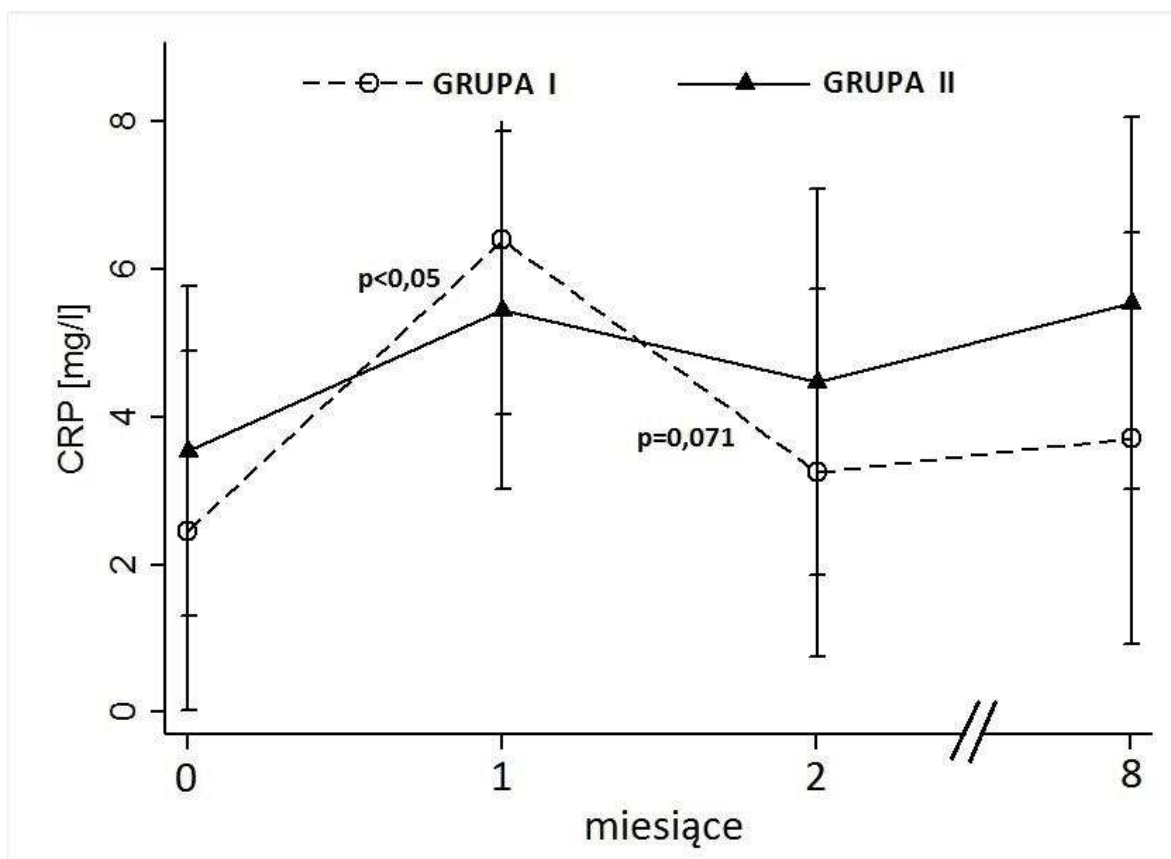
4.5 Analiza parametrów biochemicznych

W każdym punkcie czasowym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia BNP pomiędzy okresami dodatkowego przyjmowania TMZ a okresami kiedy chorzy pozostawali wyłącznie na standardowej farmakoterapii (rycina 13).



Rycina 13. Wartości BNP w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Ponadto, wykazano istotny wzrost CRP u pacjentów z grupy przyjmującej TMZ pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu (średnio o 3,9mg/l; $p<0,05$) oraz tendencję do redukcji wartości CRP w okresie nieprzyjmowania TMZ pomiędzy pierwszym a drugim miesiącem (średnio o -3,15 mg/l; $p<0,05$). Nie wykazano istotnych różnic w zakresie stężenia CRP w innych punktach czasowych w trakcie trwania badania (rycina 14).



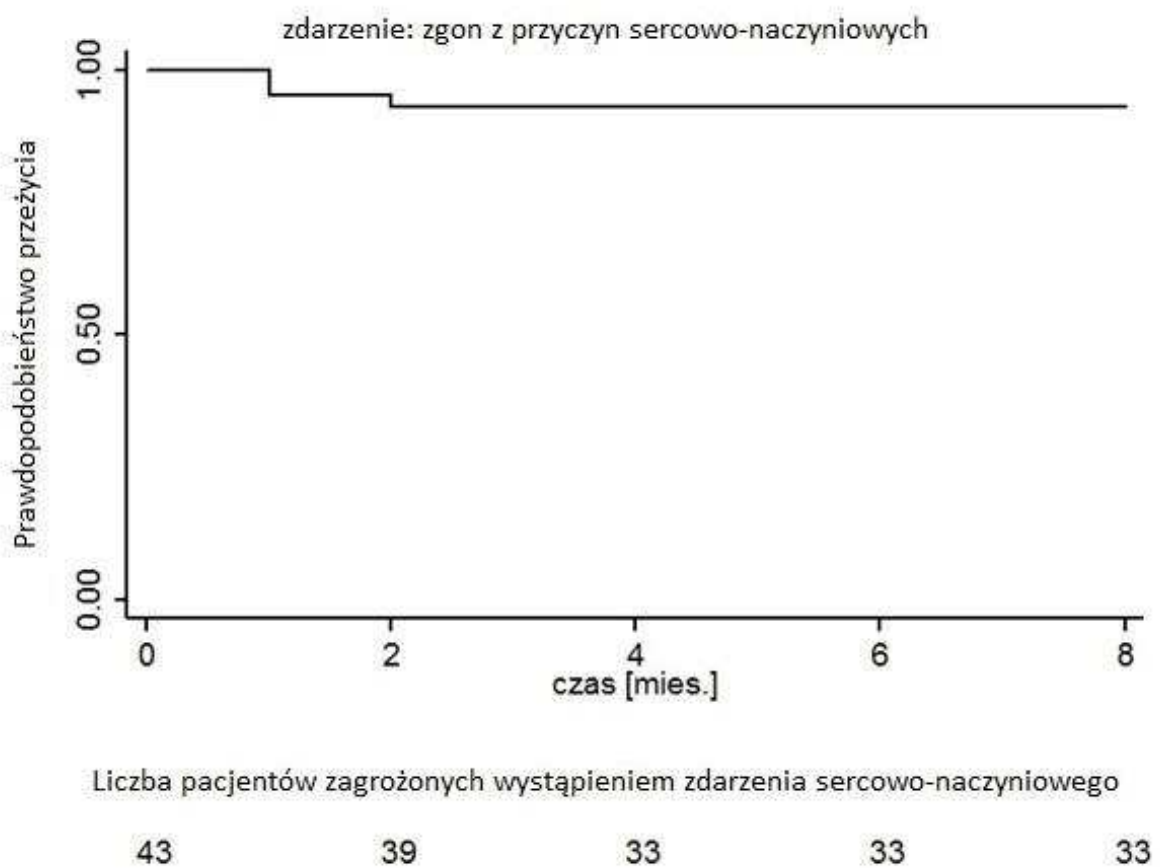
Rycina 14. Wartości CRP w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Podsumowując, wykazano istotny wzrost stężenia CRP u pacjentów przyjmujących TMZ w okresie pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu oraz tendencję do redukcji wartości tego parametru w okresie nieprzyjmowania TMZ

między pierwszym a drugim miesiącem obserwacji (grupa I). Nie wykazano istotnych statystycznie zmian w zakresie stężenia BNP w poszczególnych punktach czasowych.

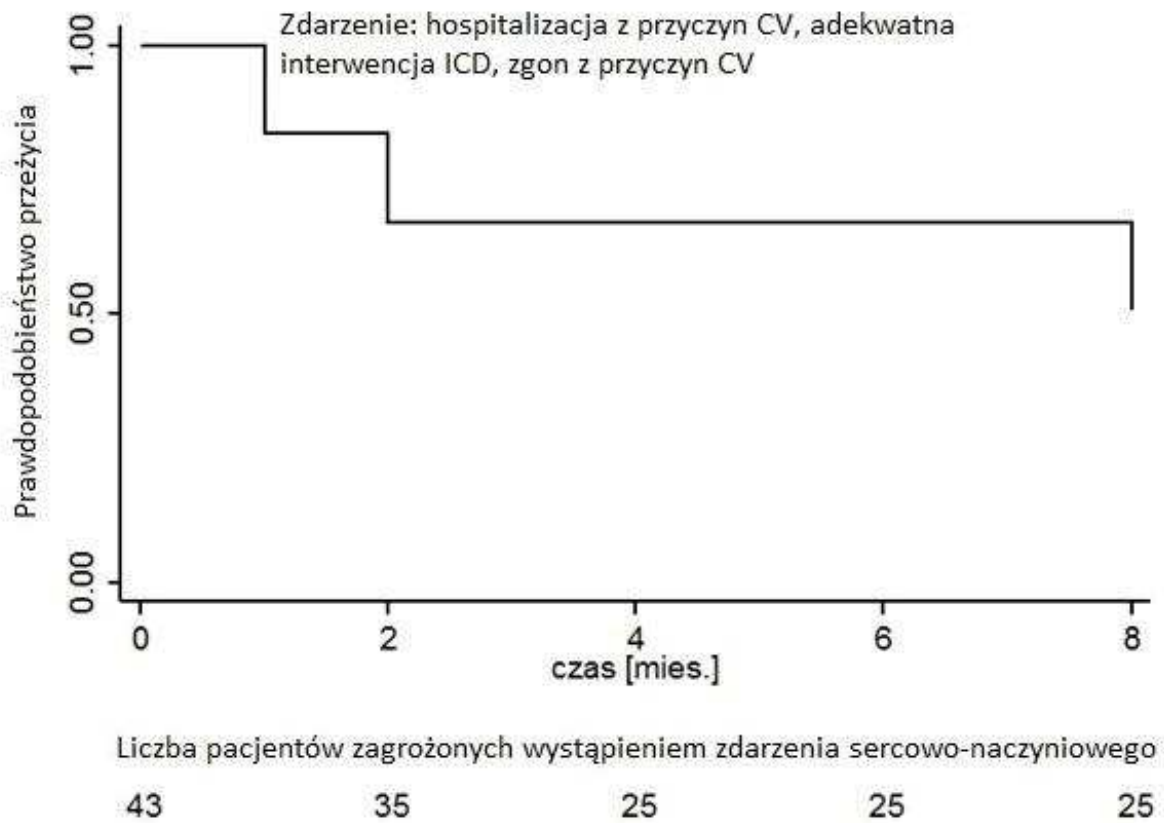
4.6 Śmiertelność i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych

W trakcie ośmiomiesięcznej obserwacji odnotowano 3 zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (rycina 15).



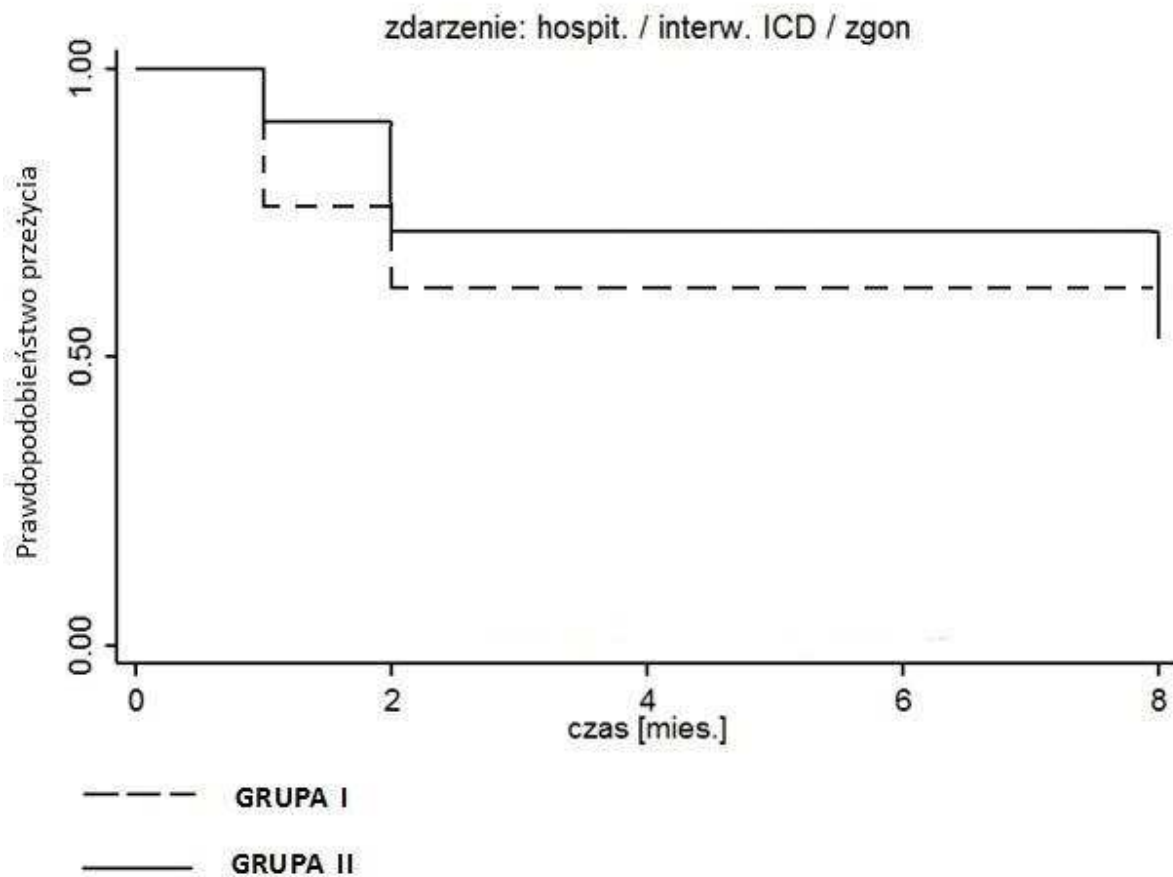
Rycina 15. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera dla całej grupy badanej.

Ponadto zaobserwowano wystąpienie u pacjentów 22 zdarzeń sercowo-naczyniowych (rycina 16).



Rycina 16. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych w obrębie całej grupy badanej.

W teście log-rank nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonów, pomiędzy grupą I i grupą II (rycina 17).

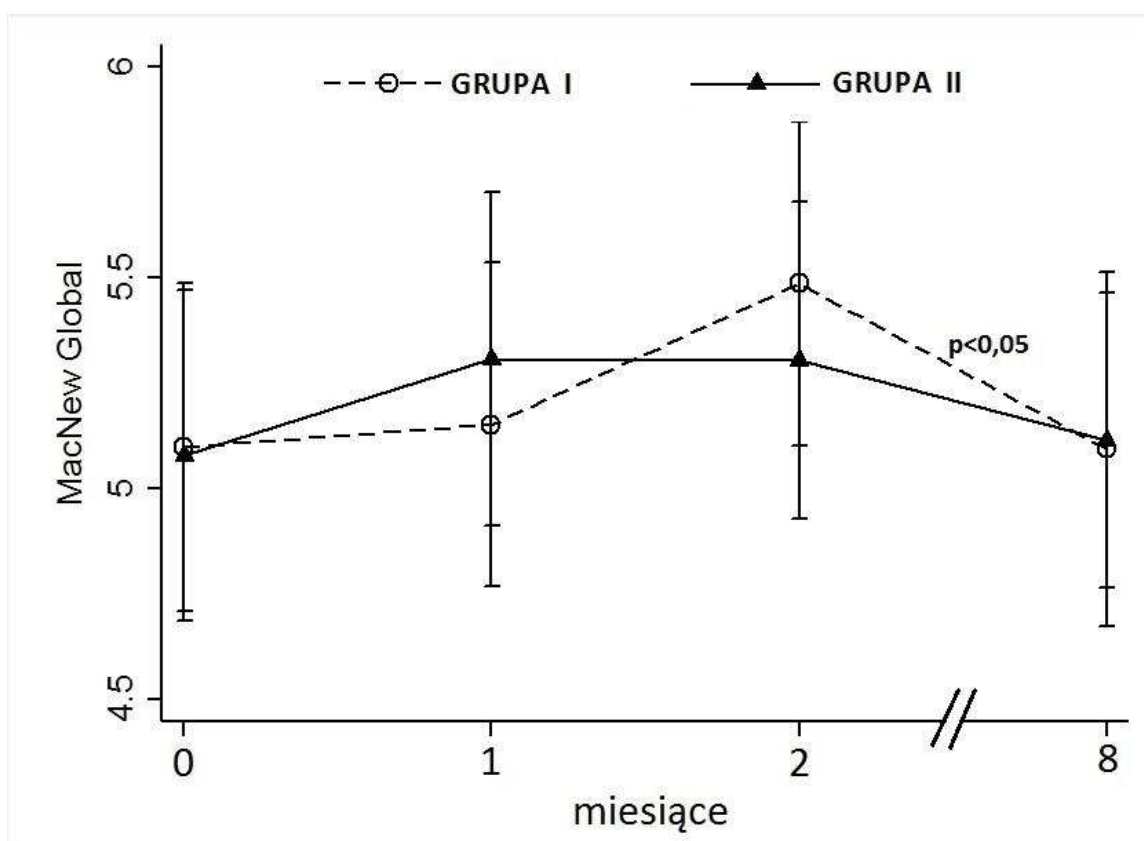


Rycina 17. Krzywa Kaplana-Meiera w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych (hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, adekwatna interwencja ICD, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) z podziałem na grupy.

W analizowanym okresie czasu nie wykazano istotnego wpływu stosowania TMZ na występowanie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [skorygowany iloraz szans (OR, *odds ratio*): 2,22; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,2-24,5; NS]. Ponadto, w całej badanej grupie, nie zaobserwowano istotnego wpływu TMZ na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR 0,5; 95% CI 0,2-1,2; NS).

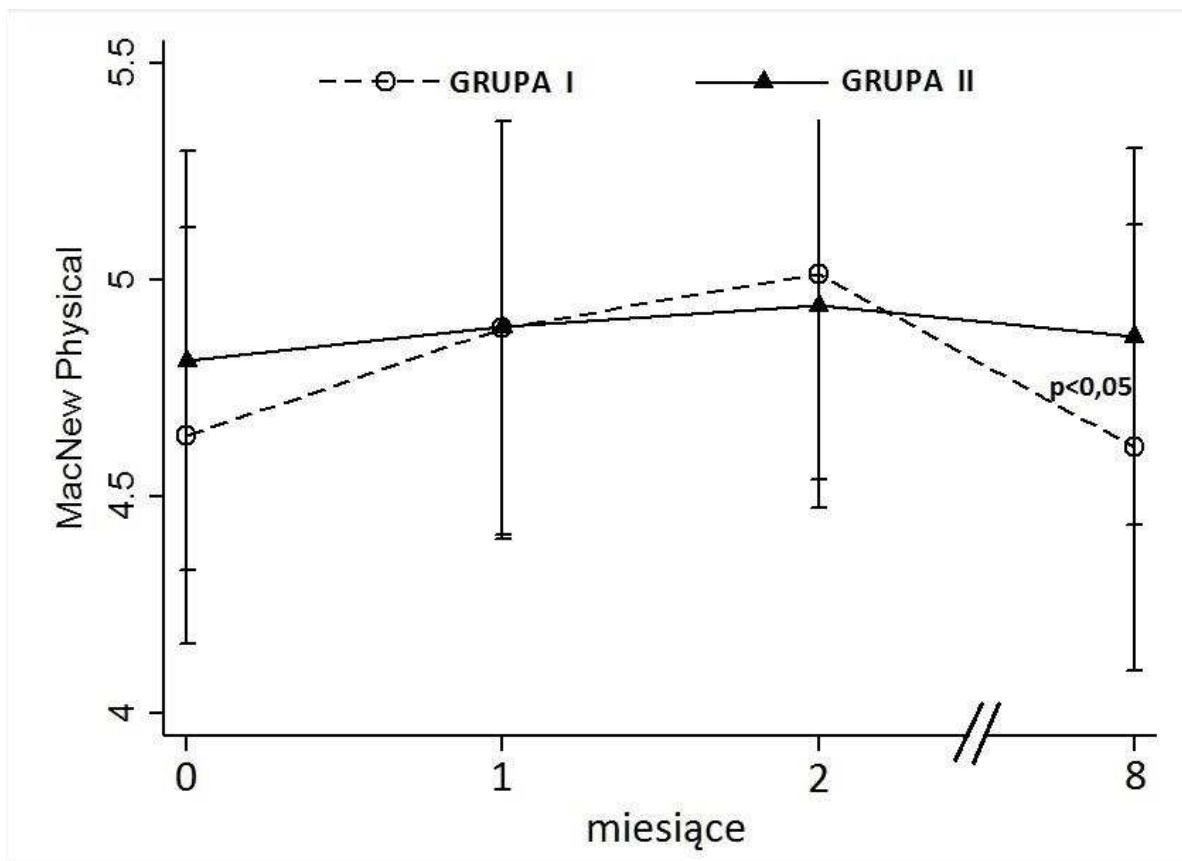
4.7 Jakość życia związana z chorobą serca

W badaniu wykazano istotny spadek deklarowanej jakości życia ocenianej za pomocą testu MacNew global w okresie pomiędzy drugim a ósmym miesiącem w grupie otrzymującej TMZ (średnio o -0,39 punktu; $p < 0,05$) (rycina 18). Poza tym nie obserwowano istotnych różnic w poszczególnych punktach czasowych w obrębie grupy I i grupy II.



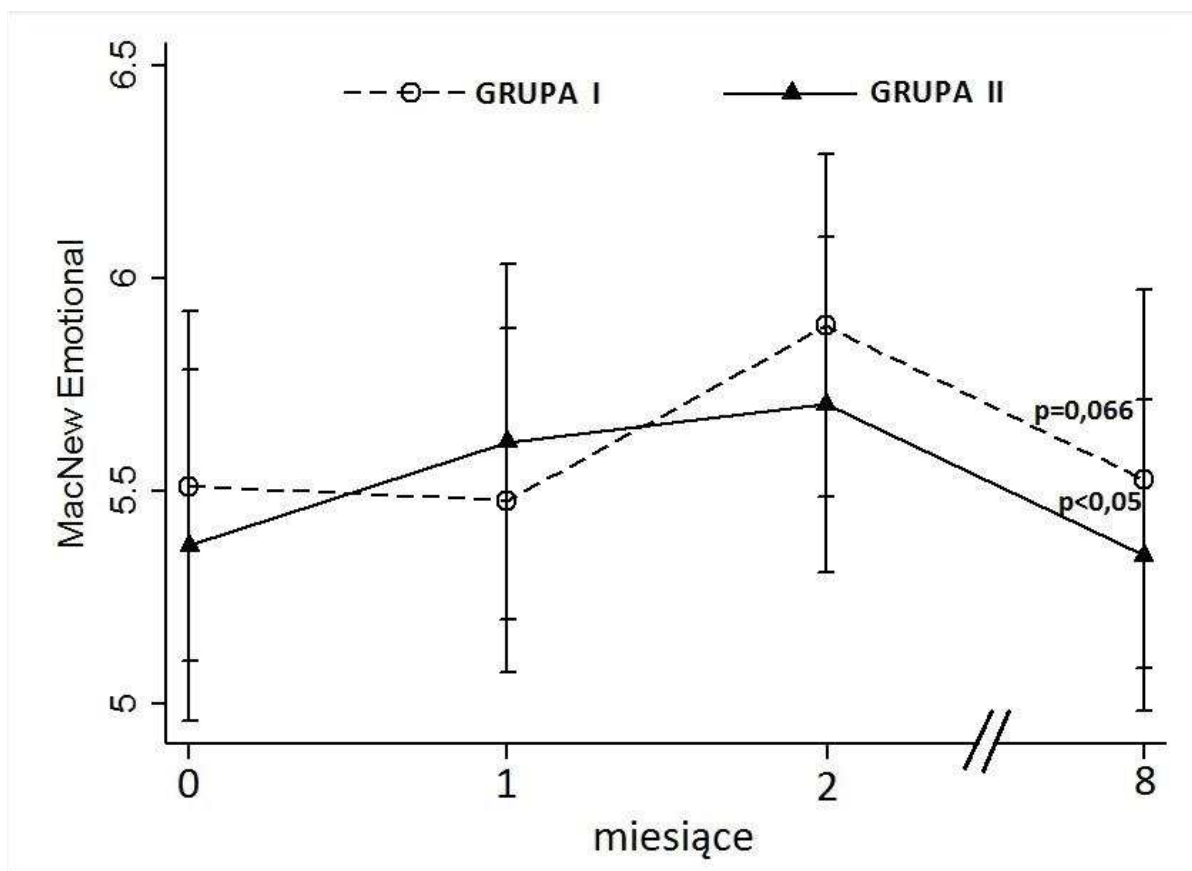
Rycina 18. Jakość życia oceniana za pomocą testu MacNew global w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Ponadto, zaobserwowano istotny spadek jakości życia ocenianej za pomocą testu MacNew physical w okresie pomiędzy drugim a ósmym miesiącem w grupie otrzymującej TMZ (średnio o -0,4 punktu; $p < 0,05$) (rycina 19). Poza tym nie obserwowano istotnych różnic w poszczególnych punktach czasowych w obrębie grupy I i grupy II.



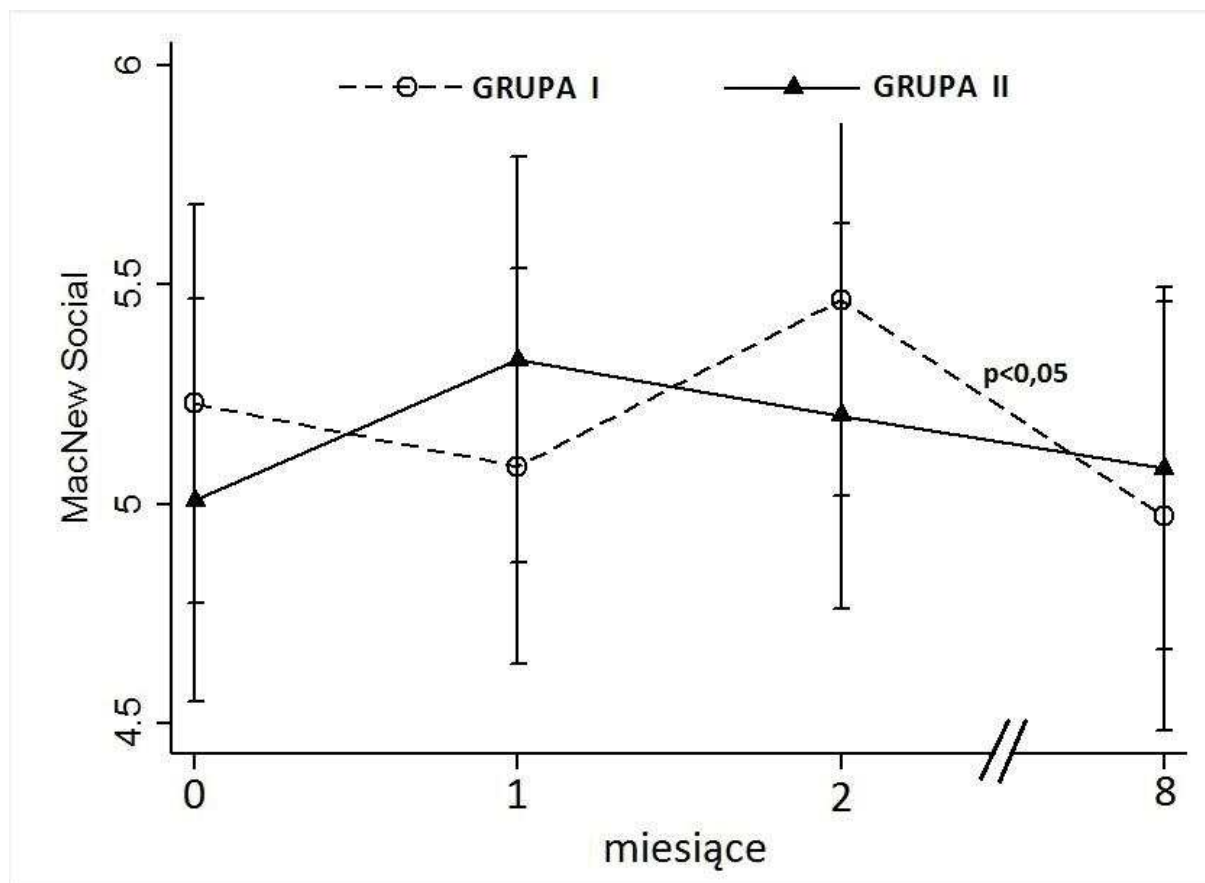
Rycina 19. Jakość życia oceniana za pomocą testu MacNew physical w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

W niniejszym badaniu zaobserwowano istotny spadek jakości życia ocenianej za pomocą testu MacNew emotional w grupie nieotrzymującej TMZ w okresie pomiędzy drugim a ósmym miesiącem (grupa II) (średnio o -0,36 punktu; $p < 0,05$) (rycina 20). Ponadto, zaobserwowano tendencję do obniżania się deklarowanej jakości życia pomiędzy drugim a ósmym miesiącem w grupie pacjentów otrzymujących TMZ (grupa I) (średnio o -0,36 punktu; $p = 0,066$). Poza tym, nie obserwowano istotnych różnic w innych punktach czasowych w obrębie grupy I i grupy II.



Rycina 20. Jakość życia oceniana za pomocą testu MacNew emotional w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Ponadto, wykazano istotny spadek wartości testu MacNew social w grupie chorych otrzymujących TMZ pomiędzy drugim a ósmym miesiącem badania (średnio o -0,49 punktu; $p < 0,05$) (rycina 21). Nie obserwowano istotnych różnic w innych punktach czasowych w obrębie grupy I i grupy II.



Rycina 21. Wartości testu MacNew social w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Podsumowując, u pacjentów otrzymujących TMZ przez okres 6 miesięcy (grupa I) doszło do znamiennej statystycznie pogorszenia deklarowanej jakości życia zarówno w teście MacNew global, jak i jego składowych: physical i social oraz odnotowano tendencję spadkową w zakresie wartości testu MacNew emotional. W grupie II stwierdzono istotne pogorszenie jakości życia w zakresie MacNew emotional po okresie 6 miesięcy nieprzyjmowania TMZ.

4.8 Ocena wpływu etiologii CHF na badane parametry

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pacjentami z CHF o etiologii wieńcowej w porównaniu z chorymi z CHF o etiologii niewieńcowej w zakresie wpływu TMZ na następujące parametry: VO_2 w AT, 6MWT, LVEF, LVEDD, LVEDD, BNP oraz CRP. W każdym punkcie czasowym w trakcie badania, pacjenci z CHF o etiologii wieńcowej mieli tendencję do wyższej wartości VO_2 peak (średnio o 2,05 ml/kg/min; $p=0,09$) (tabela 4).

Parametr	Kontrast ¹	P
VO_2 peak (ml/kg/min)	2,1±1,2	0,09
VO_2 w AT (ml/kg/min)	1,3±1,04	NS
VE/ VCO_2 slope	-4,8±2,9	NS
6MWT (m)	8,6±33,3	NS
NYHA	0,12±0,14	NS
LVEF (%)	1,9±1,95	NS
LVEDD (mm)	0,78±2,7	NS
LVESD (mm)	0,59±3,1	NS
BNP (pg/ml)	-85,7±204,5	NS
CRP (mg/l)	-0,58±1,3	NS

Tabela 4. Zestawienie różnic pomiędzy pacjentami z CHF o etiologii wieńcowej i niewieńcowej stosującymi TMZ.

¹przeciętna różnica pomiędzy pacjentami z CHF o etiologii wieńcowej a niewieńcowej w trakcie trwania całego badania ± błąd standardowy

4.9 Analiza pacjentów z wyjściową częstością rytmu serca ≤ 75 /min

Wykazano, że pacjenci z wyjściową częstością rytmu serca (HR, *heart rate*) ≤ 75 /min mieli istotnie niższe: VE/VCO₂ slope (średnio o -5,7; $p < 0,05$), BNP (średnio o -473,6 pg/ml; $p < 0,008$), CRP (średnio o $-2,3 \pm 1,14$ mg/dl; $p < 0,05$), niższy LVESD (średnio o -5,5 mm; $p < 0,5$) oraz wyższą LVEF (średnio o 3,5%; $p < 0,05$), w porównaniu z chorymi z wyjściową HR > 75 /min. Ponadto u pacjentów z wyjściową HR ≤ 75 /min zaobserwowano tendencję do wyższej wartości VO₂ peak (średnio o 2,14 ml/kg/min; $p = 0,058$) i VO₂ w AT (średnio o 1,8 ml/kg/min; $p = 0,054$) (tabela 5).

Parametr	Kontrast ¹	P
VO ₂ peak (ml/kg/min)	2,1±1,1	0,058
VO ₂ w AT (ml/kg/min)	1,8±0,9	0,054
VE/VCO ₂ slope	-5,7±2,7	0,035
6MWT (m)	14,1±31,3	NS
NYHA	-0,2±0,12	NS
LVEF (%)	3,54±1,79	0,047
LVEDD (mm)	-3,7±2,54	NS
LVESD (mm)	-5,5±2,8	0,047
BNP (pg/ml)	-473,6±179,5	0,008
CRP (mg/l)	-2,3±1,14	0,046

Tabela 5. Zestawienie różnic pomiędzy pacjentami z wyjściową częstością rytmu serca ≤ 75 /min i z częstością > 75 /min.

¹ przeciętna różnica pomiędzy pacjentami z częstością rytmu serca ≤ 75 /min a częstością > 75 /min w trakcie trwania całego badania \pm błąd standardowy

Wykazano istotnie niższe wartości NYHA w grupie pacjentów z wyjściowym HR \leq 75/min otrzymujących TMZ, w porównaniu z grupą chorych z wyjściowym HR $>$ 75/min, którzy stosowali TMZ (średnio o -0,3/min; p $<$ 0,05). Nie zaobserwowano, natomiast, istotnych różnic w grupie pacjentów z wyjściowym HR \leq 75/min otrzymujących TMZ, w porównaniu z grupą chorych z wyjściowym HR $>$ 75/min i stosujących TMZ w zakresie VO₂ peak, VO₂ w AT, VE/VCO₂ slope, 6MWT, LVEF i wymiarów lewej komory serca, BNP i CRP (tabela 6).

Parametr	Kontrast ¹	P
VO ₂ peak (ml/kg/min)	0,2 \pm 0,6	NS
VO ₂ w AT (ml/kg/min)	0,6 \pm 0,7	NS
VE/VCO ₂ slope	1,4 \pm 2,8	NS
6MWT (m)	-4,6 \pm 18,1	NS
NYHA	-0,3 \pm 0,11	0,012
LVEF (%)	0,65 \pm 1,13	NS
LVEDD (mm)	-0,3 \pm 0,91	NS
LVESD (mm)	-0,5 \pm 1,1	NS
BNP (pg/ml)	-146,4 \pm 88,8	NS
CRP (mg/l)	1,8 \pm 1,6	NS

Tabela 6. Zestawienie różnic pomiędzy pacjentami z wyjściową częstością rytmu serca \leq 75/min i z częstością $>$ 75/min stosującymi TMZ.

¹ przeciętna różnica pomiędzy pacjentami z częstością rytmu serca \leq 75/min a częstością $>$ 75/min w trakcie trwania całego badania \pm błąd standardowy

4.10 Analiza pacjentów stosujących optymalną farmakoterapię

Nie wykazano istotnego wpływu TMZ u pacjentów otrzymujących optymalną farmakoterapię w zakresie parametrów ergospirometrycznych, NYHA, LVEF i wymiarów lewej komory serca oraz BNP i CRP, w porównaniu z chorymi niestosującymi zalecanych leków w maksymalnych dawkach (tabela 7).

Parametr	Kontrast ¹	P
VO ₂ peak (ml/kg/min)	0,6±0,6	NS
VO ₂ w AT (ml/kg/min)	-0,2±0,7	NS
VE/VCO ₂ slope	-0,2±2,7	NS
6MWT (m)	11,9±18	NS
NYHA	-0,1±0,1	NS
LVEF (%)	-0,2±1,1	NS
LVEDD (mm)	-0,8±0,9	NS
LVESD (mm)	-0,3±1,1	NS
BNP (pg/ml)	-45,5±90,2	NS
CRP (mg/l)	1,99±1,66	NS

Tabela 7. Zestawienie różnic pomiędzy pacjentami stosującymi TMZ i optymalną farmakoterapię a chorymi z TMZ bez optymalnej farmakoterapii.

¹przeciętna różnica pomiędzy osobami stosującymi TMZ a niestosującymi TMZ w trakcie trwania całego badania ± błąd standardowy

4.11 Analiza pacjentów, u których wystąpił wzrost LVEF $\geq 5\%$ w trakcie terapii TMZ

Wykazano, że pacjenci, u których wystąpił wzrost LVEF $\geq 5\%$ na jakimkolwiek etapie stosowania TMZ, w porównaniu z chorymi, u których nie odnotowano wzrostu LVEF $\geq 5\%$ w trakcie stosowania TMZ, mieli wyjściowo: istotnie niższe stężenie BNP ($262,3 \pm 282,7$ pg/ml vs. $714,1 \pm 653,9$ pg/ml; $p < 0,05$), niższe 1-letnie i 2-letnie ryzyko zgonu (odpowiednio: $3,6 \pm 4,5\%$ vs. $6,9 \pm 5,3\%$; $p < 0,05$; i $6,9 \pm 7,9\%$ vs. $13,2 \pm 9,7\%$; $p < 0,05$), oraz wyższą przewidywaną długość życia oszacowaną na podstawie *Seattle Heart Failure Model* ($15,5 \pm 7,3$ lat vs. $10,7 \pm 6,0$ lat; $p < 0,05$). Ponadto, zaobserwowano, że pacjenci, u których wystąpił wzrost LVEF $\geq 5\%$ w jakimkolwiek okresie stosowania TMZ, w porównaniu z chorymi, u których nie odnotowano wzrostu LVEF $\geq 5\%$ w trakcie stosowania TMZ, mieli tendencję do częstszego występowania cukrzycy lub stanu przedcukrzycowego oraz nadciśnienia tętniczego (odpowiednio: $55,6\%$ vs. $22,2\%$; $p = 0,063$ i $77,8\%$ vs. $44,4\%$; $p = 0,077$), tendencję do wyższego stężenia hemoglobiny ($15,1 \pm 1,1$ g/l vs. $13,9 \pm 1,6$ g/l; $p = 0,055$) oraz tendencję do niższych wartości rozpiętości rozkładu objętości erytrocytów (RDW) ($14,2 \pm 1,4$ vs. $15,4 \pm 1,9$; $p = 0,076$). Nie stwierdzono natomiast wyjściowo istotnych różnic w zakresie wieku, płci, czasu trwania CHF, miejsca zamieszkania, etiologii CHF, nasilenia duszności w skali NYHA, stosowania optymalnej farmakoterapii, występowania wyjściowej częstości rytmu serca ≤ 75 /min, częstości występowania przewlekłej choroby nerek i POChP, odsetka pacjentów z CRT, występowania rytmu zatokowego, stężenia CRP, sodu, kreatyniny, eGFR oraz ryzyka zgonu w ciągu 5 lat oszacowanego przy użyciu *Seattle Heart Failure Model* pomiędzy chorymi, u których wystąpił wzrost LVEF $\geq 5\%$ w trakcie przyjmowania TMZ a pacjentami, u których nie obserwowano istotnego wpływu TMZ na wartość LVEF (tabela 8).

Parametr	Δ LVEF $\geq 5\%$ n=9	Δ LVEF $< 5\%$ n=36	P
wiek (lata)	$58,4 \pm 9,7$	$58,4 \pm 10,9$	NS
mężczyźni, n (%)	9 (100%)	34 (94,4%)	NS
czas trwania CHF (lata)	$3 \pm 2,1$	$3,4 \pm 2,6$	NS

miejsce zamieszkania:			
miasto, n (%)	7 (77,8%)	26 (77,2%)	NS
etiologia wieńcowa, n (%)	5 (55,6%)	25 (69,4%)	NS
choroby towarzyszące:			
cukrzyca lub stan przedcukrzycowy, n (%)	5 (55,6%)	8 (22,2%)	0,063
nadciśnienie tętnicze, n (%)	7 (77,8%)	16 (44,4%)	0,077
przewlekła choroba nerek, n (%)	3 (33,3%)	11 (30,6%)	NS
POChP, n (%)	0	5 (13,9%)	NS
CRT, n (%)	1 (11,1%)	9 (25%)	NS
NYHA II, n (%)	6 (66,7%)	23 (63,9%)	NS
NYHA III, n (%)	3 (33,3%)	13 (36,1%)	NS
BMI (kg/m²)	27,1±4,1	27,9±4,5	NS
badania laboratoryjne:			
BNP (pg/ml)	262,3±282,7	714,1±653,9	0,025
Hgb (g/l)	15,1±1,1	13,9±1,6	0,055
RDW	14,2±1,4	15,4±1,9	0,076
sód (mmol/l)	137,2±3,2	138±2,8	NS
CRP (mg/l)	3,1±2,4	3,1±2,2	NS
kreatynina (mg/dl)	1,1±0,2	1,2±0,3	NS
eGFR (ml/kg/1,73m²)	76,8±18,4	65,8±17,4	NS
wyjściowy HR≤75/min	4 (44,4%)	19 (52,8%)	NS
rytm zatokowy, n (%)	5 (62,5%)	21 (61,8%)	NS
optymalna farmakoterapia	4 (44,4%)	18 (50%)	NS
LVEF (%)	23,1±6,6	23,1±6,4	NS
LVEDD (mm)	71,3±4,5	72,6±8,9	NS
LVESD (mm)	61,8±5,9	61,6±9,9	NS

Seattle Heart Failure Model:			
ryzyko zgonu w ciągu 1 roku (%)	3,6±4,5	6,9±5,3	0,03
ryzyko zgonu w ciągu 2 lat (%)	6,9±7,9	13,2±9,7	0,03
ryzyko zgonu w ciągu 5 lat (%)	17,9±16,8	31±19,7	NS
przewidywana średnia długość życia (lata)	15,5±7,3	10,7±6,0	0,047

Tabela 8. Porównanie pacjentów, u których zaobserwowano wzrost LVEF \geq 5% w trakcie stosowania TMZ a chorymi bez wzrostu LVEF \geq 5% podczas przyjmowania TMZ.

¹pacjenci, u których wystąpiły zmiany wartości LVEF \geq 5% w trakcie przyjmowania TMZ oraz chorzy, u których LVEF <5% w trakcie przyjmowania TMZ

5. Dyskusja

5.1 Wprowadzenie

Trimetazydyna znajduje zastosowanie w leczeniu przeciwdławicowym od ponad czterech dekad. Lek ten charakteryzuje się odmiennym od klasycznej farmakoterapii CHF mechanizmem działania, polegającym na optymalizacji metabolizmu kardiomiocytów. Stosowanie TMZ w niewydolności serca od lat budzi kontrowersje i jest przedmiotem ożywionej debaty w środowiskach naukowych. W ciągu ostatnich 17 lat pojawiło się przeszło 60 publikacji dotyczących możliwych, korzystnych efektów związanych z dodatkowym przyjmowaniem TMZ w populacji pacjentów z CHF o etiologii wieńcowej, jak i niewieńcowej. Niestety większość danych na temat działania TMZ w CHF pochodzi z randomizowanych badań o stosunkowo małej liczebności (12-120 pacjentów) lub z obserwacyjnych badań retrospektywnych.

Do niniejszego badania włączono 45 pacjentów. Pomimo niskiej liczebności grupy, należy podkreślić, że badanie było statystycznie wydajne ze względu na zastosowanie metodologii grup naprzemiennych (ang. *cross-over*). Do jednej z głównych zalet badań *cross-over* należy fakt, iż poszczególni pacjenci są kontrolą dla samych siebie. Umożliwia to przeprowadzenie analizy o większej dokładności i wiąże się z koniecznością rekrutacji mniejszej liczby uczestników w porównaniu z badaniami prowadzonymi w układzie równoległym [85]. Ponadto, wszyscy uczestnicy eksperymentu są poddawani interwencji, co sprawia, że mogą potencjalnie odnieść jednakową korzyść z udziału w badaniu [85].

5.2 Wydolność fizyczna

Wydolność fizyczna jest pojęciem, które pozwala opisać zdolność danego człowieka do wykonywania czynności wymagających wysiłku fizycznego [86]. W sytuacji, gdy nie stwierdza się występowania niepełnosprawności ruchowej, to sprawność układu krążenia odgrywa zasadniczą rolę w ocenie wydolności fizycznej. Czynnikiem determinującym wydolność fizyczną jest stan funkcjonalny układów: sercowo-naczyniowego, oddechowego i mięśniowo-szkieletowego. Wykazano, że pacjenci z CHF, niezależnie od jej etiologii, mają obniżoną wydolność fizyczną, co przyczynia się do upośledzenia zdolności wykonywania

czynności dnia codziennego i obowiązków zawodowych [86,87]. Kryteria kwalifikacji do niniejszego badania pozwoliły na rekrutację pacjentów, u których ograniczenie wydolności fizycznej wynikało w głównej mierze z zaawansowanej choroby układu sercowo-naczyniowego, a nie z chorób towarzyszących.

W ciągu ostatnich lat powstało wiele skal pozwalających na opisanie nasilenia objawów w trakcie wykonywania codziennych czynności i wysiłku fizycznego, jednak najlepiej poznaną i stosowaną w praktyce klinicznej jest skala NYHA. Jest ona przydatna w ocenie ograniczeń w codziennej aktywności u chorych z CHF. Należy jednak podkreślić, że wartość skali NYHA obniża jej subiektywny charakter. Do obiektywnej oceny tolerancji wysiłku u chorych z CHF zwykle stosowane są testy wysiłkowe: 6MWT oraz CPET.

W przedstawianym badaniu poddano analizie wpływ TMZ na wydolność fizyczną i nasilenie objawów CHF ocenianych w skali NYHA. Wykazano wzrost nasilenia objawów w skali NYHA w ciągu 6 miesięcy obserwacji w grupie osób nieotrzymujących TMZ, podczas gdy tego efektu nie obserwowano u chorych w grupie przyjmującej TMZ. Ponadto, w całej badanej grupie nie wykazano istotnego wpływu TMZ na uzyskany dystans w 6MWT.

Wyniki niniejszej pracy w zakresie wpływu TMZ na nasilenie objawów ocenianych w skali NYHA są w części zgodne z doniesieniami dokumentującymi potencjalnie korzystne efekty stosowania TMZ w wyżej wymienionym zakresie. Istotny wzrost nasilenia objawów ocenianych w skali NYHA w okresie 6 miesięcy w grupie nieotrzymującej TMZ może przemawiać za tym, że TMZ potencjalnie może wpływać na stopień nasilenia duszności. Nie obserwowano bowiem wzrostu nasilenia duszności ocenianej w skali NYHA w grupie otrzymującej TMZ przez 6 miesięcy. Istotny spadek deklarowanego nasilenia duszności w skali NYHA w grupie nieotrzymującej TMZ w okresie od włączenia do badania do wizyty po pierwszym miesiącu prawdopodobnie nie miał znaczenia klinicznego i mógł wynikać z subiektywnego charakteru oceny w skali NYHA oraz związanymi z tym ograniczeniami w jej interpretacji. Nie zaobserwowano bowiem w tej grupie, w analizowanym okresie, istotnej poprawy w zakresie uzyskanych wyników w testach czynnościowych czy też w badaniu echokardiograficznym. Nie odnotowano też w tym przedziale czasowym istotnej zmiany w zakresie deklarowanej przez pacjentów jakości życia. Nasilenie duszności oceniane w skali NYHA w grupie pacjentów nieprzyjmujących TMZ w okresie 6 miesięcy znajduje natomiast potwierdzenie w dostępnej literaturze. Momen i wsp. włączyli do badania 98 pacjentów z HFrEF o etiologii wieńcowej. W badaniu tym wykazano, że w grupie pacjentów

otrzymujących TMZ przez 6 miesięcy był istotnie wyższy odsetek chorych w klasie I i II NYHA, w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (odpowiednio: 22% vs. 8%; $p=0,03$ dla NYHA I i 56% vs. 34%; $p=0,01$ dla NYHA II) [88]. Co więcej, efekty te zaobserwowano również w innym badaniu obejmującym 100 pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową [81]. Chorych losowo podzielono na dwie grupy, z których jedna otrzymywała dodatkowo TMZ w dawce 3x20mg, a druga przyjmowała standardową farmakoterapię. Po 3 miesiącach stosowania TMZ stwierdzono zmniejszenie nasilenia duszności w skali NYHA (z $2,25\pm 0,5$ do $1,85\pm 0,46$; $p=0,001$) oraz wydłużenie dystansu w 6MWT (z $349,8\pm 89,6$ m do $402,1\pm 87,6$ m; $p=0,001$).

W literaturze dotyczącej badanego zagadnienia, dostępna jest również metaanaliza, w której oceniono m.in. wpływ TMZ na nasilenie duszności w skali NYHA u pacjentów z rozpoznaniem CHF [72]. Uwzględniała ona 19 randomizowanych badań z grupą kontrolną, obejmujących łącznie 994 pacjentów z CHF [72]. Wykazano, że przyjmowanie TMZ wiązało się z istotnym zmniejszeniem nasilenia objawów CHF w skali NYHA [średnia ważona różnic (WMD, *weighted mean difference*): -0,55; 95% CI -0,81 do -0,28; $p<0,01$], lecz nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie długości trwania wysiłku fizycznego (TED, *total exercise duration*) pomiędzy grupą otrzymującą TMZ i pozostającą na standardowej farmakoterapii. Podobne obserwacje dotyczące korzystnego działania TMZ na wydolność fizyczną i zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych w skali NYHA przedstawiono również w dwóch innych metaanalizach [73,74]. Zhang i wsp. wykazali w analizie obejmującej 884 pacjentów z CHF, że dodanie TMZ powodowało wydłużenie czasu trwania wysiłku (WMD: 63,75 sekund; $p<0,0001$) oraz prowadziło do zmniejszenia nasilenia objawów ocenianych w skali NYHA (WMD: -0,57; $p=0,0003$) [73]. W innej metaanalizie, Gao i wsp. zaobserwowali, że dodanie TMZ do standardowej terapii u 955 pacjentów z CHF o etiologii wieńcowej, jak i niewieńcowej, skutkowało zmniejszeniem nasilenia objawów ocenianych w skali NYHA (WMD 0,41; 95% CI 0,51-0,31; $p<0,01$), jak również wydłużeniem TED (WMD; 30,26 s; 95% CI 8,77-51,75; $p<0,01$) [74]. W badaniu z 2007 roku, Sisakian i wsp. przeanalizowali wpływ 3-miesięcznego stosowania TMZ w grupie 82 pacjentów z CHF o etiologii wieńcowej [80]. U chorych otrzymujących TMZ w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 2x35mg, zaobserwowano istotne zmniejszenie nasilenia duszności ocenianej w skali NYHA o 0,78 ($p<0,001$) oraz wydłużenie dystansu w 6MWT (o $30,0\pm 20,7$ m w grupie z TMZ vs. $2,0\pm 18,85$ m w grupie kontrolnej; $p<0,001$).

W przeciwieństwie do wyników powyższych publikacji potwierdzających korzystne działanie TMZ w populacji pacjentów z HFrEF, w 2014 roku pojawiło się doniesienie, w którym nie wykazano wpływu TMZ na redukcję objawów CHF. W badaniu tym, obejmującym 60 pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, chorych losowo podzielono na dwie grupy: jedna przez 6 miesięcy otrzymywała TMZ w dawce 2x35mg, a druga w tym samym okresie miała podawane placebo [84]. Po okresie obserwacji nie stwierdzono w grupie otrzymującej TMZ istotnych zmian w zakresie redukcji objawów CHF ocenianych w skali NYHA, dystansu w 6MWT czy też VO_2 peak. Di Napoli i wsp. również nie wykazali istotnego wpływu TMZ na zmniejszenie stopnia nasilenia objawów CHF ocenianych w skali NYHA w 6-miesięcznej obserwacji [89]. W badaniu tym, jednakże, zaobserwowano istotną poprawę tolerancji wysiłku u pacjentów przyjmujących TMZ. W prezentowanej rozprawie również nie wykazano istotnej statystycznie redukcji objawów CHF w skali NYHA mimo zastosowania TMZ.

W niniejszej pracy nie stwierdzono także wpływu stosowania TMZ na VO_2 peak i VO_2 w AT. Zaobserwowano jedynie tendencję do spadku wartości VE/VCO_2 slope w okresie pierwszego miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących dodatkowo TMZ. W dostępnej literaturze ukazało się jak dotąd tylko kilka badań, w których oceniano efekty leczenia TMZ u pacjentów z CHF w odniesieniu do ergospirometrii [83,84]. W metaanalizie Zhao i wsp., uwzględniającej wpływ TMZ w podgrupie chorych z CHF o etiologii wieńcowej, wykazano, że stosowanie TMZ powodowało istotne wydłużenie TED [WMD 50,01 (n = 214, 95 % CI 44,77–55,25; p<0,001)], wzrost VO_2 peak (n=204, WMD: 2,41; 95 % CI 1,76–3,06; p<0,00001) i dystansu w 6MWT (n=218, WMD: 62,46; 95 % CI: 35,86–89,05; p<0,00001) [76]. W innej metaanalizie nie zaobserwowano natomiast istotnego wpływu stosowania TMZ na TED [72]. W innych doniesieniach dotyczących tematyki niniejszej rozprawy, autorzy prac oceniających wpływ TMZ na wydolność fizyczną, najczęściej stosowali takie parametry jak: dystans w 6MWT i TED. Prezentowane badanie jest więc jednym z pierwszych doniesień dotyczących kompleksowej, prospektywnej oceny wpływu TMZ na wybrane parametry ergospirometryczne u pacjentów z HFrEF.

Szczytowe zużycie tlenu jest najważniejszym parametrem o znaczeniu rokowniczym uzyskiwanym w trakcie ergospirometrii. Wykazano, że wartość VO_2 peak wynosząca <14 ml/kg/min u objawowych pacjentów z HFrEF, wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem zgonu

w 1-roczej obserwacji i wskazuje na konieczność rozważenia kwalifikacji do transplantacji serca [90]. W uaktualnionym stanowisku *International Society for Heart and Lung Transplantation* z 2016 roku, podkreślono, że powyższa wartość VO_2 peak ma nadal znaczenie w praktyce klinicznej [91]. Ponadto zaznaczono, że w procesie kwalifikacji do przeszczepienia serca u pacjentów z HF_rEF przyjmujących leki betaadrenolityczne, należy przyjąć niższą wartość punktu odcięcia dla VO_2 peak wynoszącą <12 ml/kg/min [91]. Do niniejszego badania włączono pacjentów, których średnie VO_2 peak w obrębie grupy otrzymującej wyjściowo TMZ i grupy bez TMZ wynosiło odpowiednio: $11,7 \pm 3,7$ ml/kg/min i $12,3 \pm 3,9$ ml/kg/min. Wyniki te wskazują, że cała grupa badana miała wyjściowo istotnie obniżoną wydolność fizyczną. Ponadto średnie, wyjściowe wartości VO_2 peak mogły wykazywać związek ze stopniem zaawansowania CHF u pacjentów, wśród których znaleźli się potencjalni kandydaci do kwalifikacji do przeszczepienia serca. Nie można zatem wykluczyć, że brak spodziewanych efektów stosowania TMZ w przypadku wybranych parametrów ergospirometrycznych i 6MWT w niniejszym badaniu mógł wynikać ze znacznego stopnia nasilenia CHF i nieodwracalnego charakteru zmian w obrębie mięśnia sercowego. Brak istotnych zmian w zakresie uzyskanego dystansu w 6MWT i wyników wybranych parametrów ergospirometrycznych w grupie otrzymującej TMZ przez okres 6 miesięcy może mieć także związek z deklarowanym przez chorych pogorszeniem jakości życia w analizowanym okresie czasu, zwłaszcza jeżeli zostaną wzięte pod uwagę wyniki poszczególnych składowych testu MacNew. Pogorszenie wyników w teście MacNew physical może wskazywać na fakt, że pacjenci subiektywnie odczuwali pogorszenie wydolności fizycznej oraz narastanie ograniczeń fizycznych związanych z postępowaniem choroby.

Kolejnym istotnym parametrem uzyskanym podczas CPET u pacjentów w prezentowanym badaniu było zużycie tlenu na progu beztlenowym (VO_2 w AT). Ma ono znaczenie rokownicze i nie wykazuje zależności od właściwej współpracy z pacjentem, jak w przypadku oznaczenia VO_2 peak [92]. Jak wykazano, niepowodzenie w wyznaczeniu progu beztlenowego w trakcie CPET wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem u pacjentów z CHF [88]. W niniejszej rozprawie wyjściowe, średnie VO_2 w AT w obu grupach wynosiło odpowiednio: $8,8 \pm 2,6$ ml/kg/min i $9,2 \pm 1,9$ ml/kg/min. Jak wykazano, wartość VO_2 w AT wynosząca <11 ml/kg/min wiąże się z niepomyślnym rokowaniem w tej grupie chorych [92]. Podobnie jak w przypadku wartości VO_2 peak, obniżone wyniki VO_2 w AT w badanych

grupach przemawiają za występowaniem istotnie upośledzonej wydolności fizycznej i znacznego zaawansowania CHF. Podstawową trudnością w powszechnym wykorzystaniu VO_2 w AT w praktyce klinicznej jest fakt, że szacunkowo u około 30% pacjentów z CHF nie można określić VAT [92]. Wykazano, że w przypadku braku możliwości określenia VO_2 w AT w trakcie CPET, należy w ocenie rokowania stosować wartość VO_2 peak. Udowodniono, że u pacjentów z VO_2 peak wynoszącym $<10\text{ml/kg/min}$, u których nie jest możliwe wyznaczenie VAT, występuje wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. U chorych, u których dochodzi do przekroczenia powyższej wartości VO_2 peak i w przypadku braku możliwości wyznaczenia VAT w badaniu CPET, należy rozważyć powtórzenie całego badania [93-95].

Wśród parametrów uzyskiwanych podczas CPET ważną rolę odgrywa określenie VE/VCO_2 slope. Aktualnie zaleca się jego oznaczanie u wszystkich pacjentów z CHF, niezależnie od etiologii, w ramach kwalifikacji do przeszczepienia serca [96]. Do jednej z głównych zalet VE/VCO_2 slope należy fakt, że oznaczenie tego parametru nie wymaga wykonania maksymalnego wysiłku fizycznego [97]. Ponadto, parametr ten jest oceniany w oparciu o dane uzyskane z całego badania, w odróżnieniu od VO_2 peak [92]. Wykazano, że wartość $\text{VE/VCO}_2 <30$ podczas wysiłku świadczy o prawidłowej wentylacji i wiąże się z dobrym rokowaniem [92], natomiast wartość ≥ 34 uznano za punkt odcięcia dla złego rokowania w CHF, niezależnie od jej etiologii [92,98]. Co istotne, VE/VCO_2 slope nie jest parametrem służącym do oceny wydolności fizycznej, lecz świadczy o skuteczności wentylacji [99]. Obecnie VE/VCO_2 slope jest uznawany za ważny czynnik w stratyfikacji ryzyka w CHF. Wciąż toczą się dyskusje na temat sposobu obliczania VE/VCO_2 slope, jednak przeważają opinie, że w analizie tego parametru należy uwzględnić okres całego badania CPET [92]. W niniejszej pracy uśredniona, wyjściowa wartość VE/VCO_2 slope w grupie pacjentów otrzymujących TMZ i chorych pozostających na standardowej farmakoterapii wynosiła odpowiednio: $46,7 \pm 12,9$ i $40,5 \pm 10,9$. Wyniki te również wskazują, że pacjenci włączeni do badania mieli poważne rokowanie, a CHF była w zaawansowanym stadium.

Kolejnym uznanym testem służącym do określenia wydolności fizycznej w populacji pacjentów z CHF jest 6MWT. Test ten jest łatwy do przeprowadzenia i w obiektywny sposób umożliwia ocenę wydolności fizycznej. W ostatnich latach 6MWT stał się popularnym i przydatnym narzędziem diagnostycznym w populacji pacjentów z CHF [100,101].

Jak wykazano, 6MWT nie pozwala na bezpośredni pomiar VO_2 peak. Przydatność 6MWT wynika natomiast z faktu, że dystans uzyskany w tym teście wykazuje wysoką korelację z VO_2 peak obliczonym w CPET [102]. W niniejszym badaniu średni, początkowy dystans w 6MWT w grupie otrzymującej TMZ i w grupie pozostającej na standardowej farmakoterapii wynosił odpowiednio: $392,7 \pm 108,4$ m i $377,7 \pm 91,3$ m, co świadczy o wyjściowo istotnie upośledzonej wydolności fizycznej w obrębie całej badanej grupy. Obecnie uważa się, że uzyskany dystans w 6MWT wynoszący <300 m świadczy o znacznie obniżonej wydolności fizycznej i jest wskaźnikiem zwiększonej śmiertelności w populacji pacjentów z CHF [102]. Wciąż toczą się dyskusje na temat kwestii, jak zdefiniować minimalną, klinicznie istotną różnicę pomiędzy dwoma pomiarami dystansu w 6MWT u danego pacjenta. W jednym z przeglądów systematycznych dotyczących 13 badań uwzględniających pacjentów z CHF stwierdzono, że minimalna zmiana w zakresie dystansu w 6MWT, która ma znaczenie kliniczne wynosi 45 metrów [103]. W innych badaniach, minimalna, klinicznie istotna różnica w dystansie 6MWT wynosiła od 35 do 54 metrów [104-106].

5.3 Wybrane parametry echokardiograficzne

W przedstawianym badaniu przeanalizowano również wpływ stosowania TMZ na funkcję skurczową i wymiary lewej komory serca. Wykazano, że w każdym punkcie czasowym pacjenci, którzy przyjmowali dodatkowo TMZ mieli średnio o 1,7% wyższą LVEF w porównaniu z osobami, które otrzymywały standardową farmakoterapię ($p < 0,05$) oraz zaobserwowano tendencję do wzrostu LVEF w grupie przyjmującej TMZ przez okres 6 miesięcy ($p = 0,059$). Ponadto wykazano, że chorzy u których wystąpił wzrost LVEF $\geq 5\%$ w trakcie przyjmowania TMZ mieli wyjściowo istotnie niższe BNP, niższe 1-letnie i 2-letnie ryzyko zgonu oraz wyższą przewidywaną długość życia oszacowaną na podstawie *Seattle Heart Failure Model* w porównaniu z chorymi, którzy nie uzyskali wzrostu LVEF $\geq 5\%$ podczas stosowania TMZ. Może to wskazywać, że u chorych z niższym stopniem zaawansowania CHF, istnieje wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy LVEF podczas leczenia TMZ. Ponadto, zaobserwowano, że pacjenci, u których wystąpił wzrost LVEF $\geq 5\%$ w trakcie stosowania TMZ, w porównaniu z chorymi, u których nie odnotowano wzrostu LVEF $\geq 5\%$ w okresie przyjmowania TMZ, mieli tendencję: do częstszego występowania

cukrzyca lub stanu przedcukrzycowego oraz nadciśnienia tętniczego, do wyższego stężenia hemoglobiny oraz do niższych wartości RDW. Wyniki badań dotyczących wpływu TMZ na efekty leczenia u pacjentów z CHF i cukrzycą są niejednoznaczne. Thrainsdottir i wsp. przeanalizowali wpływ stosowania TMZ w małej grupie pacjentów z cukrzycą i CHF o etiologii wieńcowej [107]. Nie wykazano, żeby stosowanie TMZ wiązało się z istotnym wzrostem LVEF w tej grupie pacjentów. W innym doniesieniu natomiast stwierdzono istnienie istotnej korelacji pomiędzy wzrostem LVEF w trakcie przyjmowania TMZ, a obecnością cukrzyca ($r = 0,524$; $p < 0,001$) [108].

W prezentowanej rozprawie zaobserwowano istotny wzrost wartości LVESD w grupie nieotrzymującej TMZ pomiędzy wyjściowym pomiarem a oceną po pierwszym miesiącu. Poza niewielkim wpływem TMZ na wzrost LVEF, uzyskane wyniki nie wskazują na istotną poprawę LVEDD w odpowiedzi na TMZ. Nie można wykluczyć, że wzrost LVESD jedynie w grupie nieprzyjmującej TMZ w pierwszym miesiącu obserwacji i brak istotnych zmian w grupie stosującej TMZ, może wskazywać, że lek ten w pewnym stopniu hamuje proces poszerzania się lewej komory. Hipoteza ta nie znajduje jednak jednoznacznego potwierdzenia w wynikach LVESD i LVEDD w okresie pomiędzy drugim a ósmym miesiącem badania, gdzie nie wykazano istotnych zmian w zakresie powyższych parametrów w obrębie obydwu grup.

W dostępnym piśmiennictwie przeważają doniesienia świadczące o korzystnym wpływie stosowania TMZ na funkcję skurczową i wymiary lewej komory serca. W metaanalizie Gao i wsp. wykazano, że TMZ powodowała wzrost LVEF zarówno w przypadku CHF o etiologii wieńcowej, jak i niewieńcowej (odpowiednio: WMD 7,37%; 95% CI 6,05 do 8,7; $p < 0,01$ i WMD 8,72%; 95% CI 5,51 do 11,92; $p < 0,01$). Ponadto, stosowanie TMZ wiązało się z istotną redukcją objętości końcowo-skurczowej (WMD 10,37 ml; 95% CI 15,46 do 5,29; $p < 0,01$) [74]. W innej metaanalizie stwierdzono, że podawanie TMZ wiązało się z istotnym wzrostem LVEF (WMD: 7,29%, 95% CI: 6,49 do 8,09, $p < 0,01$) oraz istotnym zmniejszeniem objętości końcowo-skurczowej lewej komory (WMD: -17,09 ml, 95% CI: -20,15 do -14,04; $p < 0,01$) i końcowo-rozkurczowej lewej komory (WMD: -11,24 ml, 95% CI: -14,06 do -8,42, $p < 0,01$) [72]. W doniesieniu Zhang i wsp. również zaobserwowano, że leczenie za pomocą TMZ wiązało się nie tylko z istotnym wzrostem LVEF (WMD: 6.46%, $p < 0.0001$), lecz również powodowało spadek LVESD (WMD: -6.67 mm, $p < 0.0001$) i LVEDD (WMD: -6.05 mm, $p < 0.0001$) [73]. Efekt ten został potwierdzony także w badaniu Fragasso

i wsp., którzy przeprowadzili analizę wpływu stosowania TMZ na funkcję lewej komory serca u pacjentów z CHF [109]. Chorych losowo przydzielono do 2 grup: jedna otrzymywała dodatkowo TMZ w dawce 3x20mg, a druga pozostawała na standardowej farmakoterapii. Okres obserwacji wynosił średnio 13±3 miesięcy. Wykazano, że TMZ powodowała istotną redukcję objętości końcowo-skurczowej (z 98±36 ml do 81±27 ml, p=0,04) i wzrost LVEF z 36±7% do 43±10% (p=0,002). W grupie otrzymującej standardową farmakoterapię nie zaobserwowano istotnych zmian objętości końcowo-rozkurczowej i końcowo-skurczowej (odpowiednio: 142±43 ml vs. 156 ±63 ml; p=0,2; i 86±34 ml vs. 104±52 ml; p=0,1), lecz wykazano istotny spadek wartości LVEF z 38±7% do 34±7% (p = 0,02) [109].

W literaturze dotyczącej tematu niniejszej rozprawy pojawiały się również doniesienia o możliwym braku wpływu TMZ na strukturę i funkcję skurczową lewej komory. W przytaczanym wcześniej artykule, Winter i wsp. nie wykazali istotnych statystycznie zmian w zakresie wartości LVEF po okresie 6-miesięcznego stosowania TMZ u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową (31±10% vs. 34±8%; p=0,8) [84]. Podobnie w pracy Di Napoli i wsp. również nie wykazano istotnych zmian w zakresie LVEF u pacjentów stosujących TMZ w dawce 3x20mg, w okresie 6 miesięcy obserwacji [89].

Jednym z głównych celów terapii HF_rEF jest przywrócenie funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Niestety wciąż brakuje danych na temat naturalnego przebiegu, rokowania i ewentualnej konieczności kontynuacji stosowanych terapii u pacjentów z CHF, u których dochodzi do poprawy funkcji lewej komory [110,111]. W literaturze stosowane są dwa terminy określające poprawę funkcji lewej komory serca u pacjentów z CHF: odwrotny remodeling i regeneracja (*recovery*). Odwrotny remodeling jest pojęciem opisującym wzrost LVEF i/lub poprawę geometrii lewej komory oraz zmianę stosunku ciśnienia do objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory w odpowiedzi na leczenie, co może skutkować zmniejszeniem nasilenia objawów CHF i poprawą rokowania [112]. Ponadto, zaobserwowano, że wśród pacjentów z CHF, u których wystąpiło zjawisko odwrotnego remodelingu, znajdują się chorzy, u których nie dochodzi do kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych, a funkcja skurczowa lewej komory wraca do prawidłowego stanu [112]. U pacjentów takich wprowadzono pojęcie regeneracji lewej komory. Mechanizmy, które prowadzą do poprawy funkcji lewej komory są wciąż nie do końca poznane. Prawdopodobnie na skutek działania farmakoterapii lub urządzeń

wszczepialnych, u niektórych chorych dochodzi do wystąpienia korzystnych zmian na poziomie genetycznym i proteomicznym, które skutkują poprawą funkcji kardiomiocytów [113]. Ponadto w procesie tym istotne znaczenie mogą odgrywać również zmiany w obrębie macierzy zewnątrzkomórkowej, co prowadzi do poprawy struktury i funkcji serca [112]. Kontrowersje budzi kwestia, u których pacjentów można spodziewać się uzyskania poprawy w zakresie morfologii i funkcji lewej komory serca. Z obserwacji nad chorymi z CHF wiadomo, że prawdopodobieństwo wzrostu LVEF i wystąpienia regeneracji jest niewielkie u pacjentów z zaawansowaną HFrEF wtórną do choroby wieńcowej, czy też u chorych z długotrwałą kardiomiopatią rozstrzeniową [112]. Prawdopodobnie, niewielki wzrost LVEF i brak zmian w zakresie LVEDD u chorych włączonych do niniejszego badania mógł wynikać z wyjściowego zaawansowania HFrEF oraz z faktu, że wśród pacjentów dominowała choroba wieńcowa jako przyczyna rozwoju CHF. Na potwierdzenie tej obserwacji należy dodać, że u kilku pacjentów włączonych do badania przeprowadzono kwalifikację do przeszczepienia serca. Można zatem przypuszczać, że w całej grupie badanej występowało niskie prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia wymiarów i poprawy funkcji skurczowej lewej komory serca.

5.4 Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zgony

W niniejszej pracy nie wykazano istotnego wpływu TMZ na częstość występowania zdarzeń i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z HFrEF. W metaanalizie Grajka i wsp. obejmującej 326 pacjentów z CHF stwierdzono, że stosowanie TMZ wiązało się z redukcją śmiertelności całkowitej [ryzyko względne (RR, *relative risk*) = 0,283; $p < 0,0001$] [75]. W innym, retrospektywnym badaniu, Fragasso i wsp. przeanalizowali wpływ stosowania TMZ na chorobowość i śmiertelność w trzyletniej obserwacji [114]. Analiza przeżycia Kaplana-Meiera wykazała poprawę całkowitego przeżycia o 11,3% ($p = 0,015$) oraz o 8,5% wyższe przeżycie w przypadku analizy śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,050$) u pacjentów przyjmujących TMZ [114]. Ponadto, za pomocą analizy regresji Coxa wykazano istotną redukcję śmiertelności całkowitej u pacjentów leczonych TMZ (hazard względny = 0,189; 95% CI 0,017-0,454; $p = 0,0002$). Co więcej, w badaniu tym wykazano, że stosowanie TMZ wiązało się również z korzystnym profilem redukcji ryzyka w przypadku śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych

(hazard względny=0,072; CI 95%: 0,019-0,268, p=0,0001), a odsetek hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób przyjmujących TMZ zmniejszył się o 10,4% w trakcie 5-letniego okresu obserwacji (p<0,0005) [114]. W metaanalizie Zhang i wsp. wykazano, że stosowanie TMZ powodowało zmniejszenie częstości hospitalizacji w przyczyn sercowo-naczyniowych (RR: 0,43; p=0,03), lecz nie wiązało się z redukcją śmiertelności całkowitej (RR: 0,47; p=0,27) [73]. Kolejna metaanaliza wykazała, że TMZ miała istotny, protekcyjny wpływ na występowanie śmiertelności całkowitej (RR 0,29; 95% CI 0,17-0,49; p<0,00001) oraz na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacji (RR 0,42; 95% CI 0,30-0,58; p<0,00001) [74]. W innej metaanalizie natomiast, stwierdzono istotny wpływ stosowania TMZ na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych, lecz nie zaobserwowano wpływu leku na śmiertelność całkowitą [72].

5.5 Badania laboratoryjne

W prezentowanej pracy nie wykazano wpływu stosowania TMZ na wartość stężenia BNP w porównaniu z osobami, które otrzymywały standardową farmakoterapię. Zaobserwowano natomiast istotny wzrost CRP u pacjentów z grupy przyjmującej TMZ przez pierwszy miesiąc trwania badania. Brak istotnych zmian w zakresie stężenia BNP u osób przyjmujących TMZ jest zgodny z obserwacjami wskazującymi na potencjalny braku wpływu leku na wybrane parametry ergospirometryczne oraz LVEDD i LVESD. Utrzymywanie się podwyższonych wartości BNP w badanej grupie przemawia również za tym, że pacjenci mieli zaawansowaną postać CHF i nie odpowiadali na leczenie TMZ w oczekiwany sposób. W dostępnej literaturze przeważają doniesienia sugerujące występowanie korzystnego działania TMZ w zakresie redukcji BNP i CRP u chorych z CHF. W badaniu Jatain i wsp., do którego włączono 100 pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową, potwierdzono, że stosowanie TMZ w dawce 3x20mg przez okres 3 miesięcy wiązało się z istotną redukcją stężenia BNP (z 744,7 pg/ml do 248,3 pg/ml; p<0,001) [81]. Do innego badania zrekrutowano 50 pacjentów z HFrEF o etiologii wieńcowopochodnej. Chorych losowo przydzielono do dwóch grup: jedna otrzymywała dodatkowo TMZ w dawce 3x20mg, a w drugiej kontynuowano stosowanie standardowej farmakoterapii przez okres 6 miesięcy [83]. W doniesieniu tym zaobserwowano, że u pacjentów otrzymujących dodatkowo TMZ doszło

do znaczącej redukcji stężenia BNP (wyjściowo: 252±44 pg/mL vs. 135±22 pg/mL po 6 miesiącach; $p<0,001$), podczas gdy stężenie BNP wzrosło w grupie kontrolnej (wyjściowo: 239±59 pg/ml vs. 288±46 pg/ml; $p<0,05$). Ponadto, w badaniu tym zaobserwowano istotny spadek stężenia troponiny T w grupie pacjentów przyjmujących TMZ ($p<0,001$). Nie wykazano natomiast istotnych zmian w zakresie stężenia troponiny T w grupie kontrolnej [83]. W kolejnym badaniu poddano ocenie wpływ TMZ u pacjentów z cukrzycą i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową [115]. Chorych losowo podzielono na dwie grupy: w jednej stosowano dodatkowo TMZ w dawce 3x20mg, a w drugiej placebo. Zaobserwowano, że w grupie otrzymującej TMZ przez 6 miesięcy nie doszło do istotnych zmian stężenia CRP w stosunku do wartości wyjściowych (wyjściowo: 2,5 ± 1,4 mg/l i 2,7 ± 1,5 mg/l po 6 miesiącach). W grupie kontrolnej stwierdzono natomiast istotny wzrost stężenia CRP (wyjściowo 2,4±1,6 mg/l i 4,2±1,7 mg/l po 6 miesiącach). Po okresie 6-miesięcznej obserwacji wykazano istotną różnicę w zakresie stężenia CRP pomiędzy grupami ($p<0,05$). Ponadto, nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia NT-proBNP w grupie kontrolnej (wyjściowo: 675±216 pg/ml i 622±291 pg/ml po 6 miesiącach; $p>0,05$), podczas gdy odnotowano istotny spadek stężenia NT-proBNP u pacjentów otrzymujących TMZ (wyjściowo: 683±262 pg/ml i 349±211 pg/ml po 6 miesiącach; $p<0,05$) [115].

5.6 Ocena wpływu TMZ w zależności od etiologii CHF

W prezentowanej pracy przeprowadzono analizę pozwalającą na ocenę efektów stosowania TMZ w CHF w zależności od jej etiologii. Wśród pacjentów z CHF o etiologii wieńcowej i niewieńcowej, nie wykazano istotnych różnic w zakresie wybranych parametrów ergospirometrycznych, 6MWT, echokardiograficznych czy też biochemicznych (BNP,CRP). W dostępnej literaturze przeważają doniesienia oceniające efekty działania TMZ w CHF o etiologii wieńcowej. Jak wykazano, upośledzenie kurczliwości w CHF o etiologii wieńcowej może być wynikiem włóknienia lub hibernacji i ogłuszenia miokardium [116]. Dwa ostatnie z wymienionych stanów są potencjalnie odwracalne. Belardinelli i wsp. wykazali, że stosowanie TMZ w grupie pacjentów z CHF o etiologii wieńcowej z wyjściowymi, znacznie nasilonymi i odwracalnymi zaburzeniami perfuzji, przynosiło istotną poprawę funkcji skurczowej, pomimo braku wpływu leku na perfuzję wieńcową [117]. W innym badaniu

zaobserwowano, że stosowanie TMZ powodowało poprawę wydolności fizycznej i perfuzji, potwierdzonej w tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) [118]. Wyniki tych doniesień wskazują, że żywotne obszary mięśnia sercowego mogą być pobudzone w wyniku stosowania TMZ.

Większość badań nad efektami działania TMZ w populacji pacjentów z CHF o etiologii niewieńcowej wskazuje na potencjalnie korzystne działanie tego leku. W doniesieniu Tuunanen i wsp. wykazali istotną poprawę funkcji skurczowej lewej komory po zastosowaniu TMZ u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową i bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego [119]. Ponadto w badaniu tym odnotowano jedynie niewielkie zahamowanie oksydacji kwasów tłuszczowych w kardiomiocytach przy zastosowaniu TMZ, co może sugerować, że lek ten działa w innym mechanizmie w tej grupie chorych [119]. Jak podkreślono w jednym z artykułów poglądowych dotyczących stosowania TMZ w CHF, istnieje prawdopodobnie określony fenotyp pacjentów z CHF, którzy odpowiadają na leczenie za pomocą TMZ [120]. Jak dotąd, wciąż nie udało się precyzyjnie ustalić, którzy pacjenci z CHF mogą potencjalnie odnieść najwięcej korzyści z włączenia TMZ [120].

5.7 Ocena wpływu TMZ u pacjentów z grupy z $HR \leq 75/\text{min}$

W pracy przeanalizowano wpływ wyjściowej $HR \leq 75/\text{min}$ na uzyskiwane wyniki w testach czynnościowych i w echokardiografii. Wykazano, że pacjenci z wyjściową $HR \leq 75/\text{min}$ mieli w każdym punkcie czasowym w trakcie obserwacji istotnie niższe stężenie BNP, CRP, LVESD oraz VE/VCO_2 slope, w porównaniu z osobami z wyjściowym $HR > 75/\text{min}$. Ponadto, zaobserwowano, że pacjenci z wyjściową $HR \leq 75/\text{min}$ wykazywali tendencję do wyższych wartości VO_2 peak oraz VO_2 w AT, w porównaniu z chorymi z wyjściowym $HR > 75/\text{min}$. Stanowi to potwierdzenie wcześniej opublikowanych doniesień, które wskazują, że wartość HR w spoczynku ma związek z chorobowością i śmiertelnością sercowo-naczyniową w populacji chorych z CHF [66,121]. Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu wydaje się stopniowo zwiększać wraz ze wzrostem spoczynkowej $HR \geq 70/\text{min}$ [121], a ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych z CHF wzrasta gwałtownie w przypadku wartości $HR > 80/\text{min}$ [122]. W subanalizie badania SHIFT wykazano, że zastosowanie iwabradyny u pacjentów z HFrEF i $HR \geq 75/\text{min}$ skutkowało

redukcją śmiertelności całkowitej [123]. Dlatego też, HR jest uznawany za potencjalny cel terapeutyczny u pacjentów z CHF i rytmem zatokowym [124].

W analizowanej grupie pacjentów z CHF i wyjściową $HR \leq 75/\text{min}$, nie wykazano istotnego wpływu TMZ na wybrane parametry wydolności fizycznej oraz echokardiografii, z wyjątkiem klasy NYHA, która uległa istotnej redukcji, w porównaniu do pacjentów z $HR > 75/\text{min}$ przyjmujących badany lek. Podobnie nie wykazano istotnego wpływu stosowania TMZ w zakresie wybranych parametrów pozwalających na ocenę wydolności fizycznej, echokardiografii w podgrupie pacjentów otrzymujących optymalną, zalecaną farmakoterapię, składającą się z leku betaadrenolitycznego oraz ACE-I/ARB i MRA. Przymuszczalnie chorzy z optymalnie kontrolowaną HR i/lub optymalną farmakoterapią nie odnoszą dodatkowych korzyści z zastosowania TMZ. Może to wskazywać, iż chorzy byli na tyle skutecznie leczeni, że nie było już możliwości uzyskania dodatkowych korzyści z zastosowania TMZ lub też TMZ może nie wykazywać istotnego działania w zaawansowanej CHF.

5.8 Jakość życia związana z chorobą układu sercowo-naczyniowego

W przedstawionym badaniu poddano analizie jakość życia związaną z chorobą układu sercowo-naczyniowego. W ocenie jakości życia wykorzystano nowoczesny kwestionariusz MacNew, w którym można wyróżnić składowe: physical, emotional i social. Wykazano, że u pacjentów z grupy otrzymującej TMZ przez okres 6 miesięcy doszło do istotnego statystycznie pogorszenia deklarowanej jakości życia, zarówno w MacNew global, jak też w zakresie podgrupy physical i social. Pogorszenie wyników w teście oceniającym jakość życia związaną z chorobą serca w okresie 6-miesięcznego przyjmowania TMZ może wynikać z rozczarowania pacjentów związanego z brakiem efektów leczenia. Pacjenci z zaawansowaną CHF, otrzymujący w dużej części optymalną farmakoterapię, mogli mieć konkretne oczekiwania związane z potencjalnie korzystnym efektem działania badanego leku. Nieuzyskanie u części chorych poprawy w wynikach testów czynnościowych i echokardiografii mogło spowodować wystąpienie efektu "zmęczenia badaniem". Ponadto, istotne obniżenie składowej physical w grupie pacjentów otrzymujących TMZ przez 6 miesięcy może oznaczać, że w ocenie pacjentów, pomimo stosowania TMZ, wciąż utrzymywała się obniżona wydolność fizyczna, a ograniczenia fizyczne związane z CHF były

przez chorych dotkliwie odczuwane. W grupie nieotrzymującej TMZ przez 6 miesięcy zaobserwowano istotne pogorszenie składowej emotional. Nie można wykluczyć, że obniżenie jakości życia w tej grupie mogło mieć związek z faktem, że okres obserwacji w badaniu uległ zakończeniu, a pacjenci chcieli podlegać dalszej opiece medycznej mając nadzieję na uzyskanie większego poczucia kontroli nad swoją chorobą.

W literaturze dotyczącej pacjentów z CHF i TMZ, u których oceniano jakość życia dominują doniesienia wskazujące na korzystny wpływ stosowania leku w tym aspekcie. W efekcie przyjmowania TMZ wykazano poprawę jakości życia ocenianej za pomocą skali wzrokowo-analogowej [125-127]. W innym badaniu, natomiast, nie zaobserwowano istotnego wpływu TMZ na jakość życia u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową [84]. Należy podkreślić, że w pracy tej zastosowano kwestionariusz Minnesota (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*), który jest dedykowany do oceny pacjentów z CHF i ma tym samym większą wartość w ocenie jakości życia niż skala wzrokowo-analogowa.

5.9 Ograniczenia badania

Niniejsze badanie ma pewne ograniczenia wymagające zaznaczenia. Przyjęta metodologia badania typu *cross-over* charakteryzuje się wspomnianymi wcześniej korzystnymi efektami, takimi jak: brak konieczności rekrutacji dużej liczby pacjentów ze względu na wydajność statystyczną, stosowanie w badaniu takich samych metod terapeutycznych u wszystkich pacjentów czy też fakt, że każdy uczestnik stanowi dla siebie kontrolę. Należy jednak podkreślić, że badania tego typu mogą wiązać się z występowaniem pewnych niekorzystnych zjawisk. Niewątpliwie ten rodzaj badania może być postrzegany jako mniej dogodny dla pacjentów w porównaniu z badaniem w układzie równoległym, gdyż w metodologii *cross-over* chorzy są poddawani różnym rodzajom terapii w pewnym, określonym czasie, a częstotliwość wizyt jest zwykle większa niż w badaniach prowadzonych w układzie równoległym. Ponadto, czas trwania badania w układzie naprzemiennym jest zwykle dłuższy, co może przyczyniać się do występowania wyższego odsetka osób rezygnujących z udziału w eksperymencie. W prezentowanej pracy, odnotowany odsetek pacjentów, którzy nie wyrazili zgody na kontynuowanie badania wyniósł 11,1%.

Poza tym w badaniach w układzie naprzemiennym mogą występować efekty leczenia, przeniesienia, okresowości i sekwencji, które potencjalnie wpływają na wyniki leczenia.

W niniejszej pracy przeprowadzono analizę, na podstawie której nie wykazano znaczącego wpływu wymienionych powyżej efektów na uzyskane wyniki w obrębie całej, analizowanej grupy.

Kolejnym potencjalnym ograniczeniem badania mógł być jego otwarty charakter oraz brak placebo w grupie, która w danym okresie nie otrzymywała TMZ. Obecnie uważa się, że prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania z grupą kontrolną są złotym standardem w badaniach klinicznych [128]. Otwarty charakter badania oraz brak placebo potencjalnie mogły mieć wpływ na wyniki badania [129]. Należy jednak podkreślić, że w niniejszej pracy poddano kompleksowej ocenie wpływ stosowania TMZ w grupie pacjentów z CHF. Testy polegające na ocenie wydolności fizycznej, tj. ergospirometria, 6MWT miały charakter obiektywny, a osoby je wykonujące nie miały wiedzy o aktualnym leczeniu pacjenta. Co więcej, chorzy byli poddawani ocenie echokardiograficznej oraz analizowano próbki krwi celem oznaczenia stężenia BNP i CRP. Na podstawie uzyskanych wyników można było zatem w sposób obiektywny ocenić stan czynnościowy pacjentów. Jedynymi subiektywnymi elementami klinicznej oceny w niniejszym badaniu były: deklarowany przez pacjentów stopień nasilenia duszności oceniany w skali NYHA oraz jakość życia określana na podstawie kwestionariusza MacNew. Ponadto, należy odnotować, że w dostępnej literaturze dotyczącej tematyki niniejszej rozprawy przeważają doniesienia, w których autorzy poddawali ocenie wpływ TMZ w układzie otwartym bez placebo. W tabeli 9 przedstawiono główne ograniczenia badania z komentarzem.

Ograniczenie	Komentarz
<ul style="list-style-type: none"> niska liczebność grupy badanej 	<ul style="list-style-type: none"> grupa wystarczająco liczna do efektywnego przeprowadzenia analiz ze względu na zastosowaną metodykę <i>cross-over</i>
<ul style="list-style-type: none"> brak placebo 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci kompleksowo oceniani również za pomocą obiektywnych metod (ergospirometria, 6MWT, BNP) osoby wykonujące badania (ergospirometria, echokardiografia, 6MWT) nie były informowane na temat aktualnej farmakoterapii i nie

	były zaangażowane w diagnostykę i leczenie danego chorego
<ul style="list-style-type: none"> • stosunkowo duża liczba chorych (11,1%), którzy zrezygnowali w trakcie badania 	<ul style="list-style-type: none"> ○ okres obserwacji trwał 8 miesięcy ○ w badaniach <i>cross-over</i> zjawisko to jest powszechnie obserwowane
<ul style="list-style-type: none"> • efekty leczenia, przeniesienia, okresowości i sekwencji, które potencjalnie mogą wpływać na wyniki leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ○ przeprowadzono analizy statystyczne, które znacząco zmniejszyły ryzyko wpływania wymienionych efektów na wyniki leczenia
<ul style="list-style-type: none"> • stosunkowo krótki czas obserwacji efektów działania TMZ (6 miesięcy) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ doniesienia literaturowe oceniające działanie TMZ w CHF charakteryzowały się znaczną zmiennością czasu trwania obserwacji (1-48 miesięcy), w większości publikacji czas trwania obserwacji wynosił 6 miesięcy

Tabela 9. Ograniczenia związane z badaniem.

6. Podsumowanie najważniejszych wyników

1. W każdym punkcie czasowym w trakcie trwania badania, nie wykazano istotnych różnic w zakresie VO_2 peak, VO_2 w AT, VE/VCO_2 slope oraz 6MWT w obrębie analizowanych grup.
2. **W grupie nieotrzymującej TMZ wykazano istotną redukcję nasilenia objawów CHF ocenianych w skali NYHA w okresie pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu (średnio o -0,4; $p < 0,01$) oraz istotny wzrost nasilenia objawów w skali NYHA w okresie pomiędzy drugim a ósmym miesiącem obserwacji (średnio o 0,3; $p < 0,05$).**
3. Wykazano, że wśród pacjentów stosujących TMZ, **chorzy z wyjściową $HR \leq 75$ /min mieli istotnie niższe wartości NYHA, w porównaniu z osobami z wyjściową $HR > 75$ /min (średnio o -0,3/min; $p < 0,05$).**
4. W każdym punkcie czasowym w trakcie badania zaobserwowano, że **pacjenci przyjmujący dodatkowo TMZ mieli istotnie, aczkolwiek niewiele wyższą LVEF (średnio o 1,7%; $p < 0,05$)** w porównaniu z chorymi pozostającymi na standardowej farmakoterapii bez TMZ.
5. Chorzy, u których obserwowano **wzrost LVEF $\geq 5\%$ w trakcie stosowania TMZ mieli wyjściowo istotnie niższe stężenie BNP (262,3 \pm 282,7 pg/ml vs. 714,1 \pm 653,9 pg/ml; $p < 0,05$), niższe 1-roczone i 2-letnie ryzyko zgonu (odpowiednio: 3,6 \pm 4,5% vs. 6,9 \pm 5,3%; $p < 0,05$; i 6,9 \pm 7,9% vs. 13,2 \pm 9,7%; $p < 0,05$), oraz wyższą przewidywaną długość życia oszacowaną na podstawie *Seattle Heart Failure Model* (15,5 \pm 7,3 lat vs. 10,7 \pm 6,0 lat; $p < 0,05$) w porównaniu do grupy, w której nie odnotowano wzrostu LVEF $\geq 5\%$ w trakcie otrzymywania TMZ.**
6. W każdym punkcie czasowym w trakcie badania nie wykazano istotnych różnic w zakresie LVEDD w obrębie analizowanych grup.
7. Wykazano **istotny wzrost LVESD w obrębie grupy pozostającej na standardowej farmakoterapii bez TMZ w okresie pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu (średnio o 4,7 mm; $p < 0,05$).** Nie potwierdzono natomiast wzrostu wartości LVESD w tej grupie pacjentów w dalszej obserwacji.
8. W całej badanej grupie, w trakcie 8-miesięcznego okresu obserwacji nie wykazano istotnego wpływu TMZ na ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR: 2,22; 95% CI 0,2-24,5; NS) oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonów (OR 0,5; 95% 0,2-1,2; NS).
9. Nie wykazano pozytywnego wpływu stosowania TMZ na jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza MacNew u stabilnych pacjentów z ciężką HFrEF.

7. Wnioski

1. Stosowanie trimetazydyny przez okres 6 miesięcy nie miało istotnego wpływu na wydolność fizyczną ocenianą kompleksowo zarówno za pomocą metod obiektywnych: ergospirometrii i testu sześciominutowego marszu, jak i subiektywnej oceny nasilenia duszności w skali NYHA w badanej grupie pacjentów ze stabilną, ciężką, przewlekłą niewydolnością serca ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Częstość rytmu serca może modyfikować wpływ trimetazydyny na nasilenie objawów CHF ocenianych w skali NYHA.

2. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że przyjmowanie TMZ może wiązać się z istotną, aczkolwiek niewielką poprawą LVEF. Nie można jednak wykluczyć, że chorzy z wyjściowo mniej zaawansowaną postacią CHF mogą wykazywać lepszą odpowiedź na leczenie TMZ w zakresie poprawy funkcji skurczowej lewej komory serca. Nie udowodniono istotnego wpływu TMZ na redukcję wartości LVEDD i LVESD.

3. Z przeprowadzonej analizy wynika, iż TMZ wydaje się nie mieć istotnego wpływu na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonów, u stabilnych chorych z ciężką CHF ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w okresie 8-miesięcznej obserwacji.

4. W przeprowadzonym badaniu, dołączenie TMZ do standardowej farmakoterapii CHF nie miało pozytywnego wpływu na jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza MacNew w grupie stabilnych pacjentów z ciężką HFrEF.

8. Streszczenie

Tytuł: Ocena wpływu stosowania trimetazydyny na wydolność fizyczną u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Wprowadzenie: Stosowanie trimetazydyny (TMZ) w niewydolności serca od lat budzi kontrowersje i jest przedmiotem debaty w środowiskach naukowych. Podjęcie niniejszej tematyki badania miało na celu próbę określenia znaczenia TMZ w terapii stabilnych pacjentów z ciężką niewydolnością serca ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF).

Cele: 1) Próba kompleksowej oceny wpływu stosowania TMZ na wydolność fizyczną u stabilnych pacjentów z ciężką HFrEF; 2) Ocena wpływu stosowania TMZ na wymiary i funkcję skurczową lewej komory serca w echokardiografii u pacjentów z ciężką HFrEF; 3) Ocena wpływu stosowania TMZ na zdarzenia sercowo-naczyniowe i zgony u stabilnych chorych z ciężką HFrEF w okresie 8 miesięcy obserwacji; 4) Ocena wpływu TMZ na jakość życia u pacjentów ze stabilną, ciężką HFrEF.

Materiał i metody: Do randomizowanego, prospektywnego, otwartego badania naprzemiennego (*cross-over*) włączono 45 pacjentów (w tym 43 mężczyzn) z przewlekłą HFrEF. Interwencja badawcza obejmowała dwa okresy o długości 1 miesiąca i jeden okres 6-miesięczny. Pacjentów losowo przydzielono do jednej z dwóch grup: **Grupa I** - standardowa farmakoterapia i dodatkowo TMZ w dawce 2x35mg przez 1 miesiąc, następnie standardowa farmakoterapia bez TMZ przez kolejny 1 miesiąc i TMZ ponownie dołączona w dawce 2x35mg na okres 6 miesięcy; **Grupa II** - standardowa farmakoterapia bez TMZ przez 1 miesiąc, następnie standardowa farmakoterapia oraz dodatkowo TMZ w dawce 2x35mg przez kolejny 1 miesiąc i ponownie standardowa farmakoterapia bez TMZ przez kolejnych 6 miesięcy. Wyjściowo i po każdym etapie interwencji u pacjentów przeprowadzono: wywiad, badanie fizykalne, EKG, badanie echokardiograficzne, test sześciominutowego marszu (6MWT), badanie ergospirometryczne, ocenę nasilenia objawów w skali NYHA, ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza MacNew oraz oznaczenia BNP i CRP.

Wyniki: Średnia wieku całej badanej grupy wynosiła: 58,2±10,6 lat. Nie wykazano istotnego wpływu TMZ w zakresie: szczytowego zużycia tlenu (VO₂ peak), szczytowego zużycia tlenu

na progu beztlenowym (VO_2 w AT), 6MWT, wymiaru końcowo-rozkurczowego lewej komory (LVEDD), wymiaru końcowo-skurczowego lewej komory (LVESD) czy BNP. Wykazano tendencję do obniżania wartości zależności wentylacji minutowej do ilości wydalanego dwutlenku węgla (VE/VCO₂ slope) u pacjentów z grupy przyjmujących TMZ pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu (średnio o -6,2; $p=0,07$). Odnotowano istotną redukcję nasilenia objawów CHF ocenianych w skali NYHA u pacjentów z grupy nieprzyjmującej TMZ pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu (średnio o -0,4; $p<0,01$) oraz istotny wzrost nasilenia objawów CHF ocenianych w skali NYHA w tej samej grupie w okresie pomiędzy 2-8 miesiącem (średnio o 0,3; $p<0,05$). Wykazano istotnie niższe wartości NYHA w grupie pacjentów z wyjściowym HR \leq 75/min otrzymujących TMZ, w porównaniu z grupą chorych z wyjściowym HR $>$ 75/min i z TMZ (średnio o -0,3/min; $p<0,05$). Zaobserwowano, że w każdym punkcie czasowym pacjenci, którzy przyjmowali dodatkowo TMZ mieli średnio o 1,7% wyższą LVEF w porównaniu z osobami, które otrzymywały standardową farmakoterapię ($p<0,05$). Chorzy, u których obserwowano wzrost LVEF \geq 5% w trakcie stosowania TMZ mieli wyjściowo istotnie niższe stężenie BNP (262,3 \pm 282,7 pg/ml vs. 714,1 \pm 653,9 pg/ml; $p<0,05$), niższe 1-roczone i 2-letnie ryzyko zgonu (odpowiednio: 3,6 \pm 4,5% vs. 6,9 \pm 5,3%; $p<0,05$; i 6,9 \pm 7,9% vs. 13,2 \pm 9,7%; $p<0,05$), oraz wyższą przewidywaną długość życia oszacowaną na podstawie *Seattle Heart Failure Model* (15,5 \pm 7,3 lat vs. 10,7 \pm 6,0 lat; $p<0,05$) w porównaniu do grupy, w której nie odnotowano wzrostu LVEF \geq 5% w trakcie otrzymywania TMZ. W każdym punkcie czasowym w trakcie badania nie wykazano istotnych różnic w zakresie LVEDD w obrębie analizowanych grup. W grupie nieotrzymującej TMZ w okresie pomiędzy pomiarem wyjściowym a oceną po pierwszym miesiącu, odnotowano istotny wzrost wartości LVESD (średnio o 4,7 mm; $p<0,05$), jednak nie obserwowano znaczących zmian w zakresie LVESD w dalszej obserwacji w tej grupie chorych. Nie wykazano istotnego wpływu stosowania TMZ na występowanie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [skorygowany iloraz szans (OR, *odds ratio*): 2,22; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,2-24,5; NS] oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonów (OR 0,5; 95% CI 0,2-1,2; NS). Nie wykazano korzystnego wpływu TMZ w zależności od etiologii HF \leq EF czy wyjściowego stosowania optymalnej farmakoterapii. Zaobserwowano istotne statystycznie pogorszenie jakości życia oceniane za pomocą kwestionariusza MacNew global, physical oraz social w okresie pomiędzy 2-8 miesiącem w grupie otrzymującej TMZ (odpowiednio o -0,39 punktu; $p<0,05$;

o -0,4 punktu; $p < 0,05$; o -0,49 punktu; $p < 0,05$). Zaobserwowano również istotne pogorszenie jakości życia ocenianej w teści MacNew emotional w grupie nieotrzymującej TMZ, w okresie pomiędzy 2-8 miesiącem (średnio o -0,36 punktu; $p < 0,05$).

Wnioski: 1) Stosowanie TMZ przez okres 6 miesięcy nie miało istotnego wpływu na wydolność fizyczną ocenianą kompleksowo zarówno za pomocą metod obiektywnych: ergospirometrii i testu sześciominutowego marszu, jak i subiektywnej oceny nasilenia duszności w skali NYHA w badanej grupie pacjentów ze stabilną, ciężką, przewlekłą niewydolnością serca ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Częstość rytmu serca może modyfikować wpływ TMZ na nasilenie objawów CHF ocenianych w skali NYHA; 2) Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że przyjmowanie TMZ może wiązać się z istotną, aczkolwiek niewielką poprawą LVEF. Nie można jednak wykluczyć, że chorzy z wyjściowo mniej zaawansowaną postacią CHF mogą wykazywać lepszą odpowiedź na leczenie TMZ w zakresie poprawy funkcji skurczowej lewej komory serca. Nie udowodniono istotnego wpływu TMZ na redukcję wartości LVEDD i LVESD; 3) Z przeprowadzonej analizy wynika, iż TMZ wydaje się nie mieć istotnego wpływu na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonów, u stabilnych chorych z ciężką CHF ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w okresie 8-miesięcznej obserwacji; 4) W przeprowadzonym badaniu, dołączenie TMZ do standardowej farmakoterapii CHF nie miało pozytywnego wpływu na jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza MacNew w grupie stabilnych pacjentów z ciężką HFrEF.

Summary

Title: The impact of trimetazidine on functional capacity in patients with chronic heart failure (CHF).

Background: Additional use of trimetazidine (TMZ) in heart failure remains a controversial issue and is a matter of debate among scientists. This study was conducted in order to assess the importance of TMZ in pharmacotherapy of stable patients with severe heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF).

Aims: 1) Comprehensive assessment of the effect of TMZ on functional capacity in stable severe HFrEF patients; 2) Assessment of the effect of TMZ on left ventricle diameters and systolic function in echocardiography in severe HFrEF patients; 3) Evaluation of the effect of TMZ on cardiovascular events and mortality in stable severe HFrEF patients in 8-month observation; 4) Assessment of the effect of TMZ on quality of life in severe HFrEF patients.

Material and methods: Forty-five patients with chronic HFrEF (43 males) were randomised in a prospective, open label, cross-over study in the course of which they were subjected to trimetazidine (35mg b.i.d) for two periods of 1 month and one period of 6 months. Patients were randomised to two groups: **Group I** - standard pharmacotherapy and additionally TMZ 35mg b.i.d. for 1 month, then standard pharmacotherapy without TMZ for the following 1 month and once again TMZ 35mg b.i.d. for 6 months; **Group II** - standard pharmacotherapy without TMZ for 1 month, then standard pharmacotherapy and additionally TMZ 35mg b.i.d. for the following 1 month and once again standard pharmacotherapy without TMZ for 6 months. Initially and at the end of each period, all patients underwent medical history and physical examination, ECG, echocardiography, six minute walk test (6MWT), cardiopulmonary stress testing, symptom severity evaluation in NYHA classification, quality of life assessment using MacNew questionnaire and BNP and CRP assessment.

Results:

The mean age of the study group was 58.2 ± 10.6 years. No significant effects of TMZ on peak oxygen uptake (VO_2 peak), oxygen uptake at anaerobic threshold (VO_2 (AT)), 6MWT, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD) or BNP were observed in any group. The patients who received TMZ for 1 month had tendency towards lower VE/VCO₂ slope values in comparison to patients who were not given TMZ

(mean difference of -6.2, $p=0.07$). There was a significant symptoms severity reduction evaluated in NYHA scale in the group that did not receive TMZ for the first month (mean difference of -0.4, $p<0.01$). Moreover a significant increase in CHF symptoms severity was found in the same group during the 6-month observation (mean difference of 0.3, $p<0.05$). There was a significantly lower symptoms severity assessed in NYHA classification in the patients with initial $HR\leq 75$ bpm who received TMZ in comparison to other patients with initial $HR>75$ bpm and with TMZ treatment (mean difference of -0.3 bpm, $p<0.05$). Moreover, during the whole study the patients who were given TMZ had on average a 1.7% higher LVEF when compared to the patients who received standard therapy ($p<0.05$). The patients who had a rise in LVEF $\geq 5\%$ during TMZ treatment had significantly reduced initial BNP (262.3 ± 282.7 pg/ml vs. 714.1 ± 653.9 pg/ml, $p<0.05$), lower 1-year and 2-year risk of death ($3.6\pm 4.5\%$ vs. $6.9\pm 5.3\%$; $p<0.05$ and $6.9\pm 7.9\%$ vs. $13.2\pm 9.7\%$, $p<0.05$, respectively) and higher predicted life expectancy assessed in *Seattle Heart Failure Model* (15.5 ± 7.3 lat vs. 10.7 ± 6.0 lat, $p<0.05$) in comparison to the patients without rise in LVEF $\geq 5\%$ during TMZ treatment. In analysed period no changes in LVEDD in any group were found. The patients who did not receive TMZ for the first month had a significant increase in LVESD (mean difference of 4.7 mm, $p<0.05$). Nevertheless, no significant changes in LVESD were found in this group in further observation. No significant effect of TMZ on cardiovascular deaths [adjusted odds ratio (OR): 2.22, 95% confidence interval (CI) 0.2-24.5, NS] or cardiovascular events including deaths (OR 0.5, 95% CI 0.2-1.2, NS) were observed. In addition, no beneficial effects of TMZ in relation to HFrEF etiology or initial optimal pharmacotherapy were found. Moreover, a significant decrease in the quality of life assessed in MacNew global, physical and social was observed in patients who received TMZ for 6 months (mean difference of -0.39 points, $p<0.05$; -0.4 points, $p<0.05$ and -0.49 points, $p<0.05$, respectively). There was also a significant decrease in MacNew emotional subscale in patients who did not receive TMZ for 6 months (mean difference of -0.36 points; $p<0.05$).

Conclusions: 1) The 6-month treatment with trimetazidine had no effect on functional capacity comprehensively assessed both in objective tests: cardiopulmonary stress testing and 6MWT and subjective symptom severity assessment in NYHA classification in chronic severe HFrEF patients. Heart rate may modulate the effect of TMZ on symptoms severity assessed in NYHA classification; 2) The results of the study indicate that TMZ treatment may be associated with significant but small rise in LVEF. It cannot be excluded that patients with

less advanced CHF may have a better response to TMZ treatment with regards to left ventricular systolic function. No significant effect of TMZ on LVEDD and LVESD was observed; 3) According to the analysis it seems that TMZ has no effect on cardiovascular events including death in stable severe CHrEF patients during an 8-month follow-up; 4) In this study, treatment with TMZ had no positive effect on quality of life assessed in MacNew questionnaire in stable patients with severe HFrEF.

9. Spis rycin

Rycina 1. Metabolizm substratów w zdrowym sercu.....	12
Rycina 2. Metabolizm substratów w niewydolnym sercu.....	14
Rycina 3. Mechanizm działania trimetazydyny.....	23
Rycina 4. Schemat badania.....	30
Rycina 5. Wartości VO ₂ peak w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	39
Rycina 6. Wartości VO ₂ (AT) w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	40
Rycina 7. Wartości VE/VCO ₂ slope w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	41
Rycina 8. Wartości dystansu w teście 6-minutowego marszu w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	42
Rycina 9. Nasilenie objawów CHF ocenianych w klasie NYHA w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	43
Rycina 10. Wartości LVEF w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	45
Rycina 11. Wartości LVEDD w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	46

Rycina 12. Wartości LVESD w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	47
Rycina 13. Wartości BNP w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	48
Rycina 14. Wartości CRP w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	49
Rycina 15. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera dla całej grupy badanej.....	50
Rycina 16. Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych w obrębie całej grupy badanej.....	51
Rycina 17. Krzywa Kaplana-Meiera w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych (hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, adekwatna interwencja ICD, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) z podziałem na grupy.....	52
Rycina 18. Jakość życia oceniana za pomocą testu MacNew global w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	53
Rycina 19. Jakość życia oceniana za pomocą testu MacNew physical w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	54
Rycina 20. Jakość życia oceniana za pomocą testu MacNew emotional w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	55
Rycina 21. Wartości testu MacNew social w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania)	

i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).....	56
--	----

10. Spis tabel

Tabela 1. Skala NYHA.....	9
Tabela 2. Charakterystyka grupy I i grupy II.....	36
Tabela 3. Farmakoterapia w grupie I i w grupie II.....	38
Tabela 4. Zestawienie różnic pomiędzy pacjentami z CHF o etiologii wieńcowej i niewieńcowej stosującymi TMZ.....	57
Tabela 5. Zestawienie różnic pomiędzy pacjentami z wyjściową częstością rytmu serca $\leq 75/\text{min}$ i z częstością $>75/\text{min}$	58
Tabela 6. Zestawienie różnic pomiędzy pacjentami z wyjściową częstością rytmu serca $\leq 75/\text{min}$ i z częstością $>75/\text{min}$ stosującymi TMZ.....	59
Tabela 7. Zestawienie różnic pomiędzy pacjentami stosującymi TMZ i z optymalną farmakoterapię a chorymi z TMZ bez optymalnej farmakoterapii.....	60
Tabela 8. Porównanie pacjentów, u których zaobserwowano wzrost $\text{LVEF} \geq 5\%$ w trakcie stosowania TMZ a chorymi bez wzrostu $\text{LVEF} \geq 5\%$ podczas przyjmowania TMZ.....	61
Tabela 9. Ograniczenia związane z badaniem.....	79

11. Piśmiennictwo

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members.; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975.
2. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, Mangone L, Francisci S; EURO CARE Working Group. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. *Int J Cancer.* 2012 Oct 1;131(7):1649-58.
3. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, Nur U, Tracey E, Coory M, Hatcher J, McGahan CE, Turner D, Marrett L, Gjerstorff ML, Johannesen TB, Adolfsson J, Lambe M, Lawrence G, Meechan D, Morris EJ, Middleton R, Steward J, Richards MA; ICBP Module 1 Working Group. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet.* 2011 Jan 8;377(9760):127-38.
4. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jul;66(4):271-89.
5. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013 Jul;15(7):808-17.
6. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, Lassus J, Cohen-Solal A, Plaisance P, Pavillon G, Jois P, Fonarow GC, Jouglu E, Mebazaa A; GREAT network. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail.* 2012 Mar;14(3):234-9.
7. Rywik TM, Koziarek J, Piotrowski W, Leszek P, Rozentryt P, Zieliński T, Korewicki J, Broda G. Trends in heart failure mortality in Poland between 1980 and 2010. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(12):664-71.

8. Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A, Lindenfeld J, Ghali J, Barnett JH, Feldman AM, Bristow MR. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2329-34.
9. Asano R, Kajimoto K, Oka T, Sugiura R, Okada H, Kamishima K, Hirata T, Sato N; investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Association of New York Heart Association functional class IV symptoms at admission and clinical features with outcomes in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230:585-91.
10. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391-479.
11. Ashrafian H, Neubauer S. Metabolic modulation in heart failure: high time for a definitive clinical trial. *Heart*. 2011 Feb;97(4):267-8.
12. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30-41.
13. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Budi Siswanto B, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC HeartFailure* 2015;1:4–25.
14. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, Ikonomidis JS, Khavjou O, Konstam MA, Maddox TM, Nichol G, Pham M, Piña IL, Trogdon JG. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
15. Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Zalewska H. Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2013.
16. Ardehali H, Sabbah HN, Burke MA, Sarma S, Liu PP, Cleland JG, Maggioni A, Fonarow GC, Abel ED, Campia U, Gheorghiu M. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(2):120–9.
17. Hunter WG, Kelly JP, McGarrah RW 3rd, Kraus WE, Shah SH. Metabolic Dysfunction in Heart Failure: Diagnostic, Prognostic, and Pathophysiologic Insights From Metabolomic Profiling. *Curr Heart Fail Rep*. 2016 Jun;13(3):119-31.

18. Stanley WC. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* 2005;85(3):1093–129.
19. Ardehali H, Sabbah HN, Burke MA, Sarma S, Liu PP, Cleland JG, Maggioni A, Fonarow GC, Abel ED, Campia U, Gheorghiade M. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies. *Eur J Heart Fail.* 2012 Feb;14(2):120-9.
20. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest.* 2005 Mar;115(3):500-8.
21. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Scheinin M, Nagren K, Airaksinen J, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Knuuti J, 2006a. Decreased myocardial free fatty acid uptake in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: evidence of relationship with insulin resistance and left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2006;12(8):644-652.
22. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(1):207–58.
23. Lopatin YM, Rosano GM, Fragasso G, Lopaschuk GD, Seferovic PM, Gowdak LH, Vinereanu D, Hamid MA, Jourdain P, Ponikowski P. Rationale and benefits of trimetazidine by acting on cardiac metabolism in heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;203:909-15.
24. Sabbah HN. Silent disease progression in clinically stable heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017 Apr;19(4):469-78.
25. Fiedler LR, Maifoshie E, Schneider MD. Mouse models of heart failure: cell signaling and cell survival. *Curr Top Dev Biol.* 2014;109:171–247.
26. Johnson FL. Pathophysiology and etiology of heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32:9–19.
27. Haudek SB, Taffet GE, Schneider MD, Mann DL. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways. *J Clin Invest.* 2007; 117(9):2692–701.
28. Sharov VG, Todor A, Khanal S, Imai M, Sabbah HN. Cyclosporine A attenuates mitochondrial permeability transition and improves mitochondrial respiratory function in cardiomyocytes isolated from dogs with heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42:150–8.
29. Sugamura K, Keaney JF Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *FreeRadical Biol Med.* 2011;51:978–92.
30. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007;356:1140–51.

31. Allard MF, Emanuel PG, Russell JA, Bishop SP, Digerness SB, Anderson PG. Preischemic glycogen reduction or glycolytic inhibition improves postischemic recovery of hypertrophied rat hearts. *Am J Physiol.* 1994;267(1 Pt 2):H66-74.
32. Razeghi P, Young ME, Ying J, Depre C, Uray IP, Kolesar J, Shipley GL, Moravec CS, Davies PJ, Frazier OH, Taegtmeyer H. Downregulation of metabolic gene expression in failing human heart before and after mechanical unloading. *Cardiology.* 2002;97:203–9.
33. Liu B, Clanachan AS, Schulz R i Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. *Circ Res.* 1996;79:940–8.
34. Ljubojevic S, Radulovic S, Leitinger G, Sedej S, Sacherer M, Holzer M, Winkler C, Pritz E, Mittler T, Schmidt A, Sereinigg M, Wakula P, Zissimopoulos S, Bisping E, Post H, Marsche G, Bossuyt J, Bers DM, Kockskämper J, Pieske B. Early remodeling of perinuclear Ca²⁺ stores and nucleoplasmic Ca²⁺ signaling during the development of hypertrophy and heart failure. *Circulation.* 2014 Jul 15;130(3):244-55.
35. Lou Q, Janardhan A, Efimov IR. Remodeling of calcium handling in human heart failure. *Adv Exp Med Biol.* 2012;740:1145-74.
36. Kiec-Wilk B, Petkow-Dimitrow P, Kwasniak M, Dembinska-Kiec A. Role of impaired calcium homeostasis in the development of cardiac hypertrophy. *Kardiol Pol.* 2009 Dec; 67(12):1396-402.
37. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:1–20.
38. Lompré AM, Hajjar RJ, Harding SE, Kranias EG, Lohse MJ, Marks AR. Ca²⁺ cycling and new therapeutic approaches for heart failure. *Circulation.* 2010 Feb 16;121(6):822-30.
39. Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest.* 2013 Jan;123(1):46-52.
40. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1;35(3):569–82.
41. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014 Feb;71(4):549-74.
42. Baicu CF, Stroud JD, Livesay VA, Hapke E, Holder J, Spinale FG, Zile MR. Changes in extracellular collagen matrix alter myocardial systolic performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Jan;284(1):H122-32.

43. Wang J, Hoshijima M, Lam J, Zhou Z, Jokiela A, Dalton ND, Hultenby K, Ruiz-Lozano P, Ross J Jr, Tryggvason K, Chien KR. Cardiomyopathy associated with microcirculation dysfunction in laminin alpha4 chain-deficient mice. *J Biol Chem*. 2006 Jan 6;281(1):213-20.
44. Schelbert EB, Fonarow GC, Bonow RO, Butler J, Gheorghiade M. Therapeutic targets in heart failure: refocusing on the myocardial interstitium. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 3;63(21):2188-98.
45. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(5):365-71.
46. Lee CS, Tkacs NC. Current concepts of neurohormonal activation in heart failure: mediators and mechanisms. *AACN Adv Crit Care*. 2008 Oct-Dec;19(4):364-85;quiz 386-7.
47. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. *Cardiovasc Ther*. 2009 Fall;27(3):187-93.
48. Francis GS, Felker GM, Tang WH. A Test in Context: Critical Evaluation of Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jan 26;67(3):330-7.
49. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005; 331:1379.
50. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:130-9.
51. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151:999-1005.
52. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-207.
53. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart

failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–50.

54. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:429–39.

55. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:857–64.

56. Radford MJ, Arnold JM, Bennett SJ, Cinquegrani MP, Cleland JG, Havranek EP, Heidenreich PA, Rutherford JD, Spertus JA, Stevenson LW, Goff DC, Grover FL, Malenka DJ, Peterson ED, Redberg RF; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with chronic heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Data Standards): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1888-916.

57. Brawner CA, Shafiq A, Aldred HA, Ehrman JK, Leifer ES, Selektor Y, Tita C, Velez M, Williams CT, Schairer JR, Lanfear DE, Keteyian SJ. Comprehensive analysis of cardiopulmonary exercise testing and mortality in patients with systolic heart failure: the Henry Ford Hospital cardiopulmonary exercise testing (FIT-CPX) project. *J Card Fail*. 2015 Sep;21(9):710-8.

58. Corrà U, Giordano A, Mezzani A, Gnemmi M, Pistono M, Caruso R, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Feb;19(1):32-40.

59. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, Gensini GF. Prognostic value of 6minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail*. 2003 Jun;5(3):247-52.

60. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in

patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010;12:1564–70.

61. Emdin CA, Callender T, Cao J, McMurray JJ, Rahimi K. Meta-Analysis of Large-Scale Randomized Trials to Determine the Effectiveness of Inhibition of the Renin-Angiotensin Aldosterone System in Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2015 Jul 1;116(1):155-61.

62. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*, 2005;112:2426–35.

63. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.

64. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2015; 35:823–37.

65. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013;34:886–93.

66. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–85.

67. Faris RF, Flather M, Purcell H et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD003838.

68. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res*. 2000;86(5):580-8.

69. Dézsi CA. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Ther*. 2016;23(3):e871-9.

70. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos

P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.

71. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf.

72. Zhou X, Chen J. treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One*. 2014 May 5;9(5):e94660.

73. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 6;59(10):913-22.

74. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011 Feb;97(4):278-86.

75. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*. 2015;131(1):22-9.

76. Zhao Y, Peng L, Luo Y, Li S, Zheng Z, Dong R, Zhu J, Liu J. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease : A meta-analysis. *Herz*. 2016 Sep;41(6):514-22.

77. Zemljic G, Bunc M, Vrtovec B. Trimetazidine shortens QTc interval in patients with ischemic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010 Mar;15(1):31-6.

78. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Akdag S, Gumrukcuoglu HA. The effects of trimetazidine on p-wave duration and dispersion in heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Feb;32(2):239-44.

79. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, Taccardi AA, Barsotti A. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Nov;50(5):585-9.

80. Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2007 Oct;62(5):493-9.
81. Jatain S, Kapoor A, Sinha A, Khanna R, Kumar S, Garg N, Tewari S, Goel P. Metabolic manipulation in dilated cardiomyopathy: Assessing the role of trimetazidine. *Indian Heart J.* 2016;68(6):803-8.
82. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, Esposito A, Palloschi A, Lattuada G, Scifo P, Calori G, Del Maschio A, Margonato A. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2006 Apr;27(8):942-8.
83. Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E, Volpe L. Trimetazidine potentiates the effects of exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy referred for cardiac rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008 Oct;15(5):533-40.
84. Winter JL, Castro PF, Quintana JC, Altamirano R, Enriquez A, Verdejo HE, Jalil JE, Mellado R, Concepción R, Sepúlveda P, Rossel V, Sepúlveda L, Chiong M, García L, Lavandero S. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study. *J Card Fail.* 2014 Mar;20(3):149-54.
85. Ding H, Hu GL, Zheng XY, Chen Q, Threapleton DE, Zhou ZH. The method quality of cross-over studies involved in Cochrane Systematic Reviews. *PLoS One.* 2015 Apr 13;10(4):e0120519.
86. Arena R, Cahalin LP, Borghi-Silva A, Phillips SA. Improving functional capacity in heart failure: the need for a multifaceted approach. *Curr Opin Cardiol.* 2014 Sep;29(5):467-74.
87. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Curr Opin Cardiol.* 2014 Sep;29(5):467-74.
88. Momen A, Ali M, Karmakar PK, Ali MZ, Haque A, Khan MR, Khalil MI, Hossain MS, Huda RM, Goni MN. Effects of sustained-release trimetazidine on chronically dysfunctional myocardium of ischemic dilated cardiomyopathy - Six months follow-up result. *Indian Heart J.* 2016;68(6):809-15.
89. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, D'Apolito G, Barsotti A. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2007 Sep;154(3):602.e1-5.

90. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778-86.
91. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EA, Zuckermann A. The 2016 international society for heart lung transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1-23.
92. Straburzyńska-Migaj E. Testy spiroergometryczne w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2010.
93. Agostoni P, Corra U, Cattadori G, Veglia F, Battaia E, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Guazzi M, Belardinelli R, Parati G, Magri D, Fiorentini C, Cicoira M, Salvioni E, Giovannardi M, Mezzani A, Scrutinio D, Di Lenarda A, Mantegazza V, Ricci R, Apostolo A, Iorio A, Paolillo S, Palermo P, Contini M, Vassanelli C, Passino C, Piepoli MF. Prognostic value of indeterminable anaerobic threshold in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:977-87.
94. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: A prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest*. 2004;126:942-50.
95. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, Sisti M, Demichelis B, Febo O, Forni G, Riccardi R, Riccardi PG, Capomolla S, Cobelli F, Tavazzi L. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: Toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:766-75.
96. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*. 2012 Dec;33(23):2917-27.
97. Arena R, Humphrey R, Peberdy MA. Prognostic ability of VE/VCO₂ slope calculations using different exercise test time intervals in subjects with heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:463-8.
98. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007 May 8; 115(18):2410-7.
99. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on

Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):191-225.

100. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Brentana L, Cas LD. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):687–91.

101. Zielińska D, Bellwon J, Rynkiewicz A, Elkady MA. Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure patients undergoing cardiac surgery: a literature review. *Rehabil Res Pract*. 2013;2013:965494.

102. Du H, Newton PJ, Salamonson Y, Carrieri-Kohlman VL, Davidson PM. A review of the six-minute walk test: its implication as a self-administered assessment tool. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2009;8(1):2–8.

103. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangnes E, Dickinson MG. Triangulating clinically meaningful change in the six-minute walk test in individuals with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2012;23(3):5–15.

104. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48(8):783-5.

105. Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, Nabb S, Clark AL, Cleland JG. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(17):1742-51.

106. Täger T, Hanholz W, Cebola R, Fröhlich H, Franke J, Doesch A, Katus HA, Wians FH Jr, Frankenstein L. Minimal important difference for 6-minute walk test distances among patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):94-8.

107. Thrainsdottir IS, von Bibra H, Malmberg K, Rydén L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004 Jul;44(1):101-8.

108. Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, Sahin M. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study. *Heart Vessels*. 2009 Jul;24(4):277-82.

109. Fragasso G, Palloshi A, Puccetti P, Silipigni C, Rossodivita A, Pala M, Calori G, Alfieri O, Margonato A. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 5;48(5):992-8.

110. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, Cappola TP, Fang JC. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):2380-7.
111. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM, Gorcsan J 3rd, Kip KE, Dec GW; IMAC Investigators. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 6;58(11):1112-8.
112. Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 18;60(24):2465-72.
113. De Maria R, Landolina M, Gasparini M, Schmitz B, Campolo J, Parolini M, Sanzo A, Galimberti P, Bianchi M, Brand SM, Parodi O, Lunati M. Genetic variants of the renin-angiotensin-aldosterone system and reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail*. 2012 Oct;18(10):762-8.
114. Fragasso G, Rosano G, Baek SH, Sisakian H, Di Napoli P, Alberti L, Calori G, Kang SM, Sahakyan L, Sanosyan A, Vitale C, Marazzi G, Margonato A, Belardinelli R. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2013 Mar 10;163(3):320-5.
115. Zhao P, Zhang J, Yin XG, Maharaj P, Narraindoo S, Cui LQ, Tang YS. The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Life Sci*. 2013 Mar 28;92(11):633-8.
116. Di Napoli P. The metabolic approach to improving prognosis in ischemic heart disease. *Heart Metab*. 2007;36:27–31.
117. Belardinelli R, Cianci G, Gigli M, Mazzanti M, Lacalaprice F. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:611–5.
118. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:271–8.
119. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Någren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:1250–8.

120. Uuetoa T. Clinical overview of trimetazidine (Vastarel MR) in patients with heart failure. *Heart Metab.* 2010;47:23–6.
121. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:886–94.
122. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIfUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:817–21.
123. Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:11–22.
124. Dobre, D., Borer, J. S., Fox, K., Swedberg, K., Adams, K. F., Cleland, J. G.F., Cohen-Solal, A., Gheorghiade, M., Gueyffier, F., O'Connor, C. M., Fiuzat, M., Patak, A., Piña, I. L., Rosano, G., Sabbah, H. N., Tavazzi, L. and Zannad, F. Heart rate: a prognostic factor and therapeutic target in chronic heart failure. The distinct roles of drugs with heart rate-lowering properties. *European Journal of Heart Failure.* 2014;16:76–85.
125. Fragasso G, Salerno A, Lattuada G, Cuko A, Calori G, Scollo A, Ragogna F, Arioli F, Bassanelli G, Spoladore R, Luzi L, Margonato A, Perseghin G. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart.* 2011 Sep;97(18):1495-500.
126. Marazzi G, Gebara O, Vitale C, Caminiti G, Wajngarten M, Volterrani M, Ramires JA, Rosano G, Fini M. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther.* 2009 Apr;26(4):455-61.
127. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004 Oct;25(20):1814-21.
128. Beyer-Westendorf J, Büller H. External and internal validity of open label or double-blind trials in oral anticoagulation: better, worse or just different? *J Thromb Haemost.* 2011 Nov;9(11):2153-8.
129. Furberg CD, Soliman EZ. Double-blindness protects scientific validity. *J Thromb Haemost* 2008 Feb;6(2):230-1.

8. Aneks

W dodatkowych tabelach przedstawiono zmiany i wartości średnie badanych parametrów w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I i grupy II:

Zmienna: VO ₂ peak (ml/kg/min)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	0,3±1,04	0,768
1 vs 0	II	-0,4±1,04	0,896
2 vs 1	I	0,8±1,05	0,445
2 vs 1	II	-0,03±1,05	0,977
8 vs 2	I	-0,3±0,61	0,599
8 vs 2	II	-0,6±0,59	0,302

Tabela dodatkowa 1. Zmiany VO₂ peak w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

¹ zmiana VO₂ peak pomiędzy miesiącami

VO ₂ peak ml/kg/min (liczba oznaczeń: 155)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	12,6	0,8	10,9-14,1
0/I	11,4	0,8	9,8-13,0
1/II	12,4	0,8	10,8-14,0
1/I	11,7	0,8	10,1-13,3
2/II	12,4	0,8	10,8-14,0
2/I	12,5	0,8	10,9-14,1
8/II	11,8	0,8	10,21-13,4
8/I	12,2	0,8	10,5-13,9

Tabela dodatkowa 1 A. Wartości średnie VO₂ peak ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: VO ₂ w AT (ml/kg/min)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	0,05±0,99	0,961
1 vs 0	II	0,2±0,97	0,843
2 vs 1	I	0,2±1,0	0,861
2 vs 1	II	0,27±1,0	0,789
8 vs 2	I	0,8±0,7	0,277
8 vs 2	II	-0,6±0,7	0,335

Tabela dodatkowa 2. Zmiany VO₂ w AT w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

¹ zmiana VO₂ w AT pomiędzy miesiącami

VO ₂ w AT ml/kg/min (liczba oznaczeń: 110)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	9,1	0,7	7,6-10,5
0/I	8,7	0,8	7,2-10,2
1/II	9,2	0,8	7,8-10,7
1/I	8,7	0,7	7,3-10,2
2/II	9,5	0,8	8,0-11,0
2/I	8,9	0,8	7,4-10,5
8/II	8,9	0,7	7,4-10,3
8/I	9,7	0,8	8,1-11,3

Tabela dodatkowa 2 A. Wartości średnie VO₂ w AT ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: VE/VCO ₂ slope			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	-6,2±3,4	0,07
1 vs 0	II	1,9±3,3	0,572
2 vs 1	I	1,9±3,5	0,571
2 vs 1	II	-0,2±3,5	0,944
8 vs 2	I	3,2±2,8	0,251
8 vs 2	II	-1,5±2,6	0,581

Tabela dodatkowa 3. Zmiany VE/VCO₂ slope w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).
¹ zmiana VE/VCO₂ slope pomiędzy miesiącami

VE/VCO ₂ slope (liczba oznaczeń: 134)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	40,3	2,3	35,8-44,9
0/I	47,2	2,4	42,4-51,9
1/II	42,2	2,4	37,4-47,0
1/I	40,9	2,5	36,0-45,9
2/II	41,9	2,6	36,9-46,9
2/I	42,9	2,5	38,0-47,8
8/II	40,5	2,4	35,8-45,2
8/I	46,1	2,8	40-6-51,6

Tabela dodatkowa 3 A. Wartości średnie VE/VCO₂ slope ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: 6MWT (m)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	38,9±28,9	0,179
1 vs 0	II	23,6±28,9	0,415
2 vs 1	I	11,9±29,3	0,685
2 vs 1	II	27,2±29,4	0,355
8 vs 2	I	-26,2±17,7	0,139
8 vs 2	II	3,6±16,9	0,831

Tabela dodatkowa 4. Zmiany 6MWT w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

¹ zmiana 6MWT pomiędzy miesiącami

6MWT m (liczba oznaczeń: 157)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	391,9	21,9	349,0-434,9
0/I	377,8	22,3	334,0-421,6
1/II	415,6	22,7	371,1-460,1
1/I	416,7	22,3	373,1-460,4
2/II	442,8	22,6	398,4-487,1
2/I	428,6	22,9	383,7-473,5
8/II	446,4	21,9	403,5-489,2
8/I	402,4	24,2	355,1-449,8

Tabela dodatkowa 4 A. Wartości średnie 6MWT ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: NYHA			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	0,1±0,1	0,441
1 vs 0	II	-0,4±0,1	0,008
2 vs 1	I	-0,3±0,1	0,057
2 vs 1	II	0,1±0,1	0,554
8 vs 2	I	-0,1±0,1	0,392
8 vs 2	II	0,3±0,1	0,011

Tabela dodatkowa 5. Zmiany nasilenia objawów oceniane w skali NYHA w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

¹ zmiana NYHA pomiędzy miesiącami

NYHA (liczba oznaczeń: 160)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	2,4	0,1	2,2-2,6
0/I	2,3	0,1	2,1-2,5
1/II	2,0	0,1	1,8-2,3
1/I	2,4	0,1	2,2-2,6
2/II	2,1	0,1	1,9-2,3
2/I	2,1	0,1	1,9-2,3
8/II	2,4	0,1	2,2-2,6
8/I	2,0	0,1	1,8-2,2

Tabela dodatkowa 5 A. Średnia wartość punktowa w skali NYHA ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: LVEF (%)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	-1,6±1,8	0,372
1 vs 0	II	0,8±1,8	0,650
2 vs 1	I	2,2±1,8	0,214
2 vs 1	II	-0,2±1,8	0,915
8 vs 2	I	2,1±1,1	0,059
8 vs 2	II	-0,4±1,1	0,698

Tabela dodatkowa 6. Zmiany LVEF w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

¹ zmiana LVEF pomiędzy miesiącami

LVEF % (liczba oznaczeń: 156)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	22,2	1,3	19,7-24,8
0/I	23,9	1,3	21,3-26,6
1/II	23,0	1,4	20,4-25,7
1/I	22,4	1,3	19,7-24,9
2/II	22,9	1,4	20,2-25,5
2/I	24,6	1,4	21,9-27,3
8/II	22,4	1,3	19,8-25,0
8/I	26,7	1,5	23,8-29,6

Tabela dodatkowa 6 A. Wartości średnie LVEF% ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: LVEDD (mm)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	-0,2±1,8	0,908
1 vs 0	II	1,3±1,8	0,454
2 vs 1	I	-0,5±1,8	0,758
2 vs 1	II	0,6±1,8	0,734
8 vs 2	I	-0,1±0,9	0,916
8 vs 2	II	-0,4±0,9	0,635

Tabela dodatkowa 7. Zmiany LVEDD w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

¹ zmiana LVEDD pomiędzy miesiącami

LVEDD mm (liczba oznaczeń: 146)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	71,5	1,6	68,3-74,6
0/I	72,8	1,6	69,7-75,9
1/II	72,8	1,6	69,6-75,9
1/I	72,6	1,6	69,5-75,7
2/II	73,4	1,6	70,2-76,6
2/I	72,1	1,6	68,9-75,2
8/II	72,9	1,6	69,9-76,1
8/I	71,9	1,7	68,6-75,3

Tabela dodatkowa 7 A. Wartości średnie LVEDD ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: LVESD (mm)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	-2,1±2,1	0,326
1 vs 0	II	4,7±2,1	0,030
2 vs 1	I	1,9±2,1	0,364
2 vs 1	II	-1,2±2,1	0,584
8 vs 2	I	-1,2±1,1	0,294
8 vs 2	II	-0,4±1,1	0,724

Tabela dodatkowa 8. Zmiany LVESD w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

¹ zmiana LVESD pomiędzy miesiącami

LVESD mm (liczba oznaczeń: 142)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	60,0	1,8	56,4-63,6
0/I	64,9	1,8	61,3-68,5
1/II	64,7	1,9	61,0-68,3
1/I	62,8	1,8	59,3-66,4
2/II	63,5	1,9	59,9-67,1
2/I	64,8	1,9	61,1-68,4
8/II	63,1	1,8	59,6-66,6
8/I	63,6	1,9	59,8-67,4

Tabela dodatkowa 8 A. Wartości średnie LVESD ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: BNP (pg/ml)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	16,1±160,6	0,920
1 vs 0	II	97,6±160,3	0,542
2 vs 1	I	56,9±161,7	0,724
2 vs 1	II	-128,4±162,2	0,428
8 vs 2	I	103,3±89,3	0,247
8 vs 2	II	-4,99±85,3	0,953

Tabela dodatkowa 9. Zmiany BNP w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

¹ zmiana BNP pomiędzy miesiącami

BNP pg/ml (liczba oznaczeń: 158)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	615,3	127,9	364,5-866,1
0/I	630,9	130,8	374,6-887,2
1/II	712,9	130,9	456,3-969,6
1/I	647,0	128,7	394,8-899,3
2/II	584,5	130,4	327,9-841,1
2/I	704,0	132,4	444,6-963,5
8/II	579,5	126,2	332,2-826,9
8/I	807,3	138,5	535,9-1078,7

Tabela dodatkowa 9 A. Wartości średnie BNP ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: CRP (mg/l)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	3,9±1,7	0,022
1 vs 0	II	1,9±1,7	0,255
2 vs 1	I	-3,1±1,7	0,071
2 vs 1	II	-0,9±1,8	0,592
8 vs 2	I	0,5±1,7	0,781
8 vs 2	II	1,1±1,6	0,513

Tabela dodatkowa 10. Zmiany CRP w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

¹zmiana CRP pomiędzy miesiącami

CRP mg/l (liczba oznaczeń: 146)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	3,5	1,1	1,31-5,8
0/I	2,5	1,2	0,03-4,9
1/II	5,4	1,2	3,0-7,9
1/I	6,4	1,2	4,0-8,8
2/II	4,5	1,3	1,9-7,1
2/I	3,2	1,3	0,8-5,7
8/II	5,5	1,3	3,0-8,1
8/I	3,7	1,4	0,9-6,5

Tabela dodatkowa 10 A. Wartości średnie CRP ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: MacNew global (punkty)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	0,05±0,3	0,829
1 vs 0	II	0,2±0,3	0,375
2 vs 1	I	0,3±0,2	0,179
2 vs 1	II	-0,003±0,3	0,991
8 vs 2	I	-0,4±0,2	0,019
8 vs 2	II	-0,2±0,1	0,196

Tabela dodatkowa 11. Zmiany MacNew global w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).
¹zmiana MacNew global pomiędzy miesiącami

MacNew global pkt (liczba oznaczeń: 85)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	5,1	0,2	4,7-5,5
0/I	5,1	0,2	4,7-5,5
1/II	5,3	0,2	4,9-5,7
1/I	5,2	0,2	4,8-5,5
2/II	5,3	0,2	4,9-5,7
2/I	5,5	0,2	5,1-5,9
8/II	5,1	0,2	4,8-5,5
8/I	5,1	0,2	4,7-5,5

Tabela dodatkowa 11 A. Średnia punktów w skali MacNew global ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: MacNew physical (punkty)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	0,2±0,3	0,411
1 vs 0	II	0,1±0,3	0,801
2 vs 1	I	0,1±0,3	0,675
2 vs 1	II	0,05±0,3	0,873
8 vs 2	I	-0,4±0,2	0,04
8 vs 2	II	-0,1±0,2	0,680

Tabela dodatkowa 12. Zmiany MacNew physical w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).
¹zmiana MacNew physical pomiędzy miesiącami

MacNew physical pkt (liczba oznaczeń: 85)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	4,8	0,2	4,3-5,3
0/I	4,6	0,2	4,2-5,1
1/II	4,9	0,2	4,4-5,4
1/I	4,9	0,2	4,4-5,4
2/II	4,9	0,2	4,5-5,4
2/I	5,0	0,2	4,5-5,5
8/II	4,9	0,2	4,4-5,3
8/I	4,6	0,3	4,1-5,1

Tabela dodatkowa 12 A. Średnia punktów w skali MacNew physical ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: MacNew emotional (punkty)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	-0,03±0,3	0,904
1 vs 0	II	0,2±2,8	0,388
2 vs 1	I	0,4±1,70,3	0,130
2 vs 1	II	0,9±1,8	0,747
8 vs 2	I	-0,04±0,2	0,066
8 vs 2	II	-0,4±0,2	0,038

Tabela dodatkowa 13. Zmiany MacNew emotional w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).
¹zmiana MacNew emotional pomiędzy miesiącami

MacNew emotional pkt (liczba oznaczeń: 85)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	5,4	0,2	4,9-5,8
0/I	5,5	0,2	5,1-5,9
1/II	5,6	0,2	5,2-6,0
1/I	5,5	0,2	5,1-5,9
2/II	5,7	0,2	5,3-6,1
2/I	5,9	0,2	5,5-6,3
8/II	5,3	0,2	4,9-5,7
8/I	5,5	0,2	5,1-5,9

Tabela dodatkowa 13 A. Średnia punktów w skali MacNew emotional ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).

Zmienna: MacNew social (punkty)			
Miesiąc	Grupa	Kontrast ¹	P
1 vs 0	I	-0,1±0,3	0,631
1 vs 0	II	0,3±0,3	0,294
2 vs 1	I	0,4±0,3	0,197
2 vs 1	II	-0,01±0,3	0,669
8 vs 2	I	-0,5±0,2	0,014
8 vs 2	II	-0,1±0,2	0,508

Tabela dodatkowa 14. Zmiany MacNew social w poszczególnych punktach czasowych u pacjentów z grupy I (przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i u chorych w grupie II (przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).
¹zmiana MacNew social pomiędzy miesiącami

MacNew social pkt (liczba oznaczeń: 84)			
Miesiąc/grupa	Średnia	Błąd standardowy	95% przedział ufności
0/II	5,0	0,2	4,5-5,5
0/I	5,2	0,2	4,8-5,7
1/II	5,3	0,2	4,9-5,8
1/I	5,1	0,2	4,6-5,5
2/II	5,2	0,2	4,8-5,6
2/I	5,5	0,2	5,0-5,9
8/II	5,1	0,2	4,7-5,5
8/I	4,9	0,3	4,5-5,5

Tabela dodatkowa 14 A. Średnia punktów w skali MacNew social ± błąd standardowy dla poszczególnych punktów czasowych w grupie I (pacjentów przyjmujących TMZ w okresie 0-1 i 2-8 miesiąca trwania badania) i w grupie II (chorych przyjmujących TMZ jedynie w drugim miesiącu trwania badania).