

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

ARTUR KLECHA

Parametry morfologiczne i funkcjonalne lewej komory serca
u chorych z przewlekłą niewydolnością serca poddanych
treningowi fizycznemu ze wzrastającym obciążeniem

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz

Praca wykonana w I Klinice Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: Prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz

Kraków, rok 2005

Składam serdeczne podziękowania
Pani Prof. dr hab. med. Kalinie Kaweckiej-Jaszc
za życzliwość i okazaną pomoc
przy powstawaniu tej pracy.

Spis treści

I	Wstęp	5
	1. Niewydolność serca – problem kliniczny, epidemiologiczny i ekonomiczny	5
	2. Patomechanizmy przewlekłej niewydolności serca	7
	3. Remodeling lewej komory	9
	4. Mięśnie szkieletowe w niewydolności serca	12
	5. Ewolucja strategii leczenia przewlekłej niewydolności serca	13
	6. Rola treningu fizycznego we współczesnej kardiologii	15
	7. Trening fizyczny w przewlekłej niewydolności serca – działanie wielokierunkowe	17
	8. Zastosowanie rezonansu magnetycznego w ocenie efektów leczenia przewlekłej niewydolności serca	24
II	Cele pracy	29
III	Material	30
IV	Metodyka	33
	1. ocena kliniczna	33
	2. spiroergometryczny test wysiłkowy	34
	3. badanie echokardiograficzne z oceną lewej komory serca	36
	4. rezonans magnetyczny z oceną lewej komory serca	39
	5. spektroskopia rezonansu magnetycznego mięśni szkieletowych uda (¹ HMRS)	41
V	Model zastosowanego treningu fizycznego	44

VI	Metody statystyczne	48
VII	Wyniki	49
	1. Ocena stanu klinicznego	50
	2. Wyniki spiroergometrycznego testu wysiłkowego	52
	3. Wyniki badania echokardiograficznego	57
	4. Wyniki badania lewej komory metodą rezonansu magnetycznego	59
	5. Wyniki spektroskopii rezonansu magnetycznego mięśni szkieletowych uda (¹ HMRS)	62
VIII	Omówienie wyników	63
IX	Wnioski	74
X	Streszczenie	75
XI	Piśmiennictwo	82
XII	Spis tabel i rycin	102
XIII	Wykaz używanych skrótów	104

Wstęp

Niewydolność serca – problem kliniczny, epidemiologiczny i ekonomiczny

Przewlekła niewydolność serca (CHF) ze względu na rozpowszechnienie oraz niekorzystne rokowanie stanowi coraz większy problem kliniczny, epidemiologiczny i ekonomiczny. Pomimo ogromnego postępu jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich lat w diagnostyce i leczeniu chorób układu krążenia, liczba chorych z przewlekłą niewydolnością serca stale wzrasta (85). Przyczyn należy szukać w stopniowym starzeniu się populacji krajów rozwiniętych jak również w wysokiej zapadalności na chorobę wieńcową i nadciśnienie tętnicze - głównych przyczyn prowadzących do rozwoju niewydolności serca (23). Na podstawie danych demograficznych, można spodziewać się w przyszłości dalszego wzrostu liczby tych chorych. Paradoxem współczesnej kardiologii jest fakt, że im lepiej leczymy chorobę wieńcową, nadciśnienie tętnicze czy wady zastawkowe, przedłużając życie pacjentom z tymi schorzeniami, zwiększamy populację chorych z niewydolnością serca. Cytując E. Braunwalda można stwierdzić, że „przewlekła niewydolność serca jest ostatnim polem walki, na którym współczesna kardiologia przegrywa, nie potrafiąc zahamować stale wzrastającej zapadalności na tę chorobę” (85).

Według danych epidemiologicznych ze Stanów Zjednoczonych około 1,5-2% tamtejszej populacji cierpi na objawową niewydolność serca a szacunkowe dane wskazują, że nawet czterokrotnie większa jest liczba pacjentów z bezobjawową, nierozpoznaną chorobą, która w ciągu kilku lat przechodzi na ogół w stadium objawowe. Corocznie rozpoznawanych jest tam około 550 000 nowych przypadków zachorowań (3). Dane dla krajów europejskich są zbliżone. Według European Society of Cardiology w krajach członkowskich, skupiających około 900 milionową

populację, ponad 10 milionów ludzi ma rozpoznaną niewydolność serca (127). W Polsce ocenia się, że na niewydolność serca choruje około 400 000 osób, a w ciągu każdego roku rejestruje się 50 000 nowych zachorowań (118). Bardzo ważnym spostrzeżeniem wynikającym z analizy badań epidemiologicznych jest fakt, że przewlekła niewydolność serca jest chorobą ludzi w wieku podeszłym. Dane oparte na badaniu z Framingham wskazują, że częstość występowania niewydolności serca podwaja się wraz z każdą dekadą życia. U mężczyzn w przedziale wiekowym pomiędzy 35 a 64 rż corocznie rozpoznawanych jest 3 nowe przypadki podczas gdy w grupie pomiędzy 65 a 94 rż już 12 na 1000 osób objętych obserwacją. U kobiet były to odpowiednio 2 przypadki na 1000 w młodszej i 9 w starszej grupie wiekowej (64). W dziewiątej dekadzie życia występuje już około 70 przypadków przewlekłej niewydolności serca na 1000 osób. Wiek pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca wynosi średnio 74 lata a aż 80% hospitalizowanych z tego powodu ma powyżej 65 lat (64).

Skalę problemu potęguje fakt, że przewlekła niewydolność serca to choroba o niekorzystnym rokowaniu, często gorszym niż w chorobie nowotworowej. Przeżycie 5-letnie od chwili rozpoznania wynosi około 30-40% a chorzy w skrajnym stadium choroby (klasa NYHA IV) mają jedynie 50% szans na przeżycie jednego roku (1). Wielkim problemem tych chorych jest niska jakość życia, co wynika ze znacznego ograniczenia zdolności do codziennej aktywności oraz z częstych zaostrzeń choroby, zazwyczaj wymagających hospitalizacji. Ponad 25% chorych po pierwszej hospitalizacji, w czasie której rozpoznawana jest przewlekła niewydolność serca, w ciągu następnych 6 miesięcy wymaga ponownie hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów chorobowych (72).

Jak już wspomniano przewlekła niewydolność serca jest także problemem ekonomicznym. Coraz większa populacja chorych, częste hospitalizacje a także coraz nowocześniejsze i kosztowniejsze metody leczenia powodują, że już teraz w większości krajów europejskich 1-2% budżetu przeznaczanego na opiekę zdrowotną wydawane jest na leczenie chorych z przewlekłą niewydolnością serca (13). Według danych ACC/AHA w Stanach Zjednoczonych te wydatki są jeszcze większe i stanowią blisko 5% środków budżetu opieki zdrowotnej, co czyni przewlekłą niewydolność serca jednym z najbardziej „kosztochłonnych” schorzeń (1). Biorąc pod uwagę prognozy wskazujące na stały wzrost liczby chorych z przewlekłą niewydolnością serca w najbliższej przyszłości a także coraz doskonalsze ale i coraz droższe metody leczenia, należy się spodziewać dalszego, stopniowego wzrostu wydatków.

Patomechanizmy przewlekłej niewydolności serca

Do połowy lat osiemdziesiątych przewlekła niewydolność serca była uważana za schorzenie ograniczające się do zaburzeń hemodynamicznych, wynikających z uszkodzenia mięśnia sercowego. Ostatnie lata zasadniczo zmieniły to spojrzenie. Obecnie przewlekła niewydolność serca uznawana jest za zespół chorobowy, którego źródłem jest strukturalne lub funkcjonalne upośledzenie zdolności komór/komorzy serca do napełniania lub/i wyrzucania krwi. Następstwem jest spadek rzutu serca, wyzwalający nerkowe, neurohumoralne i hormonalne mechanizmy kompensacyjne. Najczęstszą manifestacją kliniczną jest duszność, zmęczenie (ograniczające wydolność wysiłkową) oraz retencja płynów prowadząca do zastoju krwi w krążeniu płucnym i obrzęków obwodowych (97).

W odpowiedzi na upośledzenie funkcji serca dochodzi do aktywacji szeregu układów na czele z adrenergicznym, układem renina-angiotensyna-aldosteron oraz do

wzrostu uwalniania przedsionkowego peptydu natriuretycznego i wazopresyny. Początkowo zmiany te mają korzystny charakter gdyż kompensując upośledzoną funkcję lewej komory, zapewniają poprawę perfuzji obwodowej. W późniejszym okresie, przy równoczesnej dysfunkcji śródbłonna naczyń obwodowych, stają się mechanizmami destrukcyjnymi, nasilającymi objawy niewydolności serca poprzez zwiększanie obciążenia wstępnego i następczego (wzrost oporów obwodowych naczyń oraz retencja wody i sodu). Nie sprzyja to prawidłowej dystrybucji obwodowej tlenu, prowadząc do zmian funkcjonalnych, metabolicznych i morfologicznych w narządach obwodowych (56, 69). Przedłużona aktywacja neurohormonalna prowadzi również do zmian strukturalnych w mięśniach obwodowych, naczyniach krwionośnych i kardiomiocytach (56, 97). Przedstawione fakty, potwierdzone licznymi badaniami klinicznymi i eksperymentalnymi, pozwoliły na sformułowanie przez Packera (97) tzw. hipotezy neurohormonalnej, tłumaczącej progresję niewydolności serca. Podstawowym elementem tej teorii jest założenie, że uogólnione pobudzenie neurohormonalne powstałe w wyniku pierwotnego uszkodzenia mięśnia sercowego, powoduje dalsze uszkodzanie serca, potęgując objawy niewydolności i prowadząc w mechanizmie błędnego koła do progresji choroby. W badaniu SOLVD stwierdzono, że wzmożona aktywacja neurohormonalna występuje już we wczesnym, bezobjawowym okresie choroby a wysoki poziom noradrenaliny (>400pg) w surowicy został uznany za niezależny czynnik ryzyka nagłego zgonu (12).

Remodeling lewej komory

Następstwem uszkodzenia miokardium jest upośledzenie jego funkcji mechanicznej. Zmienione warunki hemodynamiczne (m.in. spadek objętości

wyrzutowej, wzrost objętości końcoworozkurczowej) oraz rozwijający się w przebiegu niewydolności serca zespół zaburzeń neurohormonalnych, prowadzą do dalszych zmian strukturalnych w mięśniu sercowym, określanym mianem remodelingu (przebudowy). Proces ten postępuje i obejmuje także mięsień pierwotnie nieuszkodzony pomimo, że czynnik wywołujący chorobę, zazwyczaj przestaje działać (47). Remodelingiem dotknięte są w równym stopniu wszystkie elementy serca: kardiomiocyty, tkanka włóknista a także naczynia wieńcowe.

Jedną z zasadniczych cech przebudowy serca jest stopniowy spadek liczby komórek mięśniowych, do którego dochodzi na drodze martwicy i apoptozy. Oba te procesy są, na różnych drogach, wywoływane i sterowane m. in. przez zmienioną aktywację neurohormonalną (norepinefryna, angiotensyna II, endotelina, cytokiny) oraz stres oksydacyjny (4). W kardiomiocytach dochodzi do nieprawidłowej ekspresji genów kodujących białka komórkowe co prowadzi do ich zmian fenotypowych. Zjawisko to dotyczy m.in. ekspresji białek kurczliwych sarkomerów: zahamowaniu ulega wytwarzanie izoenzymu ciężkiego łańcucha miozyny alfa a pobudzeniu ekspresja izoenzymu beta. Nieprawidłowości są obserwowane także w ekspresji białek odpowiedzialnych za gospodarkę wapniową oraz metabolizm nukleotydów adeninowych w miocytach, czego efektem jest upośledzenie kinetyki skurczu i rozkurczu sarkomerów (67).

Do zmian dochodzi także w strukturze cytoszkieletu miocytów. Akumulacja tubuliny i desminy prowadzi do upośledzenia kurczliwości i usztywnienia struktury kardiomiocyty. Równie istotną rolę odgrywają zmiany w zakresie budowy i wzajemnych proporcjach białek błonowych: dystrofiny, winkuliny, taliny i spektryny, prowadzące do nieprawidłowości w stabilizacji systemu kanałków T, ufiksowaniu sarkomerów i wzajemnych połączeniach między kardiomiocytami (63). Zmniejszeniu

ulega ekspresja receptorów beta-adrenergicznych na błonie komórkowej kardiomiocytów a także spada ich dostępność dla agonistów między innymi poprzez pobudzenie ekspresji specyficznych kinaz receptorów sprzężonych z białkami G (112). Zmienione warunki hemodynamiczne oraz nadmierna aktywność angiotensyny II, aldosteronu czy katecholamin, stymulują produkcję kolagenu, który odkładając się w macierzy pozakomórkowej prowadzi do stopniowego usztywniania i zmniejszania podatności mięśnia serca. Konsekwencją jest upośledzenie czynności rozkurczowej a w dalszej perspektywie także skurczowej lewej komory (141). Nagromadzenie kolagenu i w rezultacie postępujące włóknienie miokardium prowadzi także do zaburzeń elektrycznych wynikających z desynchronizacji rozchodzenia się fali depolaryzacji, co przyczynia się do elektrycznej niestabilności serca.

Przebudowa dotyczy także mikrokrążenia wieńcowego. Za stopniowym zwiększaniem się masy mięśnia sercowego nie podąża odpowiedni rozrost naczyń włosowatych, co powoduje spadek gęstości naczyń kapilarnych, utrudniając dyfuzję tlenu oraz transport substratów energetycznych do kardiomiocytów, upośledzając tym samym ich metabolizm (70).

Wszystkie przedstawione procesy prowadzą w efekcie do zmiany geometrii, objętości i funkcji lewej komory, a także zmian morfologicznych i czynnościowych pozostałych jam serca oraz aparatu zastawkowego. Skutkiem jest dalsze upośledzenie hemodynamiki serca oraz postępujące zaburzenia elektryczne.

Jednym z priorytetów terapii przewlekłej niewydolności serca jest zahamowanie i/lub odwrócenie procesu przebudowy. Spośród licznych leków ocenianych w próbach klinicznych pod kątem własności antyremodelingowych jedynie inhibitory konwertazy, blokery receptora angiotensyny, beta-adrenolityki i antagoniści aldosteronu spełniły pokładane nadzieje (103, 131). Ponieważ efekt wciąż nie jest

satysfakcjonujący, poszukiwane są nowe, farmakologiczne i nefarmakologiczne metody odwracania niekorzystnej przebudowy serca.

Od kilku lat trening fizyczny jest traktowany jako uznana, uzupełniająca metoda w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. Udowodniono, że regularny, kontrolowany trening poprawia wydolność wysiłkową, podnosi jakość życia, wykazuje korzystny wpływ na profil neurohormonalny jednak nadal kontrowersyjny jest jego wpływ na przebudowę miokardium (128). Opublikowano wyniki badań donoszące zarówno o negatywnym jak i pozytywnym wpływie treningu fizycznego na remodeling lewej komory (8, 34). Są też opracowania, w których trening fizyczny nie wpływał na przebudowę (39, 50, 76). Prace opublikowane w latach 80-tych, m. in. przez Ehsani i wsp., które wykazywały istotne pogorszenie globalnej i regionalnej kurczliwości serca u pacjentów poddanych regularnemu treningowi fizycznemu, stały się mocnym argumentem przeciwników treningu fizycznego w niewydolności serca i były powodem odstępowania od tej metody terapii (40, 68). Obecnie dominują doniesienia o korzystnym wpływie treningu na funkcję i morfologię lewej komory, jednak problem jest wciąż aktualny i wymaga definitywnego wyjaśnienia.

Mięśnie szkieletowe w niewydolności serca

Odrębnym problemem w przewlekłej niewydolności serca są zmiany w obrębie mięśni szkieletowych. W ostatnich latach pojawiło się wiele publikacji dotyczących nieprawidłowości morfologicznych i zmian metabolicznych oraz czynnościowych w mięśniach szkieletowych. W bioptatach mięśni chorych z niewydolnością serca

stwierdzano atrofię włókien mięśniowych typu I i II (80), zwiększenie częstości występowania izoform ciężkich łańcuchów miozyny typu IIb i zmniejszenie izoform typu I, oraz zmniejszenie ilości włósniczek w przeliczeniu na liczbę włókien mięśniowych (123). Analiza ultrastruktury wykazała zmniejszenie gęstości mitochondriów z ograniczeniem powierzchni wewnętrznej błony mitochondrialnej (38). Istotne jest również upośledzenie funkcji enzymów oksydacyjnych i glikolitycznych, co z kolei prowadzi do szybkiego uzależnienia mięśni szkieletowych od metabolizmu beztlenowego, deficytu wysokoenergetycznych fosforanów i defektu beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Ponadto u większości chorych z niewydolnością serca dochodzi do istotnego obniżenia masy mięśniowej przy jednoczesnym braku dowodów na zaburzenie syntezy białka ustrojowego, co wykazała w swoich pracach Mancini i wsp. (83). Zmniejszenie masy i bezwzględnej siły mięśniowej kończyn dolnych u chorych z niewydolnością serca opisał również Minotti i wsp. (92). Obecnie uznaje się, że zmiany obwodowe w mięśniach szkieletowych ograniczają wysiłek fizyczny co najmniej w takim samym stopniu jak mechanizmy centralne (27).

Hipotezę, tłumaczącą genezę upośledzenia tolerancji wysiłku fizycznego u chorych z niewydolnością serca, wysunęli Coats i wsp. (27). Według nich zmiany metaboliczne w mięśniach szkieletowych, do jakich dochodzi w trakcie wysiłku fizycznego, są kontrolowane przez tzw. ergoreceptory mięśniowe. Odpowiedzią na ich pobudzenie jest zwiększona aktywność układu współczulnego, manifestująca się głównie wzrostem obwodowego oporu naczyniowego oraz zwiększeniem wentylacji co pacjent odczuwa jako duszność i zmęczenie. Ergoreceptory występują również u osób zdrowych ale w niewydolności serca odpowiedź na podobny bodziec stymulujący jest znacznie większa (101). Według tej koncepcji ergoreceptory są

ogniwem łączącym zmiany w mięśniach szkieletowych z objawami niewydolności serca – uczuciem zmęczenia, duszności i charakterystycznym dla niewydolności serca pobudzeniem układu współczulnego.

Ewolucja strategii leczenia przewlekłej niewydolności serca

Jednym z pierwszych i głównych objawów przewlekłej niewydolności serca jest obniżona tolerancja wysiłku i uczucie zmęczenia. Początkowo sądzono, że jest to spowodowane wyłącznie upośledzeniem mechanicznej czynności serca. Obecnie wiemy, że nietolerancja wysiłku ma etiologię wieloczynnikową. Upośledzone mechanizmy centralne (spadek rzutu serca) oraz obwodowe (zmiany zachodzące w mięśniach szkieletowych) a także neurohormonalne interakcje pomiędzy sercem a obwodem determinują stopień nasilenia objawów i mają decydujący wpływ na przebieg i rokowanie chorych w niewydolności serca (22, 146).

Poznanie patomechanizmów choroby pozwoliło na istotną zmianę strategii leczenia farmakologicznego przewlekłej niewydolności serca - z objawowej (diuretyki, naporstnica) na przyczynowo-objawową (inhibitory konwertazy, beta-blokery, antagoniści aldosteronu). Potwierdzeniem słuszności takiego rozumienia terapii niewydolności serca były liczne randomizowane badania, zapoczątkowane w drugiej połowie lat 80-tych i obejmujące swoim zasięgiem wielotysięczne populacje chorych. Wprowadzenie do leczenia inhibitorów konwertazy, blokerów receptora angiotensyny i beta adrenolityków było przełomem. Badania CONSENSUS, SOLVD, VHeFt II oraz TRACE, ELITE, VALIANT czy CAPRICORN, COPERNICUS, CIBIS, MERIT-HF udowodniły ogromną korzyść ze stosowania tych grup lekowych na każdym etapie zaawansowania przewlekłej niewydolności serca (18, 21, 28, 29, 75, 88, 98, 104, 132, 133, 134). Istotnie poprawiło się rokowanie i jakość życia chorych. Antagoniści

aldosteronu to czwarta i ostatnia grupa lekowa w przewlekłej niewydolności serca, dla której udowodniono jak dotąd redukcję śmiertelności. W badaniu RALES wśród chorych z III i IV grupy wg NYHA, którzy oprócz standardowego leczenia zażywali spironolakton, stwierdzano istotnie mniej zgonów z powodu postępującej niewydolności serca jak również mniej nagłych zgonów sercowych (105). Jak istotny postęp w leczeniu przewlekłej niewydolności serca dokonał się na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat pokazuje analiza trendów śmiertelności w populacji objętej badaniem Framingham, która wykazała około 23% redukcję ryzyka zgonu chorych z niewydolnością serca w okresie między 1950 a 1998 rokiem, przy czym początek istotnego zmniejszania się śmiertelności wystąpił na przełomie lat 80-tych i 90-tych (79). Oczywiście jest zbieżność czasowa z wprowadzeniem do praktyki klinicznej inhibitorów ACE. Nieustannie prowadzone są próby z innymi farmakologicznymi i zabiegowymi metodami leczenia przewlekłej niewydolności serca. Jednak pomimo zaangażowania wielu badaczy i ogromnych środków finansowych nadal rokowanie, zwłaszcza w zaawansowanej chorobie, jest niepomyślne, wielu chorym nie potrafimy przedłużyć życia a niejednokrotnie nawet zmniejszyć objawów choroby (130).

Rola treningu fizycznego we współczesnej kardiologii.

Już starożytni dostrzegali istotną rolę treningu fizycznego w procesie leczenia, rehabilitacji i profilaktyce wielu chorób. W erze medycyny nowożytnej, pod koniec XIX wieku, Oertel wykazał korzystny wpływ ćwiczeń i pracy fizycznej na sprawność mięśni szkieletowych i funkcjonowanie układu oddechowego (96). Jednak przez wiele

lat chorzy po zawale serca lub z innymi poważnymi schorzeniami kardiologicznymi byli poddawani długotrwałemu unieruchomieniu. Postępowanie takie było między innymi konsekwencją badań Mallory'ego i wsp. z 1939 roku, którzy wykazali, że gojenie blizny pozawałowej trwa co najmniej 12 tygodni i w tym okresie nie powinno się poddawać mięśnia sercowego żadnym obciążeniom (81). Tak długie unieruchomienie doprowadzało do poważnych powikłań, nawet zgonów, jednak niekorzystne objawy występujące w czasie pionizacji pacjenta, po długim okresie leżenia, wiązano z następstwami zawału, a nie z opóźnionym uruchomieniem (120).

W połowie ubiegłego wieku podejście do aktywności fizycznej w chorobach układu krążenia zaczęło się zmieniać. Pierwsze doniesienia dotyczące korzyści z wcześniejszego uruchamiania chorych po zawale serca pochodzą z lat pięćdziesiątych (78). W latach sześćdziesiątych, w Europie powstały pierwsze raporty grup roboczych Światowej Organizacji Zdrowia, które zawierały definicję rehabilitacji i wytyczne dotyczące wczesnego uruchamiania chorych po świeżym zawale serca. Omawiając rehabilitację kardiologiczną nie można pominąć ogromnego wkładu przedstawicieli polskiej medycyny z Z. Askanasem i S. Rudnickim na czele, w opracowanie i doskonalenie metod i standardów postępowania w tej dziedzinie (5, 116). W latach 70-tych i na początku 80-tych znacznie przyspieszono uruchamianie chorych po zawale serca i udowodniono brak niekorzystnego wpływu rehabilitacji na odległe rokowanie i śmiertelność (33, 61, 111).

Poznanie mechanizmów przewlekłej niewydolności serca doprowadziło na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat do zasadniczych zmian w terapii choroby, czego najlepszym przykładem jest stosowanie beta-blokerów, jeszcze do niedawna bezwzględnie przeciwwskazanych (1, 127). Podobnie sytuacja przedstawia się z treningiem fizycznym, który aż do późnych lat 80-tych nie był zalecany w przewlekłej

niewydolności serca. Jednym z najważniejszych zaleceń dla tych chorych był spoczynkowy tryb życia, z ograniczeniem do minimum aktywności fizycznej i to we wszystkich stadiach choroby. Takie postępowanie prowadziło do atrofii mięśni szkieletowych, powstawania odleżyn, dalszej redukcji wydolności wysiłkowej, powikłań w postaci zakrzepicy żyłnej, zatorowości płucnej, nasilania objawów samej niewydolności serca i zgonów.

Obecnie mamy dowody, potwierdzone randomizowanymi badaniami klinicznymi, że właściwie prowadzony trening może być bezpiecznie stosowany u chorych z wyrównaną, przewlekłą niewydolnością serca (102, 128). Należy przy tym podkreślić, że trening fizyczny jest tylko jednym z elementów rehabilitacji kardiologicznej, która wg definicji WHO jest „sumą działań koniecznych do wywarcia korzystnego wpływu na podstawową przyczynę choroby oraz zapewnienia pacjentom możliwie najlepszego stanu fizycznego, umysłowego i społecznego, tak aby mogli zachować normalne miejsce w społeczności” (142).

Zgromadzone do tej pory dowody jednoznacznie wskazują na korzystny wpływ treningu fizycznego na szczytowe zużycie tlenu, układ autonomiczny, funkcję śródbłonna oraz biochemiczne i strukturalne parametry mięśni szkieletowych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (30). Te efekty przekładają się na istotną poprawę tolerancji wysiłku fizycznego, zmniejszenie nasilenia objawów choroby (duszność, zmęczenie, zaburzenia snu, osłabienie), poprawę wydolności układu krążenia, wreszcie poprawę jakości życia (44, 87). W 1999 roku Belardinelli i wsp. przedstawili wyniki randomizowanego badania, w którym po raz pierwszy wykazano poprawę przeżywalności u pacjentów z niewydolnością serca poddanych treningowi fizycznemu. W grupie trenowanej odnotowano 63% zmniejszenie śmiertelności sercowej oraz 71% redukcję hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca

w porównaniu do grupy nie trenowanej (7). Przedmiotem kontrowersji nadal pozostaje wpływ treningu fizycznego na niewydolną lewą komorę.

Trening fizyczny w przewlekłej niewydolności serca – działanie wielokierunkowe

U chorych z CHF wydolność wysiłkowa, wyrażana za pomocą szczytowego zużycia tlenu ($VO_2\text{peak}$), jest znacznie obniżona. W licznych badaniach udowodniono, że regularny trening fizyczny poprawia wydolność wysiłkową chorych z przewlekłą niewydolnością serca, co wyraża się wzrostem $VO_2\text{peak}$ średnio o około 15-25% (8, 34, 42). Efekt ten jest wynikiem korzystnych zmian w przepływie obwodowym krwi, pozytywnych transformacji w mięśniach szkieletowych (poprawa utylizacji tlenu, zmiany metabolizmu), wreszcie wg niektórych autorów, w poprawie centralnych mechanizmów hemodynamicznych, ze wzrostem rzutu serca włącznie (24, 26, 34).

Omawiając problem wydolności wysiłkowej należy podkreślić, że zmniejszona tolerancja wysiłku stanowi podstawowy objaw niewydolności serca, jednak subiektywny charakter dolegliwości sprawia, że jego znaczenie rokownicze jest ograniczone. Obiektywną ocenę stopnia wydolności wysiłkowej umożliwia test spiroergometryczny z analizą gazów w powietrzu oddechowym (107, 108). W oparciu o parametry uzyskane z tego badania m.in. szczytowe minutowe zużycie tlenu ($VO_2\text{peak}$), punkt beztlenowy (AT), czy wentylacyjne równoważniki dwutlenku węgla (VE/VCO_2) i tlenu (VE/VO_2), można dokładnie ocenić stan wydolności organizmu. Uzyskanie tych parametrów ma także ogromne znaczenie w ustalaniu sposobu leczenia, ocenie progresji choroby oraz w kwalifikacji do przeszczepu serca (121). Według Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego szczytowe, minutowe zużycie tlenu oprócz danych klinicznych, hemodynamicznych (frakcja wyrzutowa lewej komory), badań neurohormonalnych i zaburzeń rytmu serca jest jednym z

najbardziej uznanych i przydatnych wskaźników rokowniczych u chorych z niewydolnością serca (31). Spiroergometryczny test wysiłkowy jest także bardzo pomocny w ocenie efektów rehabilitacji chorych z niewydolnością serca, zwłaszcza w ustalaniu optymalnego, indywidualnego programu treningowego.

Chorzy z niewydolnością serca wykazują w spoczynku zazwyczaj prawidłowy przepływ krwi w naczyniach obwodowych. Sytuacja zmienia się w czasie wysiłku fizycznego, wówczas wzrost przepływu w naczyniach jest o około 20-40% mniejszy niż u człowieka zdrowego. Ograniczenie to jest związane z upośledzoną zdolnością relaksacji naczyń lub zbyt silną reakcją wazokonstrykcyjną w czasie wysiłku. Bezpośrednim powodem jest zbyt niski poziom uwalnianego tlenu azotu z komórek śródbłonna małych naczyń, zaopatrujących aktywne metabolicznie grupy mięśniowe oraz zwiększone uwalnianie czynników naczynioskurczowych (głównie endoteliny, noradrenaliny, reniny, angiotensyny II, wazopresyny) (37, 125). Obecnie mamy dowody na to, że regularny trening fizyczny poprawia funkcję śródbłonna, zmniejsza opór naczyń obwodowych a w rezultacie polepsza perfuzję i ukrwienie mięśni szkieletowych (36, 57). Hornig i wsp. udowodnili, że trening fizyczny u pacjentów z niewydolnością serca poprawia funkcję rozkurczową naczyń obwodowych poprzez wzrost uwalniania tlenu azotu z komórek śródbłonna (66).

Równie istotne dla poprawy tolerancji wysiłku są, potwierdzone w wielu badaniach, zmiany zachodzące w mięśniach szkieletowych: wzrost gęstości kapilarów, zawartości enzymów oksydacyjnych w miocytach, liczby mitochondriów. Efektem jest poprawa perfuzji oraz zwiększenie skuteczności ekstrakcji tlenu w mięśniach co wyraża się wzrostem siły mięśniowej i zdolności wydłużenia czasu trwania wysiłku. Ponadto pod wpływem treningu fizycznego korekcji ulega nadmierny odruch z

ergoreceptorów mięśniowych wpływający na parametry hemodynamiczne i napęd oddechowy. Niektórzy badacze obserwowali również u trenowanych chorych z niewydolnością serca zahamowanie procesu atrofii komórek mięśniowych (58, 62).

Regularny wysiłek fizyczny łagodzi zaburzenia oddychania u pacjentów z niewydolnością serca. Zmniejszeniu ulega wielkość wentylacji przy maksymalnym wysiłku, normalizuje się krzywa zależności pomiędzy wentylacją (VE) a ilością wytwarzanego dwutlenku węgla (VCO_2) (26, 73). Należy podkreślić, że wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_2) bardzo dobrze charakteryzuje odpowiedź układu oddechowego na wysiłek fizyczny a jego podwyższone wartości w niewydolności serca świadczą o wzmożonej pracy mięśni oddechowych i korelują ze stopniem zaawansowania choroby.

Regularny trening fizyczny opóźnia wejście w fazę metabolizmu beztlenowego a więc spowalnia rozwinięcie się kwasicy w mięśniach szkieletowych co ogranicza stymulację obwodowych chemoreceptorów a następnie ośrodka oddechowego w mózgu, zapobiegając nadmiernej wentylacji (90). Nie bez znaczenia dla funkcji układu oddechowego jest też obniżenie przez trening fizyczny aktywności ergoreceptorów mięśniowych, wywołujących w niewydolności serca, nadmierną aktywację układu sympatycznego i hiperwentylację. Zmiany te prowadzą do istotnej poprawy funkcji układu oddechowego oraz zmniejszenia uczucia duszności.

Jak już wspomniano kompensacyjna stymulacja neurohormonalna prowadzi do przebudowy naczyń obwodowych i mięśnia sercowego, stopniowego wzmocnienia odruchu z baroreceptorów i spadku gęstości beta-1 receptorów co łącznie z hamowaniem układu parasympatycznego powoduje tachykardię zatokową (26, 74). Stale przyspieszona czynność serca, w niewielkim stopniu zależna od aktywności fizycznej, bez charakterystycznego profilu dziennie-nocnego, jest częsta u chorych z

niewydolnością serca. W oczywisty sposób pociąga to za sobą obniżenie fizjologicznej zmienności rytmu serca. Rytm serca określany jest wówczas jako sztywny, przyśpieszony, co przez wielu autorów jest traktowane jako wyraz stymulacji adrenergicznej, charakterystycznej dla niewydolności serca (14, 83, 137).

Mamy dowody, że i w tym zakresie regularny wysiłek fizyczny może spełniać istotną rolę, wpływając m.in. na zmniejszenie aktywności układów sympatycznego, renina-angiotensyna-aldosteron czy redukcję poziomu endoteliny I. Hambrecht i wsp. stwierdzili u rehabilitowanych przez 6 miesięcy chorych w II i III klasie wg NYHA istotny spadek poziomu endoteliny I oraz wzrost stężenia tlenu azotu (60). Poprzez zmniejszenie aktywności układu sympatycznego oraz zwiększenie komponenty parasympatycznej poprawie ulegają również parametry zmienności rytmu zatokowego (7, 117).

Niska jakość życia, związana z postępującą niesprawnością i uciążliwymi objawami, jest jednym z największych problemów chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Problem jest o tyle istotny, że jakość życia tych chorych bardzo często nie jest w sposób bezpośredni związana ze skutecznością leczenia farmakologicznego. Niejednokrotnie pomimo uzyskania złagodzenia lub całkowitego ustąpienia objawów choroby jakość życia jest nadal niska. Wyniki przeprowadzonych badań dowodzą, że regularny trening fizyczny jest jednym z najskuteczniejszych sposobów poprawiających jakość życia. Pacjenci trenowani lepiej tolerują wysiłek, mają mniejsze subiektywne objawy chorobowe, są lepiej przystosowani do wykonywania codziennych czynności. Wzrasta poczucie niezależności, własnej wartości i bezpieczeństwa a rzadziej występuje przygnębienie i depresja (26, 50).

Jedną z najważniejszych a ciągle nierozstrzygniętych jest kwestia – czy regularny trening fizyczny prowadzony w ramach rehabilitacji kardiologicznej może być skutecznym środkiem w zapobieganiu lub odwracaniu morfologicznych i wynikających z nich funkcjonalnych zmian lewej komory serca. O ile mamy dowody na to, że odpowiedni trening prowadzi do poprawy tolerancji wysiłku, jakości życia, korzystnych zmian w profilu neurohormonalnym oraz w mięśniach szkieletowych o tyle jego wpływ na mięsień sercowy i centralne mechanizmy hemodynamiczne nie został jednoznacznie wyjaśniony. Kilkanaście lat temu Judgutt i wsp. wykazali istotne pogorszenie globalnej i regionalnej kurczliwości serca u pacjentów po przebytych zawale ściany przedniej, poddanych 12-tygodniowemu treningowi (68). Na tej podstawie autorzy wnioskowali, że trening fizyczny może być szkodliwy dla pacjentów po przebytych zawale ściany przedniej. Z kolei Demopoulos i wsp. stwierdzili, że u pacjentów z chorobą niedokrwienną, poddanych trzymiesięcznemu treningowi fizycznemu może dochodzić, przy stosowaniu dużych obciążeń treningowych, do powiększenia lewej komory serca. Niekorzystny wpływ wysiłku fizycznego tłumaczono narażeniem serca na okresowe wzrosty napięcia ścian mięśnia sercowego, co mogłoby być bodźcem do stopniowego powiększania się jamy lewej komory (34). Wyniki tych badań jak i kilku innych stały się argumentem przeciwników treningu fizycznego w niewydolności serca i powodem odstępowania od tej metody leczenia.

Inni badacze w randomizowanych, prospektywnych próbach nie potwierdzali tych niekorzystnych obserwacji. W badaniu EAMI 95 pacjentów po przebytych zawale ściany przedniej zostało podzielonych na dwie grupy: poddaną regularnemu treningowi fizycznemu i grupę kontrolną. Po 6 miesiącach nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach lewej komory serca pomiędzy badanymi grupami (49). W

badaniu ELVD (77 pacjentów z frakcją wyrzutową poniżej 40%, podzielonych na grupę rehabilitowaną i kontrolną) Gianuzzi i wsp. wykazali wzrost objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej oraz niezmienną frakcję wyrzutową w grupie kontrolnej podczas gdy u chorych rehabilitowanych odnotowano znamienne spadki objętości końcowoskurczowej i wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory (50). Dubach i wsp. u rehabilitowanych chorych z pozawałową niewydolnością serca, wykorzystując metodę rezonansu magnetycznego, nie odnotowali istotnych zmian w zakresie grubości ścian i kurczliwości mięśnia lewej komory zarówno w obszarze zawału jak i w regionach nie dotkniętych zawałem (39).

Z kolei w badaniu ELVD-CHF, w którym 86 pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 40% podzielono na grupy trenowaną i kontrolną, wykazano po 6 miesiącach istotne zmniejszenie objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej oraz wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory. W grupie nie trenowanej zanotowano progresję remodelingu lewej komory, wyrażającą się wzrostem objętości końcowoskurczowej, końcoworozkurczowej i spadkiem frakcji wyrzutowej (52). Podobne wyniki otrzymali Hambrecht i wsp., wykazując u chorych z wyrównaną niewydolnością serca poddanych regularnemu treningowi fizycznemu istotny wzrost objętości wyrzutowej, frakcji wyrzutowej oraz zmniejszenie wymiarów lewej komory (59). Natomiast Belardinelli i wsp. uzyskali u trenowanych chorych z kardiomiopatią niedokrwienną poprawę kurczliwości i perfuzji miokardium. Obserwowany efekt tłumaczyli poprawą funkcjonowania krążenia obocznego poprzez adaptację małych tętniczek wieńcowych (otwarcie kolaterali, angiogeneza) i poprawę funkcji śródbłonna (wzrost wydzielania tlenu azotu) (8).

Analizując przytoczone wyniki badań należy stwierdzić, że wpływ treningu fizycznego na serce nie został jednoznacznie wyjaśniony. Możemy jedynie

przypuszczać, że trening fizyczny, zarówno u chorych asymptomatycznych z upośledzeniem funkcji lewej komory jak i u pacjentów z objawową niewydolnością serca nie powoduje progresji uszkodzenia serca a prawdopodobnie przyczynia się do poprawy parametrów morfologicznych i funkcjonalnych. Niezbędne jednak są badania na większych grupach chorych, które pozwoliłyby jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie: jaki jest wpływ treningu fizycznego u chorych z CHF na lewą komorę i centralne mechanizmy hemodynamiczne.

Zastosowanie rezonansu magnetycznego w ocenie efektów leczenia przewlekłej niewydolności serca.

Obrazową metodą diagnostyczną, wykorzystywaną najczęściej w ocenie chorych z niewydolnością serca jest echokardiografia. Zastosowanie tej metody badawczej pozwala u większości pacjentów na ustalenie przyczyny i monitorowanie przebiegu choroby. O jej rozpowszechnieniu decydują dostępność, nieinwazyjność, krótki czas wykonania, niski koszt. Większość badań u chorych z niewydolnością serca jest oparta właśnie na pomiarach echokardiograficznych (49, 52, 59). Jednak nie jest to metoda pozbawiona wad, zwłaszcza u chorych z uszkodzonym sercem i zaburzeniem geometrii lewej komory.

W metodzie M-mode dokładność pomiarów jest mocno uzależniona od wyboru projekcji, przekroju i doświadczenia badającego. Obliczanie w tej metodzie parametrów takich jak frakcja wyrzutowa, objętości lewej komory, opiera się na założeniu, że lewa komora jest określoną, regularną bryłą, natomiast u chorych z niewydolnością serca mamy do czynienia z komorą poszerzoną i zniekształconą w

przebiegu remodelingu. Założenie, że pojedynczy segment jest reprezentatywny dla całej lewej komory jest nieprawdziwe ze względu na często występujące, głębokie zaburzenia kurczliwości mięśnia, które są wpisane w obraz choroby (9). Metoda 2D, dokładniejsza od poprzedniej, rozwiązuje niektóre z tych problemów ale nadal obliczenia parametrów lewej komory są oparte na kilku wybranych projekcjach i uzależnione od dokładnego zdefiniowania przez operatora granicy endokardium (9).

Coraz większe zainteresowanie w diagnostyce i monitorowaniu leczenia niewydolności serca wzbudza obrazowanie rezonansem magnetycznym (MRI) (39). Rezonans magnetyczny umożliwia obliczenie parametrów poszczególnych jam serca w oparciu o trójwymiarowy obraz sylwetki serca, bez potrzeby przyjmowania reprezentatywnych projekcji jedno- lub dwuwymiarowych jak w badaniu echokardiograficznym (54, 124, 99). Ma to szczególnie duże znaczenie w populacji chorych z niewydolnością serca, u których lewa komora jest zdeformowana przez pierwotny czynnik uszkodzający (np. zawał) a następnie ulega stopniowemu poszerzaniu (remodelingowi). W miarę zwiększania objętości jama lewej komory staje się coraz bardziej sferyczna a więc zmienia się stosunek długości do jej wymiaru poprzecznego (129). Bardzo istotne jest, że rezonans magnetyczny daje unikalną możliwość jednoczesnej oceny perfuzji, żywotności i funkcji mięśnia sercowego, zarówno globalnej jak i segmentarnej (tzw. "one-stop-shop") (110).

W 2000 roku ukazała się praca Bellengera i wsp., w której dokonano porównania dokładności i powtarzalności pomiarów objętości i frakcji wyrzutowej lewej komory u chorych z niewydolnością serca przy użyciu badań: echokardiograficznego (M-mode i 2D), wentrykulografii izotopowej oraz rezonansu magnetycznego. Autorzy wykazali, że metodą najdokładniejszą i najbardziej powtarzalną w ocenie chorych z niewydolnością serca jest rezonans magnetyczny (9).

W innym opracowaniu Bottini i wsp. udowodnili, że rezonans magnetyczny jest bardziej precyzyjną metodą niż 2D echokardiografia w pomiarze masy mięśnia lewej komory u chorych z nadciśnieniem tętniczym (16). Wysoka precyzja rezonansu magnetycznego w ocenie masy lewej komory została potwierdzona także w badaniach, w których wyniki uzyskane w obrazowaniu rezonansowym porównano z badaniami autopsyjnymi (86, 95). Coraz częściej w badaniach, w których istotną rolę odgrywa pomiar parametrów morfologicznych i funkcjonalnych serca, wykorzystuje się jako „złoty standard” metodę rezonansu magnetycznego (11, 91, 106, 113).

Przytoczone fakty dowodzą, że metoda rezonansu magnetycznego jest precyzyjniejsza, bardziej powtarzalna i bliższa pojęciu badania ilościowego od echokardiografii u chorych z niewydolnością serca. Ma to szczególnie duże znaczenie w sytuacji kiedy wymagana jest duża dokładność pomiarów, czyli np. w pracach badawczych, których wyniki rzutują na postępowanie kliniczne (9, 16, 11). Precyzja i wysoka powtarzalność pomiarów jam i masy lewej komory, uzyskiwana w MRI, pozwala na zmniejszenie liczebności badanych grup w próbach klinicznych (10). Ponadto MRI doskonale nadaje się także do pomiaru regionalnej kurczliwości lewej komory poprzez ocenę ruchu i grubienia poszczególnych segmentów mięśnia (136).

Przytoczone fakty skłaniają do wyboru rezonansu magnetycznego jako metody obrazowej, mającej służyć do oceny zmian morfologicznych i czynnościowych serca u chorych z jego niewydolnością pod wpływem treningu fizycznego. W chwili obecnej rezonans magnetyczny, ze względu na małą dostępność i wysoki koszt, nie zastąpi badania echokardiograficznego w ocenie funkcji lewej komory w codziennej praktyce klinicznej. Istotne jest jednak, że metoda jest coraz doskonalsza, coraz bardziej dostępna i coraz tańsza.

Rezonans magnetyczny, poza powszechnie znanym i najczęściej wykorzystywanym w medycynie, obrazowaniem tomograficznym, oferuje o wiele szersze możliwości diagnostyczne. Coraz częściej stosowane, zarówno w badaniach naukowych jak i praktyce klinicznej, są metody rezonansu umożliwiające badanie perfuzji, żywotności i metabolizmu. Jedną z nich jest spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS), dzięki której możliwe jest badanie składu biochemicznego tkanek/narządów a pośrednio także śledzenie zachodzących przemian metabolicznych. Tomografia rezonansu magnetycznego opiera się na rezonansie jąder atomów wodoru znajdujących się w cząsteczkach wody. Atomy wodoru wchodzące w skład innych związków: np. w grupach CH_2 (np. lipidy) czy CH_3 (mleczany) również wykazują rezonans magnetyczny, jednak ich częstotliwość rezonansowa jest inna, specyficzna dla danej cząsteczki. Wykorzystując tę właściwość można oceniać w tkankach/narządach zawartość większości substancji organicznych. MRS to nie tylko spektroskopia jąder atomów wodoru (^1H MRS). Także jądra atomowe innych pierwiastków, posiadające niezerowy moment magnetyczny, znajdując się w jednorodnym polu magnetycznym (co najmniej 1,5 Tesla), pochłaniają fale elektromagnetyczne o częstotliwości radiowej. Należą do nich oprócz ^1H także ^{13}C , ^{23}Na , ^{31}P , ^{39}K , co stwarza możliwość śledzenia przemian metabolicznych z substancjami zawierającymi te pierwiastki. Pewnym ograniczeniem metody jest możliwość analizy jedynie małych obszarów tkanek lub narządów o objętości od 0,5 do 10cm^3 (139, 147).

Obecnie największe znaczenie w kardiologii obok protonowej (^1H MRS) ma spektroskopia fosforanowa (^{31}P MRS), w której otrzymujemy charakterystyczne widma szeregu związków zawierających w swoim składzie chemicznym atomy fosforu: fosforan nieorganiczny, fosfokreatyna, ATP, ADP, AMP,

dwufosfoglicerynian. Analiza zmian wzajemnych stosunków wymienionych substancji doskonale odzwierciedla procesy energetyczne zachodzące w miokardium jak również w mięśniach szkieletowych. Ze względu na trudność w przełożeniu widm poszczególnych metabolitów na ich bezwzględne stężenia, najczęściej oblicza się ich wzajemne stosunki lub zmiany zawartości danej substancji w odstępach czasowych. Taka metoda przedstawiania wyników pozwala na ich obiektywizację.

Do monitorowania zmian zachodzących pod wpływem treningu fizycznego w mięśniach szkieletowych przydatna może być spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego (¹HMRS). Najszerzej stosowana dotąd w neurologii znalazła miejsce w diagnostyce schorzeń prostaty, sutka, nerek, wątroby a także serca i mięśni szkieletowych (126). ¹HMRS umożliwia nieinwazyjną, dokładną analizę *in vivo* takich metabolitów i elementów struktury mięśni szkieletowych jak mleczany, lipidy czy kreatyna całkowita (84). Badanie powinno być prowadzone w tomografii NMR o indukcji pola magnetycznego co najmniej 1,5 T i wysokiej jednorodności pola magnetycznego w obszarze badanym.

Cele pracy:

1. Ocena wpływu sześciomiesięcznego treningu fizycznego, prowadzonego w ramach ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej u chorych z przewlekłą, niedokrwienną niewydolnością serca (NYHA II/III), na wybrane parametry morfologiczne i czynnościowe lewej komory serca.
2. Ocena zmian w wydolności wysiłkowej u chorych z przewlekłą niewydolnością serca poddanych sześciomiesięcznemu cyklowi treningowemu.
3. Analiza zmian biochemicznych w obrębie mięśni szkieletowych uda przy zastosowaniu metody spektroskopii rezonansu magnetycznego (¹HMRS) u chorych z przewlekłą niewydolnością serca poddanych treningowi fizycznemu.
4. Ocena bezpieczeństwa sześciomiesięcznego treningu fizycznego u chorych z przewlekłą, niedokrwienną niewydolnością serca.

5. Określenie przydatności rezonansu magnetycznego w monitorowaniu wpływu treningu fizycznego na lewą komorę i mięśnie szkieletowe u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej.

Material

Badaniem objęto 50 chorych (38 mężczyzn, 12 kobiet), w wieku od 38 do 74 lat (średnia $60,1 \pm 9,2$ lat), z przewlekłą niewydolnością serca klasy II i III wg NYHA i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, leczonych w Przychodni Przyklinicznej I Kliniki Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. U wszystkich badanych przewlekła niewydolność serca miała etiologię niedokrwinną. U 47 chorych stwierdzano w wywiadzie przebyty zawał/zawały serca. Wszyscy chorzy po dokładnym poinformowaniu o celowości i przebiegu badania, wyrazili świadomie pisemną zgodę na uczestnictwo w badaniu.

Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Bioetyczną Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (zgoda nr KBET/218/L/2002, z dnia 05.04.2002 r).

Kryteriami włączenia do próby były:

- przewlekła niewydolność serca klasy II i III wg NYHA o etiologii niedokrwiennej, z czasem trwania powyżej 6 miesięcy, w fazie wyrównania klinicznego, trwającego co najmniej 6 tygodni, przy stosowanej stałej farmakoterapii.
- frakcja wyrzutowa lewej komory nie większa niż 35%, oceniana w badaniu echokardiograficznym w okresie ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania.
- pisemna zgoda chorego na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia z badania:

- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe powyżej 140mmHg, rozkurczowe powyżej 90 mmHg na stosowanym leczeniu)
- ciężkie komorowe zaburzenia rytmu w wywiadzie (utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór)
- przebyty ostry epizod wieńcowy, zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej lub epizod mózgowy w czasie ostatnich 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania
- trzepotanie, migotanie przedsionków lub inny rodzaj arytmii nadkomorowej lub komorowej, uniemożliwiający wykonanie badania rezonansu magnetycznego
- przebyty zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego, implantacja kardiostymulatora/kardiowertera-defibrylatora lub obecność metalowych elementów, uniemożliwiających wykonanie badania rezonansu magnetycznego
- cechy dysfunkcji układu kostno-stawowego uniemożliwiające udział w treningu fizycznym
- cukrzyca typu I lub II

- przewlekła choroba płuc
- niedokrwistość z poziomem hemoglobiny $< 12.5\text{g/dl}$ (mężczyźni) i $< 12.0\text{g/dl}$ (kobiety)

W celu dokładnej oceny układu oddechowego u wszystkich przed włączeniem do badania wykonywano spoczynkowe badanie spirometryczne, oceniając między innymi natężoną pojemność życiową (FVC), maksymalną pojemność wydechową pierwszosekundową (FEV_1) oraz maksymalny szczytowy przepływ wydechowy (PEF). Dla wartości tych obliczano także procent normy przewidzianej dla wieku i płci pacjenta. Warunkiem włączenia do badania był brak istotnych odchyleń od normy, upoważniających do rozpoznania przewlekłej obturacyjnej lub restrykcyjnej choroby płuc.

W badanej grupie spośród czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca u 37 chorych występowało nadciśnienie tętnicze, ze średnim okresem trwania $8,6 \pm 4,8$ lat, u 40 osób zaburzenia gospodarki lipidowej, u 38 pacjentów nadwaga lub otyłość ($BMI > 25,0$).

Trzydziestu chorych podawało w wywiadzie palenie papierosów a 17 było obciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym. Średni czas trwania niewydolności serca w badanej grupie wynosił 27 miesięcy. U większości chorych tj. 29 osób rozpoznano II klasę a u 21 III klasę czynnościową wg NYHA.

Zgodnie z założeniem wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymywali inhibitor enzymu konwertującego (lizynopryl) oraz beta-bloker (karwedilol), oba leki były stosowane w maksymalnych, tolerowanych dawkach. Leki z innych grup: diuretyki, glikozydy naparstnicy, nitraty, antyarytmiki, leki hipolipemizujące czy antykoagulanty stosowane były opcjonalnie, w zależności od wskazań.

Chorzy zostali podzieleni na 2 grupy:

- Grupa A (25 chorych) – poddani treningowi fizycznemu prowadzonemu w ramach ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej
- Grupa B (25 chorych) – nietrenowani. Do tej grupy zostali włączeni chorzy, którzy nie mogli uczestniczyć w programie ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej ze względu na dużą odległość miejsca zamieszkania od ośrodka ambulatoryjnej rehabilitacji kardiologicznej.

Ustalając liczebność grupy badanej, kierowano się podobnymi, przeprowadzonymi wcześniej projektami. Smart w 2004 roku dokonał analizy 30, czyli wszystkich, opublikowanych w literaturze w ciągu ostatnich 15 lat, randomizowanych badań poświęconych treningowi fizycznemu w przewlekłej niewydolności serca (119). Liczba chorych objętych obserwacją w przytoczonych próbach wahała się od 16 (Roveda) do 181 (EXERT-trial) (87, 115). Średnia liczba chorych ze wszystkich przedstawionych w tym raporcie badań wynosiła około 50 a więc dokładnie tyle ile było chorych włączonych do prezentowanej próby.

Metodyka

U wszystkich chorych wyjściowo oraz po 6 miesiącach wykonywane były:

a/ ocena kliniczna

b/ spiroergometryczny test wysiłkowy

c/ badanie echokardiograficzne z oceną lewej komory serca

d/ rezonans magnetyczny z oceną lewej komory serca

e/ spektroskopia rezonansu magnetycznego mięśni szkieletowych uda (¹HMRs)

ad a/

U wszystkich przeprowadzono badanie ogólnolekarskie, na które składały się:

- wywiad i badanie fizykalne
- pomiar ciśnienia tętniczego krwi przy pomocy sfigmomanometru ręczego przeprowadzany trzykrotnie w odstępach 2 minut, po co najmniej 10 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej. Ostateczne wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego były średnią z tych pomiarów
- pomiar częstości rytmu serca (uderzenia/min) wykonywany był przez 1 minutę
- pomiar wzrostu (w cm) i masy ciała (w kg) oraz wyznaczenie wskaźnika masy ciała (BMI), w oparciu o wzór: $BMI = M/W^2$ (kg/m²), gdzie M – aktualna masa ciała (kg), W – wzrost (m) (17)

Ponadto ocena kliniczna obejmowała następujące parametry: wiek, płeć oraz w oparciu o wywiad: czas trwania niewydolności serca, jego etiologia a także obecność nadciśnienia tętniczego, przebytego zawału serca oraz innych schorzeń. Na podstawie, podawanych przez chorych, subiektywnych dolegliwości, oceniano stopień zaawansowania niewydolności serca korzystając z czynnościowej klasyfikacji wg New York Heart Association (NYHA) (32).

ad b/

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem badania i po 6 miesiącach oceniano wydolność za pomocą wysiłkowego testu spiroergometrycznego, który wykonywano na bieżni ruchomej (Marquette Electronics Case 15), stosując zmodyfikowany protokół Bruce'a (tabl. 1).

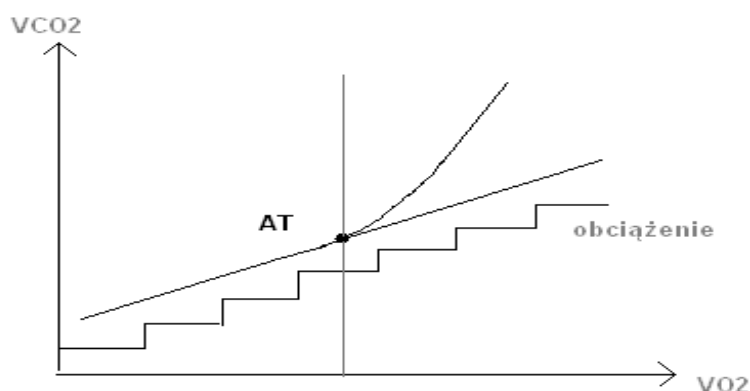
Tab. 1 Próba wysiłkowa wg. zmodyfikowanego protokołu Bruce'a

Czas trwania testu	3 min	6min	9min	12min	15min	18min	21min	24min
Prędkość (km/h)	2,7	2,7	2,7	4,0	5,4	6,7	8,0	8,8
Nachylenie bieżni (%)	0,0	5,0	10,0	12,0	14,0	16,0	18,0	20,0

Przed testem chory był szczegółowo zapoznawany ze sposobem wykonywania badania, sygnalizowania dolegliwości i komunikowania się z personelem. Przeprowadzano także test próbny.

Do pomiaru parametrów metabolicznych w czasie wysiłku wykorzystano system Sensor Medics Vmax 29 C-2130 Spiometr. Elektrokardiograficzną próbę wysiłkową wykonywano zgodnie z zaleceniami European Society of Cardiology (41) o stałej porze dnia, tj. między godziną 9 a 11-tą, co najmniej dwie godziny po lekkim posiłku, przy utrzymanym leczeniu farmakologicznym. Wysiłek kontynuowano, aż do wystąpienia objawów maksymalnego zmęczenia i/lub duszności. Dolegliwości subiektywne zgłaszane przez pacjenta oznaczane były wg skali punktowej Borga (15). Chorego zachęcano do kontynuowania wysiłku, starając się uzyskać wartość ilorazu $RQ > 1,0$. Maksymalne zużycie tlenu na minutę (VO_2max) oznaczano, gdy ilość pobieranego tlenu nie wzrastała mimo dalszego zwiększania obciążenia. Normy dla tego parametru obliczano według równania Wassermana z uwzględnieniem płci, wieku i wagi chorego (140). Szczytowe zużycie tlenu (VO_2peak) oznaczano jako średnią z pomiarów przeprowadzanych w czasie ostatnich 30 sekund trwania wysiłku. Uzyskane wartości przedstawiono w przeliczeniu na kilogram masy ciała (ml/kg/min) oraz jako procent normy ($VO_2peak\%N$). Próg beztlenowy (AT) oznaczano nieinwazyjnie na podstawie analizy zmian w wymianie gazowej podczas wysiłku o wzrastającym obciążeniu korzystając z metody V-slope (początek nieliniowego wzrostu VCO_2).

Ryc. 1. Metoda V-slope wyznaczania progu beztlenowego (AT)



Analizie poddano następujące parametry: szczytowe zużycie tlenu na minutę (VO_{2peak}), szczytowe zużycie tlenu wyrażone jako procent obliczonej normy ($VO_{2peak\%N}$), ilość wydychanego dwutlenku węgla na szczycie wysiłku (VCO_{2peak}), puls tlenowy (puls- O_2), wentylacja minutowa (VE) na szczycie wysiłku, wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_2), wentylacyjny równoważnik tlenu (VE/VO_2) oraz częstość akcji serca (HR) a także skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi przed rozpoczęciem testu i na szczycie wysiłku, czas trwania wysiłku, równoważnik oddechowy (RQ), wartość maksymalnego obciążenia, wartość minutowego zużycia tlenu w punkcie beztlenowym (VO_{2AT}), oraz zużycie tlenu w punkcie beztlenowym wyrażone jako procent normy ($VO_{2AT\%N}$)

ad c/

Badanie echokardiograficzne przezklatkowe u wszystkich chorych przeprowadzono w Pracowni Echokardiografii I Kliniki Kardiologii CMUJ w Krakowie. Badania wykonano przy pomocy aparatu Hewlett Packard Sonos 5500 z głowicą 2,0/2,5MHz. W ułożeniu na lewym boku z uniesieniem tułowia pod kątem

15%. Badania wykonano stosując projekcję jednowymiarową M-mode i dwuwymiarową zgodnie z zaleceniami American Society of Echocardiography (2). Wszystkie badania były rejestrowane na taśmie VHS oraz analizowane niezależnie przez dwóch echokardiografistów.

Badanie M-mode

Badanie M-mode wykonano przy użyciu głowicy 2,5MHz z dostępu przymostkowego pod kontrolą obrazu dwuwymiarowego. Wszystkie parametry lewej komory obliczono jako średnią z co najmniej trzech kolejnych pomiarów. Wykonywano następujące pomiary:

- wymiar końcowo-rozkurczowy i końcowo-skurczowy lewej komory
- wymiar końcowo-rozkurczowy i końcowo-skurczowy przegrody międzykomorowej
- wymiar końcowo-rozkurczowy i końcowo-skurczowy tylnej ściany lewej komory

Badanie dwuwymiarowe

Frakcję wyrzutową obliczano stosując dwupłaszczyznową metodę Simpsona w projekcji koniuszkowej czterojamowej i dwujamowej. Z projekcji koniuszkowej czterojamowej obliczano objętość końcoworozkurczową lewej komory.

Kurczliwość odcinkową lewej komory oceniano stosując podział lewej komory na 17 segmentów, zgodnie z zaleceniami American Heart Association (19). Stosowano następującą skalę zaburzeń kurczliwości:

- 1- normokineza
- 2- hipokineza

3- akineza

4- dyskineza

Na podstawie oceny zaburzeń kurczliwości i liczby ocenianych segmentów obliczono wskaźnik kurczliwości lewej komory – WMSI (Wall Motion Score Index), który był stosunkiem sumy punktów ocenianych segmentów do liczby ocenianych segmentów.

Ryc.2. Podział segmentarny mięśnia lewej komory na 17 segmentów wg AHA

segm. przypodstawne



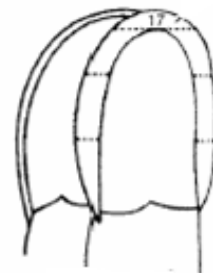
segm. środkowe



segm. przykoniuszkowe



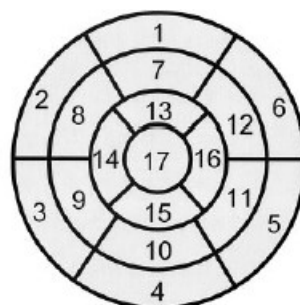
oś krótka



oś długa (proj. czterojamowa)



oś długa (proj. dwujamowa)



1. segment podstawny przedni
- 2.** segment podstawny przednio-przegrodowy
- 3.** segment podstawny dolno-przegrodowy
4. segment podstawny dolny
5. segment podstawny dolno-boczny
6. segment podstawny przednio-boczny
7. segment środkowy przedni
8. segment środkowy przednio-przegrodowy
9. segment środkowy dolno-przegrodowy
10. segment środkowy dolny
11. segment środkowy dolno-boczny
12. segment środkowy przednio-boczny
13. segment koniuszkowy przedni
14. segment koniuszkowy przegrodowy
- 15.** segment koniuszkowy dolny
16. segment koniuszkowy boczny
17. koniuszek

Do obliczenia masy lewej komory zastosowano wzór Devereux (35), skorygowany do pomiarów wykonywanych zgodnie z zaleceniami American Society of Echocardiography:

$$LVM = 0,8 \{1,04[(IVSDd + LVEDd + PWDd)^3 - (LVEDd)^3] + 0,6g$$

Indeks masy lewej komory obliczono dzieląc masę lewej komory przez powierzchnię ciała.

$$LVMI = LVM/BSA$$

Powierzchnię ciała (BSA) obliczano stosując wzór Dubois:

$$BSA = 0,0001 [71,84 \times \{waga \text{ w kg}\}^{0,425} \times \{wzrost \text{ w cm}\}^{0,725}]$$

LVM – masa lewej komory

IVSDd – grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu

LVEDd – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory

PWDd – grubość ściany tylnej lewej komory w rozkurczu

LVMI – indeks masy lewej komory

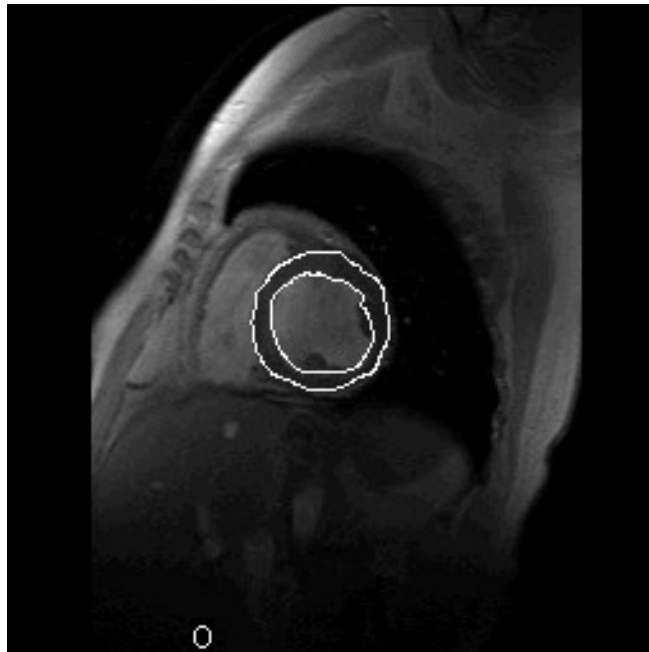
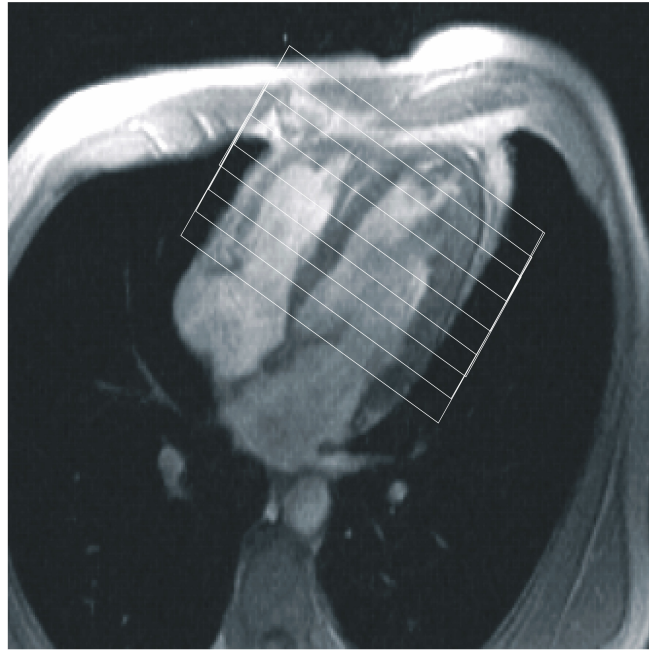
ad d/

Badanie wykonywane przy użyciu tomografu rezonansu magnetycznego 1.5 T Magnetom Sonata Maestro Class (Siemens, Germany) składało się z części lokalizacyjnej (tzw. sekwencje lokalizacyjne - scouts), umożliwiającej uzyskanie

obrazów prostopadłych do osi długiej lewej komory w kolejnych warstwach i części obejmującej ocenę funkcji lewej komory. Tę ostatnią oceniano wykorzystując sekwencje lokalizujące (Turbo FLASH) i 4-jamowe sekwencje dynamiczne cine gradient echo (FLASH 2D lub True-Fisp), w których ustalano lokalizację właściwych warstw do oceny lewej komory.

Akwizycja obrazu była bramkowana elektrokardiograficznie na wstrzymanym wydechu celem ograniczenia artefaktów spowodowanych ruchem klatki piersiowej (czas wstrzymania wydechu ok. 10 sekund). Do oceny globalnej czynności skurczowej lewej komory serca wykorzystano dynamiczne (kinematograficzne) sekwencje echa gradientowego (kąąt magnetyzacji - flip angle: 30 stopni, czas repetycji – TR:100ms, czas echa – TE: 4,8ms, pole widzenia - field of view: 320mm x 320mm) lub True FISP (flip angle – 60, TR – 3 ms, TE – 4 ms, pole widzenia 320mm x 320mm, matryca 256 x 256). U większości pacjentów obrazowanie wykonano z zastosowaniem sekwencji True-FISP. Skanowanie lewej komory wykonywane było warstwami o grubości 10mm od poziomu pierścienia zastawki mitralnej do koniuszka. Po uzyskaniu danych obrazowych przeprowadzono analizę z zastosowaniem oprogramowania Argus, służącego do oceny funkcji lewej komory. Z jego pomocą dokonano pomiarów objętości końcoworozkurczowej, masy lewej komory, frakcji wyrzutowej a także oceniono kurczliwość regionalną. Granicę nasierdza oraz jamy lewej komory obrysowywano ręcznie lub półautomatycznie w każdej z warstw w fazie końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej.

Ryc. 3 i 4. Metodyka oceny parametrów i funkcji lewej komory w badaniu rezonansu magnetycznego



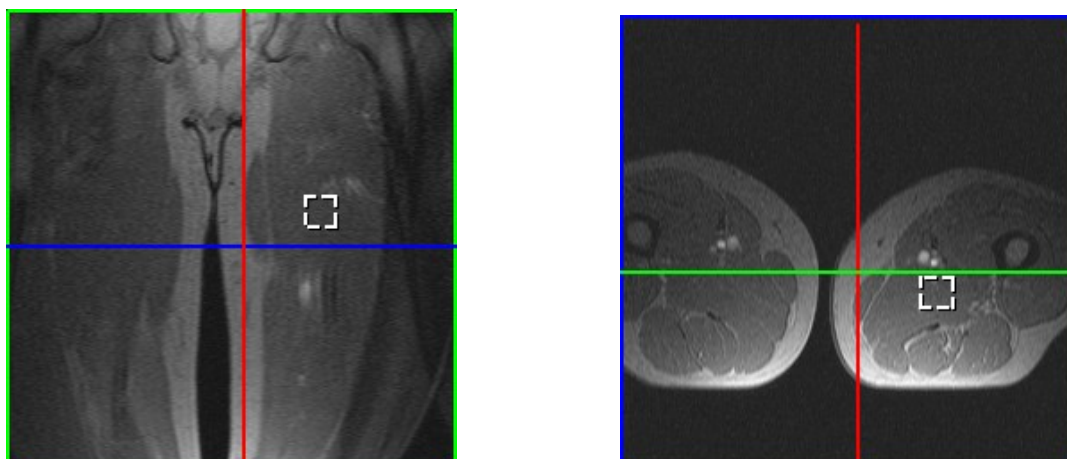
Objętość lewej komory stanowiła sumę objętości jej poszczególnych warstw obliczonych w oparciu o wzór: grubość warstwy pomnożona przez powierzchnię przekroju jamy komory. Przy ocenie frakcji wyrzutowej mięśnie brodawkowate były włączane do obrysu mięśnia lewej komory w skurczu, natomiast podczas rozkurczu ich obrys był pomijany (wg van Geuns). Ocena kurczliwości i grubienia miokardium oparta była na 17-segmentowym podziale lewej komory zgodnie z zaleceniami

American Heart Association. Podział taki zastosowano także w przypadku badania echokardiograficznego (19).

ad e/

Badania wykonywano na aparacie Magnetom Sonata Maestro Class (Siemens) 1.5 T. Dla uzyskania optymalnej jakości widma spektroskopowego, w oparciu o dane z piśmiennictwa i własne doświadczenie, zastosowano technikę PRESS z próbkowaniem obszaru o objętości 8 cm³ (z supresją sygnału wody, czas relaksacji/czas echa 1500/30ms, 256 akwizycji). Wybór obszaru mięśni szkieletowych przedniej części uda dokonywano w oparciu o wstępny obraz uda uzyskany rezonansową techniką klasyczną (vide ryc 5 i 6).

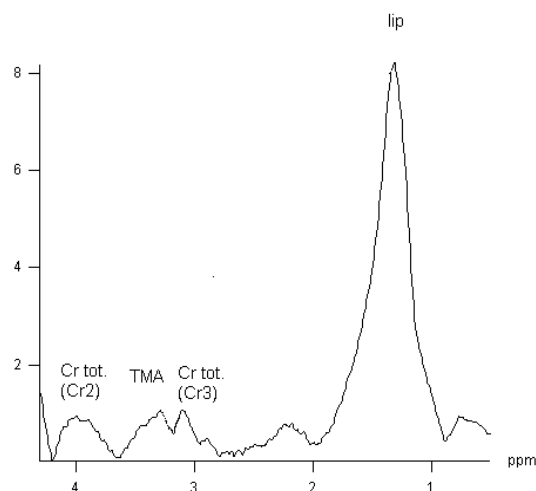
Ryc 5 i 6. Wybór obszaru mięśnia szkieletowego uda do spektroskopii H¹ rezonansu magnetycznego (¹HMRS)



Badania przeprowadzono dwukrotnie (wyjściowo i po 6 miesiącach obserwacji), czas jednej akwizycji wynosił 6 min. 30 sek. Sygnał spektroskopowy FID poddawano komputerowo-matematycznej analizie. Dokonano identyfikacji pików

spektroskopowych dla substancji lipidowych (Lip), kreatyny całkowitej, na którą składały się kreatyna i fosfokreatyna ($Cr_{tot} = Cr + PCr$) oraz dla substancji zawierających grupy trimetyloaminowe (TMA – m.in. karnityna, acetylkarnityna, karnozyna). Następnie obliczano całkowite pola powierzchni pod krzywymi przy użyciu oprogramowania produkcji firmy Siemens, zintegrowanego z używanym sprzętem.

Ryc. 7. Spektroskopia H^1 rezonansu magnetycznego - typowy rozkład widm substancji biochemicznych ocenianych w mięśniach szkieletowych uda.



Oceny ilości poszczególnych substancji w poddanej badaniu jednostce mięśnia szkieletowego dokonywano w jednostkach względnych, obliczając stosunek pola powierzchni pików danej substancji do sumy pól powierzchni pików wszystkich oznaczanych składników: $Lip/Cr_{tot}+TMA+Lip$, $Cr_{tot}/TMA+Cr_{tot}+Lip$, $TMA/Lip + TMA + Cr_{tot}$. Otrzymywano w ten sposób wskaźniki zawartości badanej substancji w wybranym obszarze mięśnia.

Model zastosowanego treningu fizycznego

Zajęcia z zakresu rehabilitacji były prowadzone w Dziennym Ośrodku Rehabilitacji przy I Klinice Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Zajęcia odbywały się trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy. Każdy pacjent odbył około 72 cykli treningowych. Przed rozpoczęciem programu, dla każdego chorego indywidualnie, obliczano maksymalny dopuszczalny poziom obciążenia, wykorzystując do tego celu wyjściowe badanie spiroergometryczne. Limitem było 80% częstości akcji serca uzyskanej przy szczytowym zużyciu tlenu.

Zajęcia prowadzono w grupach sześciuosobowych, trwały 60 minut i składały się z:

- rozgrzewki trwającej 20 minut, obejmującej ćwiczenia oddechowe i ogólnokoordynacyjne
- treningu na cykloergometrze rowerowym ze stopniowo wzrastającym obciążeniem (25 minut)
- ćwiczeń relaksacyjnych (15 minut).

Program sześciomiesięcznej rehabilitacji był podzielony na 3 fazy trwające po 2 miesiące. Grupa trenowana w kolejnych fazach była poddawana coraz większym obciążeniom, zarówno w trakcie rozgrzewki (poprzez stopniowe zwiększanie liczby powtórzeń oraz stopnia trudności wykonywanych ćwiczeń) jak również podczas treningu na cykloergometrze rowerowym.

Rozgrzewka

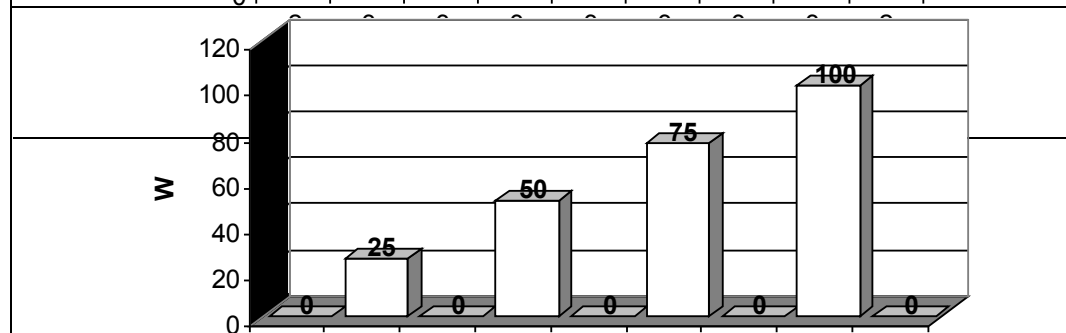
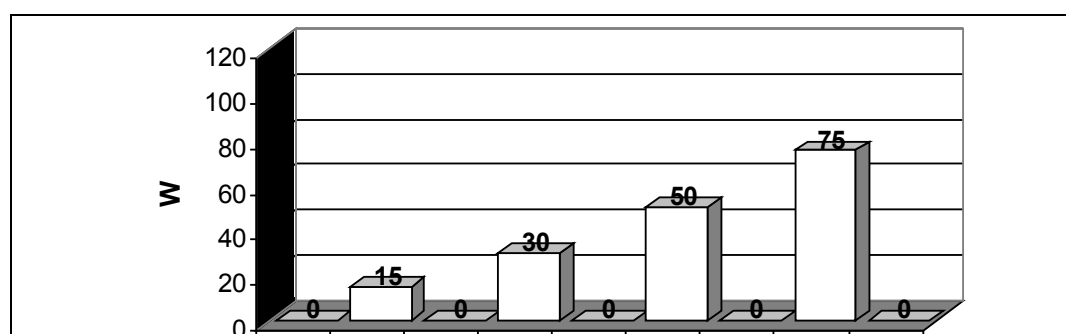
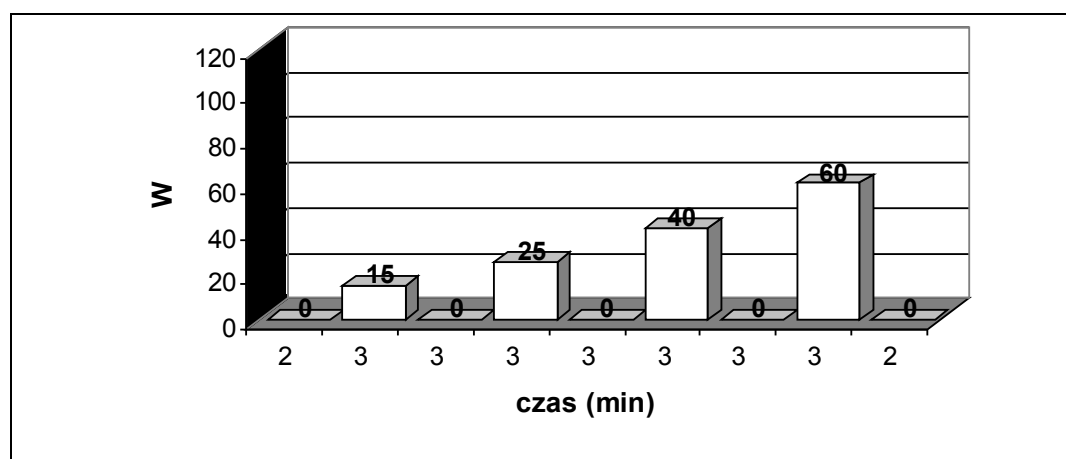
W trakcie rozgrzewki pacjenci wykonywali ćwiczenia wszystkich grup mięśniowych, koordynując je z wdechem i wydechem. Szczególną uwagę zwracano na wykonywanie ćwiczeń płynnym, obszernym i miękkim ruchem. Cykle treningowe obejmowały zarówno ćwiczenia dynamiczne jak i statyczne. Wyeliminowane zostały ćwiczenia utrudniające oddychanie i na bezdechu. U chorych, w miarę wytrenowania stosowano coraz większe obciążenia w czasie rozgrzewki, zwiększano tempo i liczbę ćwiczeń. Stopniowe zwiększanie obciążenia treningowego limitowane było zachowaniem się tętna, ciśnienia i samopoczuciem chorego.

Trening na cykloergometrze

Trening na cykloergometrze rowerowym był prowadzony na aparatach typu Monark i trwał 25 minut. W trakcie tej fazy, w sposób ciągły monitorowano tętno i EKG a okresowo także ciśnienie tętnicze krwi. Trening rozpoczynano dwuminutowym setem z obciążeniem 0 Wat, po którym stosowano cztery trzyminutowe interwały ze stopniowo wzrastającym obciążeniem, przeplatane trzyminutowymi setami z obciążeniem jałowym. Ta faza treningu kończyła się ponownie dwuminutową jazdą bez obciążenia. Sześciomiesięczny cykl treningowy był podzielony na 3 dwumiesięczne etapy, w których stosowano coraz większe maksymalne obciążenia: w

I etapie – 60 W, w II etapie - 75 W, III etapie –100 W. Jeśli w jakiegokolwiek fazie tej części treningu przekraczany był zakładany limit tętna (80% HR przy wyjściowo oznaczonym VO₂peak), obciążenie na cykloergometrze było stosownie zmniejszane.

Ryc. 8. Zakładane maksymalne obciążenia na cykloergometrze rowerowym w 1-, 2- i 3-cim etapie rehabilitacji.



Relaks

Po zakończeniu wysiłku stosowano trening autogenny Schultza (116) służący odprężeniu psycho-fizycznemu. W trakcie relaksu pobudzano obrazy myślowe uzyskując odprężenie toniczno - emocjonalne. Ćwiczenia prowadzono tak, aby uświadomić pacjentowi pojęcie napięcia mięśniowego od całkowitego rozluźnienia do ponownego napięcia. Starano się uzyskać stan autohipnozy, dzięki któremu pacjent odczuwa uspokojenie z zachowaniem dopływu bodźców zewnętrznych.

Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy pakietu STATISTICA 6.1 PL. Do porównywania dwóch prób zastosowano test t Studenta dla zmiennych niepowiązanych, w przypadku braku normalności rozkładu użyto testu U Manna – Whitneya. W przypadku porównywania wyników powiązanych zastosowano test t Studenta dla zmiennych powiązanych a w przypadku braku normalności rozkładu test kolejności par Wilcoxon. Dla oceny zależności zmiennych jakościowych zastosowano test chi-kwadrat (χ^2). Istotność zmian w czasie w różnych próbach oceniono przy pomocy analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami. W przypadku nie spełnienia założeń zastosowano test Friedmana. We wszystkich opisywanych analizach za istotne przyjęto efekty, dla których $p < 0,05$.

Wyniki

Analizie statystycznej poddano dane uzyskane z przeprowadzonych badań w poszczególnych grupach chorych wyjściowo oraz po okresie 6-miesięcznej obserwacji. Analizowano parametry badania klinicznego oraz wysiłkowego testu spiroergometrycznego, badania echokardiograficznego, badania rezonansu magnetycznego lewej komory serca i spektroskopowego badania rezonansu magnetycznego mięśni szkieletowych uda.

Badanie kliniczne

Wyjściowo obie grupy nie różniły się istotnie w charakterystyce klinicznej (tab. 2) pod względem wieku, płci, BMI oraz częstości występowania głównych czynników ryzyka choroby wieńcowej. Jedyną istotną różnicą była częstość palenia tytoniu. W grupie trenowanej znajdowało się istotnie więcej byłych palaczy. Zwraca uwagę fakt, że w obu grupach znaczną większość stanowili mężczyźni. W zakresie zaawansowania oraz czasu trwania przewlekłej niewydolności serca nie stwierdzano istotnych różnic, natomiast podkreślić należy, że zarówno w grupie trenowanej jak i kontrolnej dominowali pacjenci z mało zaawansowaną niewydolnością serca (grupa II wg NYHA).

Tab. 2 Dane demograficzne i kliniczne pacjentów z grup A i B

	Grupa A (25 chorych)	p	Grupa B (25 chorych)
wiek (lata)	59,6 ± 10,2	NS	61,2 ± 9,5
BMI (kg/m ²)	26,6 ± 2,9	NS	27,3 ± 3,2
płeć męska	20 (80%)	NS	18 (72%)
płeć żeńska	5 (20%)	NS	7 (28%)
nadciśnienie tętnicze	18 (72%)	NS	19 (76%)
hyperlipidemia	21 (84%)	NS	19 (76%)
przebyty zawał serca	24 (96%)	NS	23 (92%)
palenie tytoniu w wywiadzie	18 (72%)	p<0,05	12 (48%)
dodatni wywiad rodzinny	8 (32%)	NS	9 (36%)
czas trwania CHF (miesiące)	30,4 ± 11,2	NS	24,5 ± 10,2

pacjenci w II klasie NYHA	14 (56%)	NS	15 (60%)
pacjenci w III klasie NYHA	11 (44%)	NS	10 (40%)

Nie było istotnych różnic (poza jednym wyjątkiem) między grupami w stosowanej farmakoterapii. Wszyscy chorzy z obu grup byli leczeni inhibitorem ACE (lizynopryl) oraz beta-blokerem (karwedilol), stosowanymi w maksymalnie tolerowanych dawkach, co było jednym z warunków włączenia do próby. W obu grupach stosowane średnie dawki tych leków były zbliżone: w grupie A średnia dawka lizynoprylu wynosiła 11.6mg/dobę, a karwedilolu – 25mg/dobę natomiast w grupie B było to 12.6mg/dobę lizynoprylu i 22mg/dobę karwedilolu. Pozostałe leki stosowane były opcjonalnie. Wszyscy otrzymywali preparat kwasu acetylosalicylowego a zdecydowana większość chorych w obu grupach otrzymywała statynę oraz diuretyk pętlowy. Częstość stosowania naparstnicy, antagonistów aldosteronu, doustnych antykoagulantów i amiodaronu była porównywalna w obu grupach. Natomiast nitraty znacznie częściej stosowano w grupie kontrolnej 36% vs 68% ($p<0.01$).

Tab. 3 Stosowane leki w grupach A i B

	Grupa A 25 (chorych)	p	Grupa B (25 chorych)
inhibitor ACE (lizynopryl)	25 (100%)	NS	25 (100%)
beta-bloker (karwedilol)	25 (100%)	NS	25 (100%)
diuretyk pętlowy (furosemid)	15 (60%)	NS	17 (68%)
inny diuretyk	1 (4%)	NS	0 (0%)
antagonista aldosteronu	10 (40%)	NS	8 (32%)
nitrat	9 (36%)	$p<0.01$	17 (68%)
kwas acetylosalicylowy	25 (100%)	NS	25 (100%)
doustny antykoagulant	2 (8%)	NS	2 (8%)
naparstnica	9 (36%)	NS	8 (33%)
lek antyarytmiczny (amiodarone)	4 (16%)	NS	5 (20%)
statyna	24 (96%)	NS	24 (96%)
inny lek hipolipemizujący	1 (4%)	NS	1 (4%)

Należy podkreślić, że wszyscy chorzy z obu grup ukończyli pełny,

6-miesięczny cykl obserwacji. W trakcie trwania próby nie zanotowano istotnych zdarzeń niepożądanych. U 10 chorych z grupy A i 13 z grupy B (40% vs 52%, p - NS) zaistniała konieczność modyfikacji farmakoterapii, wynikająca z okresowych zaostrzeń objawów przewlekłej niewydolności serca.

Wysiłkowy test spiroergometryczny

Wysiłkowy test spiroergometryczny przeprowadzono u wszystkich chorych wyjściowo oraz po 6 miesiącach obserwacji. Grupy A i B nie różniły się wyjściowo pod względem czasu trwania wysiłku, wielkości uzyskanego obciążenia, maksymalnej częstości akcji serca w spoczynku i na szczycie wysiłku oraz wartości ciśnienia tętniczego krwi, zarówno przed próbą, jak i na szczycie wysiłku. Wyjściowo nie było także istotnych różnic w zakresie analizowanych parametrów gazów oddechowych. Szczytowe, minutowe zużycie tlenu (VO_{2peak}) wynosiło $14,6 \pm 2,9$ ml/kg/min w grupie trenowanej i $14,8 \pm 3,2$ ml/kg/min w grupie kontrolnej, p-NS (tabl. 4).

W analizie wyników po 6-ciu miesiącach, zwraca uwagę istotna poprawa większości parametrów testu spiroergometrycznego w grupie chorych uczestniczących w programie treningowym. Znacznemu wydłużeniu uległ czas trwania testu wysiłkowego, z 378 ± 44 do 752 ± 85 sek ($p < 0,01$) oraz maksymalne obciążenie z $105,6 \pm 23,4$ wyjściowo do $143,8 \pm 31,7$ Wat po zakończeniu cyklu ($p < 0,01$). Obniżeniu uległy spoczynkowa częstość akcji serca z 77 ± 21 do 70 ± 18 /min ($p < 0,05$) oraz skurczowe ciśnienie tętnicze na szczycie wysiłku: 153 ± 23 przed vs 144 ± 21 mmHg po 6 miesiącach ($p < 0,05$). Podobnie istotnej poprawie uległy parametry uzyskane w analizie gazów oddechowych w tej grupie chorych. Znacznie wzrosło szczytowe zużycie tlenu, wyrażone zarówno w wartościach bezwzględnych $14,6 \pm 2,9$ vs

19,2±3,8ml/kg/min ($p<0,01$) i jako procent normy przewidzianej dla wieku i płci 43,3±10,1 vs 65,8±12,4% ($p<0,01$). Opóźnieniu uległ czas przejścia w fazę metabolizmu beztlenowego: minutowe zużycie tlenu w progu beztlenowym (AT) wyjściowo wynosiło 10,4±2,5 a po zakończeniu cyklu treningowego 12,9±3,2ml/kg/min ($p<0,05$). Przy wyrażeniu progu beztlenowego w odniesieniu do przewidzianych wartości prawidłowych również obserwowano znaczną poprawę: 39,5±8,7% przed vs 55,4±10,1% ($p<0,05$) po 6 miesiącach obserwacji. Istotną poprawę zaobserwowano także w zakresie wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla, VE/VCO₂ zmniejszył się z 38,4±4,1 do 34,3±3,9 ($p<0,05$), wentylacyjnego równoważnika tlenu (VE/VO₂): 32,2±5,2 vs 25,5±4,6 ($p<0,01$), pulsu tlenowego (9,7±2,6 vs 14,6±3,4 ml/uderzenie; $p<0,01$) i objętości wydalanego dwutlenku węgla na szczycie wysiłku (VCO₂peak: 0,922±0,27 wyjściowo vs 1,256±0,32 l/min na koniec cyklu; $p<0,05$).

W grupie kontrolnej większość ocenianych w próbie spiroergometrycznej parametrów nie uległa istotnym zmianom a w przypadku niektórych, jak wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (37,4±4,3 vs 40,1±4,5; $p<0,05$) czy puls tlenowy (10,3±2,9 vs 8,4±2,3, $p<0,05$), zanotowano istotne ich pogorszenie.

Tab. 4 Wyjściowe wysiłkowe badanie spiroergometryczne w grupach A i B

	Grupa A	p	Grupa B

Czas trwania (sek)	378 ± 44	NS	385 ± 49
Obciążenie (Wat)	105,6±23,4	NS	110,1±25,1
HR wyjściowe (pobudzenia/min)	77 ± 21	NS	78±18
HR na szczycie wysiłku (pobudzenia/min)	121 ± 30	NS	125±29
CTK skurczowe wyjściowe (mmHg)	114 ± 18	NS	116±21
CTK rozkurczowe wyjściowe (mmHg)	77 ± 9	NS	78±10
CTK skurczowe na szczycie wysiłku (mmHg)	153 ± 23	NS	149±21
CTK rozkurczowe na szczycie wysiłku (mmHg)	87 ± 8	NS	86±9
VO ₂ peak (ml/kg/min)	14,6±2,9	NS	14,8±3,2
VO ₂ peak%N	43,3±10,1	NS	44,9±9,7
VCO ₂ peak	0,922±0,27	NS	0,981±0,22
AT – próg beztlenowy (VO ₂ ml/kg/min)	10,4±2,5	NS	10,6±2,8
AT – próg beztlenowy % N	39,5±8,7	NS	40,7±9,1
O ₂ puls- puls tlenowy (ml/uderzenie)	9,7±2,6	NS	10,3±2,9
VE/VCO ₂	38,4±4,1	NS	37,4±4,3
VE/VO ₂	32,2±5,2	NS	30,6±4,7
RQ (równowaznik oddechowy)	1,09±0,1	NS	1,05±0,10

Tab. 5 Wysiłkowy test spiroergometryczny – wyjściowo i po 6 miesiącach w grupie A

	wyjściowo	p	po 6 miesiącach
Czas trwania (sek)	378 ± 44	<0.01	752 ± 85
Obciążenie (Wat)	105,6±23,4	<0.01	143,8±31,7
HR wyjściowe (pobudzenia/min)	77 ± 21	<0.05	70 ± 18
HR na szczycie wysiłku (pobudzenia/min)	121 ± 30	<0.05	109 ± 27
CTK skurczowe wyjściowe (mmHg)	114 ± 18	NS	112 ± 15
CTK rozkurczowe wyjściowe (mmHg)	77 ± 9	NS	76 ± 10
CTK skurczowe na szczycie wysiłku (mmHg)	153 ± 23	<0.05	144 ± 21
CTK rozkurczowe na szczycie wysiłku (mmHg)	87 ± 8	NS	86 ± 9

VO ₂ peak (ml/kg/min)	14,6±2,9	< 0.01	19.2±3,8
VO ₂ peak%N	43,3±10,1	< 0.01	65,8±12,4
VCO ₂ peak (L/min)	0,922±0,27	< 0.05	1,256±0,32
AT – próg beztlenowy (VO ₂ ml/kg/min)	10,4±2,5	< 0.05	12,9±3,2
AT – próg beztlenowy % N	39,5±8,7	< 0.05	55,4±10,1
O ₂ puls- puls tlenowy (ml/uderzenie)	9,7±2,6	< 0.01	14,6±3,4
VE/VCO ₂	38,4±4,1	< 0.05	34,3±3,9
VE/VO ₂	32,2±5,2	< 0.01	25,5±4,6
RQ (równowaznik oddechowy)	1,09±0,1	NS	1,12±0,2

Tab. 6 Wysiłkowy test spiroergometryczny – wyjściowo i po 6 miesiącach w grupie B

	wyjściowo	p	po 6 miesiącach
Czas trwania (sek)	385 ± 49	NS	361 ± 42
Obciążenie (wat)	110,1±25,1	NS	101,8±21,9
HR wyjściowe (pobudzenia/min)	78±18	NS	76±20
HR na szczycie wysiłku (pobudzenia/min)	125±29	NS	128±33
CTK skurczowe wyjściowe (mmHg)	116±21	NS	112±17
CTK rozkurczowe wyjściowe (mmHg)	78±10	NS	75±11
CTK skurczowe na szczycie wysiłku (mmHg)	149±21	NS	145±20
CTK rozkurczowe na szczycie wysiłku (mmHg)	86±9	NS	84±8
VO ₂ peak (ml/kg/min)	14,8±3,2	NS	14,1±2,5
VO ₂ peak%N	44,9±9,7	NS	40,6±8,6
VCO ₂ peak (L/min)	0,981±0,22	NS	0,905±0,28
AT – próg beztlenowy (ml/kg/min)	10,6±2,8	NS	9,9±2,4
AT – próg beztlenowy (%) N	40,7±9,1	NS	38,0±7,7
O ₂ puls- puls tlenowy (ml/uderzenie serca)	10,3±2,9	p<0,05	8,4±2,3
VE/VCO ₂	37,4±4,3	p<0,05	40,1±4,5
VE/VO ₂	30,6±4,7	NS	31,8±6,1

RQ (równoważnik oddechowy)	1,05±0,10	NS	1,08±0,15
----------------------------	-----------	----	-----------

Badanie echokardiograficzne

W badaniu echokardiograficznym, wykonywanym przed rozpoczęciem obserwacji, w obu grupach stwierdzono znaczne upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory. Frakcja wyrzutowa wynosiła 26-27% i nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Należy podkreślić, że echokardiografia była badaniem przesiewowym, a niska frakcja wyrzutowa lewej komory ($\leq 35\%$) stanowiła jeden z podstawowych elementów kwalifikujących do badania.

Inne parametry określające czynność lewej komory: objętość końcoworozkurczowa, wskaźnik kurczliwości segmentarnej (WMSI) a także grubości ścian oraz wymiary lewej komory w skurczu i rozkurczu były porównywalne w obu grupach. Wyjściowo nie zanotowano również istotnych różnic w zakresie wskaźnika masy lewej komory. Analiza wyników badania echokardiograficznego po 6 miesiącach obserwacji nie wykazała istotnych zmian w żadnej z ocenianych grup, zarówno w zakresie parametrów określających morfologię jak i funkcję lewej komory (tab. 7 i 8).

Należy dodać, że u 8% chorych (po 2 z każdej grupy) niemożliwa była dokładna ocena wszystkich segmentów lewej komory (problem okna akustycznego).

Tab. 7 Wyniki badania echokardiograficznego w grupie A

	wyjściowo	p	po 6 miesiącach
frakcja wyrzutowa LK (%)	26,2±5,9	NS	27,6±5,2
wymiar końcoworozkurczowy LK (mm)	71,3±8,2	NS	69,8±7,5
wymiar końcowoskurczowy LK (mm)	59,4±7,4	NS	58,6±6,9
tylna ściana – rozkurcz (mm)	9,4±1,0	NS	9,2±0,9
tylna ściana – skurcz (mm)	12,7±1,5	NS	12,5±1,2
przegroda międzykomorowa - rozkurcz (mm)	10,0±0,8	NS	10,8±1,3
przegroda międzykomorowa – skurcz (mm)	13,3±1,7	NS	13,1±1,3
objętość końcoworozkurczowa LK (ml/m ²)	136,2±35,1	NS	131,8±28,4
indeks masy lewej komory (g/m ²)	135,6±23,4	NS	129,0±27,7
wskaźnik kurczliwości segmentarnej (WMSI)	1,94±0,6	NS	1,92±0,5

Tab. 8 Wyniki badania echokardiograficznego w grupie B

	wyjściowo	p	po 6 miesiącach
frakcja wyrzutowa (%)	27,5±6,2	NS	27,2±5,5
wymiar końcoworozkurczowy LK (mm)	68,6±7,1	NS	69,2±6,5
wymiar końcowoskurczowy LK (mm)	57,9±7,4	NS	58,7±6,3
tylna ściana – rozkurcz (mm)	10,1±1,2	NS	9,8±1,0
tylna ściana – skurcz (mm)	12,9±1,3	NS	12,4±1,1
przegroda międzykomorowa - rozkurcz (mm)	10,4±1,0	NS	10,2±1,3
przegroda międzykomorowa – skurcz (mm)	13,0±1,5	NS	13,4±1,7
objętość końcoworozkurczowa LK (ml/m ²)	133,2±25,5	NS	128,9±30,1

indeks masy lewej komory (g/m ²)	130,1±20,8	NS	134,5±23,3
wskaźnik kurczliwości segmentarnej (WMSI)	1,89±0,4	NS	1,94±0,5

Lewa komora serca w badaniu rezonansem magnetycznym

Wyjściowo, w ocenie metodą rezonansu magnetycznego, parametry lewej komory były porównywalne w obu grupach. Zarówno frakcja wyrzutowa, objętość końcoworozkurczowa, wskaźnik kurczliwości segmentarnej a także wskaźnik masy lewej komory nie różniły się istotnie. Nie było także istotnych różnic w zakresie grubości poszczególnych ścian lewej komory w skurczu i w rozkurczu.

W badaniach kontrolnych po 6 miesiącach, w grupie poddanej treningowi fizycznemu, nie stwierdzono co prawda istotnych statystycznie różnic w zakresie głównych parametrów określających globalną i segmentarną funkcję skurczową lewej komory: frakcja wyrzutowa wynosiła 27,4±4,7% przed vs 31,2±5,6% po 6 miesiącach ($p=0,065$), objętość końcoworozkurczowa zmniejszyła się z 122,6±24,3 ml/m² do 111,8±28,2ml/m², ($p=0,061$) a wskaźnik kurczliwości segmentarnej (WMSI) obniżył się z 2,17±0,6 do 1,84±0,4 ($p=0,056$). Jednak analizując powyższe dane należy podkreślić, że w zakresie wszystkich wymienionych parametrów, w badaniu rezonansem magnetycznym, zaznaczyła się w grupie trenowanej wyraźna tendencja do poprawy po 6 miesiącach obserwacji. Podobnego trendu nie stwierdzono w grupie kontrolnej. Grubości poszczególnych ścian, wymiary jak i indeks masy lewej komory nie uległy istotnym zmianom w żadnej z badanych grup. Wyniki przedstawiono w tabelach 9 i 10.

Tab. 9 Wyniki badania rezonansu magnetycznego lewej komory w grupie A

	wyściowo	p	po 6 miesiącach
frakcja wyrzutowa (%)	27,4±4,7	NS (0,065)	31,2±5,6
wymiar końcoworozkurczowy (mm)	65,6±7,1	NS	63,9±8,3
wymiar końcowoskurczowy (mm)	53,2±6,2	NS	52,6±6,8
tylna ściana – rozkurcz (mm)	9,1±0,7	NS	9,5±0,8
tylna ściana – skurcz (mm)	12,2±1,1	NS	12,1±1,0
przegroda międzykomorowa rozkurcz (mm)	9,8±0,6	NS	10,1±0,9
przegroda międzykomorowa skurcz (mm)	12,7±1,2	NS	12,5±1,0
przednia ściana – rozkurcz (mm)	9,0±0,7	NS	8,9±0,6
przednia ściana – skurcz (mm)	13,1±1,5	NS	13,0±1,4
boczna ściana – rozkurcz (mm)	8,7±0,5	NS	8,9±0,5
boczna ściana – skurcz (mm)	11,8±0,9	NS	11,6±1,1
objętość końcoworozkurczowa (ml/m ²)	122,6±24,3	NS (0,061)	111,8±28,2
indeks masy lewej komory (g/m ²)	126,3±20,1	NS	120,7±26,5
wskaźnik kurczliwości segmentarnej (WMSI)	2,17±0,6	NS (0,056)	1,84±0,4

Tab. 10 Wyniki badania rezonansu magnetycznego lewej komory w grupie B

	wyjściowo	p	po 6 miesiącach
frakcja wyrzutowa (%)	28,6±6,2	NS	27,9±5,8
wymiar końcoworozkurczowy (mm)	64,9±8,3	NS	66,4±7,0
wymiar końcowoskurczowy (mm)	52,8±7,8	NS	54,5±7,4
tylna ściana – rozkurcz (mm)	9,3±0,9	NS	9,3±1,0
tylna ściana – skurcz (mm)	12,8±1,3	NS	12,5±1,1
przegroda międzykomorowa rozkurcz (mm)	10,1±1,2	NS	10,4±1,2
przegroda międzykomorowa skurcz (mm)	13,0±1,5	NS	12,7±1,3
przednia ściana – rozkurcz (mm)	9,4±0,9	NS	9,2±0,8
przednia ściana – skurcz (mm)	13,3±1,6	NS	13,2±1,4
boczna ściana – rozkurcz (mm)	9,1±0,7	NS	9,3±0,8
boczna ściana – skurcz (mm)	10,8±1,0	NS	11,0±1,1
objętość końcoworozkurczowa (ml/m ²)	125,1±27,2	NS	128,6±30,1
indeks masy lewej komory (g/m ²)	130,2±31,0	NS	133,5±27,6
wskaźnik kurczliwości segmentarnej (WMSI)	2,08±0,5	NS	2,14±0,6

Spektroskopia rezonansu magnetycznego mięśni szkieletowych uda

Parametry oceniane w wyjściowym, spektroskopowym badaniu rezonansu magnetycznego mięśni uda ($^1\text{HMRS}$) były porównywalne w obu grupach. Nie stwierdzono, w badanej tkance mięśniowej, istotnych różnic w zakresie wskaźników zawartości lipidów, kreatyny całkowitej oraz związków zawierających reszty trimetyloaminowe. Po 6 miesiącach, w grupie trenowanej, zanotowano istotny wzrost wskaźnika $\text{Cr}_{\text{tot}}/\text{TMA}+\text{Cr}_{\text{tot}}+\text{Lip}$, odzwierciedlającego zwiększenie zawartości w tkance mięśniowej kreatyny całkowitej, substancji odgrywającej ważną rolę w przemianach energetycznych mięśni szkieletowych. Nie było zmian w zakresie wskaźników zawartości lipidów oraz substancji z grupami trimetyloaminowymi. W grupie kontrolnej, w badaniu spektroskopowym rezonansu magnetycznego mięśni uda ($^1\text{HMRS}$), nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie analizowanych parametrów odzwierciedlających skład biochemiczny mięśni szkieletowych uda. Wyniki przedstawiono w tabelach 11 i 12.

Tab. 11 Wyniki spektroskopowego badania rezonansu magnetycznego ($^1\text{HMRS}$) mięśni szkieletowych uda – grupa A

	wyjściowo	p	po 6 miesiącach
$\text{Lip}/\text{Cr}_{\text{tot}}+\text{TMA}+\text{Lip}$	0,63±0,21	NS	0,55±0,18
$\text{Cr}_{\text{tot}}/\text{TMA}+\text{Cr}_{\text{tot}}+\text{Lip}$	0,18±0,06	$p<0,05$	0,29±0,08
$\text{TMA}/\text{Lip}+\text{TMA}+\text{Cr}_{\text{tot}}$	0,19±0,04	NS	0,16±0,04

Tab. 12 Wyniki spektroskopowego badania rezonansu magnetycznego ($^1\text{HMRS}$) mięśni szkieletowych uda – grupa B

	wyjściowo	p	po 6 miesiącach
$\text{Lip}/\text{Cr}_{\text{tot}}+\text{TMA}+\text{Lip}$	0,72±0,26	NS	0,67±0,24
$\text{Cr}_{\text{tot}}/\text{TMA}+\text{Cr}_{\text{tot}}+\text{Lip}$	0,14±0,04	NS	0,16±0,03
$\text{TMA}/\text{Lip}+\text{TMA}+\text{Cr}_{\text{tot}}$	0,14±0,04	NS	0,17±0,05

Omówienie wyników

Głębsze poznanie mechanizmów patofizjologicznych przewlekłej niewydolności serca pozwoliło w ostatnich latach na znaczny postęp w diagnostyce i leczeniu tego zespołu chorobowego. Jednak pomimo dużego wyboru środków farmakologicznych i coraz doskonalszych metod inwazyjnych wyniki leczenia przewlekłej niewydolności serca a także rokowanie są niezadowalające. Metodą wspomagającą a niedocenianą i zbyt rzadko stosowaną w codziennej praktyce klinicznej jest regularny trening fizyczny. Prawdopodobną przyczyną jest wiele kontrowersji związanych z tą formą terapii jak również wymagające dopracowania standardy stosowania treningu u chorych z przewlekłą niewydolnością serca.

Wydolność wysiłkowa.

Jednym z pierwszych i najważniejszych objawów przewlekłej niewydolności serca jest upośledzenie tolerancji wysiłku, wyrażone szybkim męczeniem się i dusznością prowokowaną wysiłkiem fizycznym. Jednym z zagadnień poddanych analizie w prezentowanym badaniu była ocena wpływu treningu fizycznego na wydolność wysiłkową chorych z przewlekłą niewydolnością serca. W grupie poddanej 6-miesięcznemu treningowi zanotowano istotną poprawę najważniejszych wskaźników określających wydolność wysiłkową, uzyskanych w wysiłkowym teście spiroergometrycznym. Szczytowe zużycie tlenu ($VO_2\text{peak}$), najpowszechniej używany wskaźnik rokowniczy, wzrosło o około 31%. Nasze obserwacje pozostają w zgodzie z większością doniesień innych autorów badających to zagadnienie. Analiza 16 randomizowanych badań (obejmujących 439 chorych), wykazała, że szczytowe zużycie tlenu ($VO_2\text{peak}$) w grupach trenowanych zwiększało się od 12 do 31%, w zależności od czasu trwania programu treningowego, wieku badanej populacji i protokołu treningowego (102). W badaniu przeprowadzonym przez Belardinelli i wsp.

(99 chorych z przewlekłą niewydolnością serca, randomizowanych do 14-miesięcznego cyklu treningowego) $VO_2\text{peak}$ wzrósł z $15,7\pm 2$ do $19,9\pm 1$ ($p<0,001$) (7). Również w badaniu Dubacha i wsp., chorzy z frakcją wyrzutową około 32%, poddani 2-miesięcznemu treningowi, uzyskali istotnie wyższe $VO_2\text{peak}$: $19,7\pm 3$ wyjściowo vs $23,9\pm 5$ po treningu, $p<0,05$ (39). Należy podkreślić, że szczytowe zużycie tlenu jest bardzo ważnym wskaźnikiem rokowniczym, o zbliżonej mocy predykcyjnej do frakcji wyrzutowej lewej komory. Mancini i wsp. wykazali w grupie 114 osób z przewlekłą niewydolnością serca, że przy wartości $VO_2\text{peak} \leq 14\text{ml/kg/min}$ powinno się rozważyć transplantację serca ponieważ roczne ryzyko zgonu u tych chorych wynosi około 30% (82). $VO_2\text{peak}$ jest wskaźnikiem prognostycznym o charakterze ciągłym, a więc wraz ze zmniejszaniem się jego wartości wzrasta ryzyko zgonu w obserwacji odległej. Szczytowe zużycie tlenu jest zależne od wieku, płci, wzrostu i masy ciała dlatego niektórzy autorzy proponują wyrażanie $VO_2\text{peak}$ jako procent normy ($\text{peak}VO_2\%N$), obliczanej według wzoru opracowanego przez Wassermana i Astranda (6, 109). W materiale własnym $VO_2\text{peak}\%N$ uległ istotnemu wzrostowi w grupie trenowanej: z $43,3\pm 10,1\%$ przed treningiem do $65,8\pm 12,4\%$ po 6 miesiącach, $p<0,01$. Osiągnięty wzrost szczytowego zużycia tlenu u pacjentów trenowanych oznacza poprawę ich rokowania odległego.

Bardzo istotnym wskaźnikiem rokowniczym, ocenianym w prezentowanym badaniu, jest także wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_2). Chua i Ponikowski w swoich pracach udowodnili, że w przewlekłej niewydolności serca, wskaźnik $VE/VCO_2 > 34$ identyfikuje pacjentów wysokiego ryzyka (63, 109). W prezentowanym badaniu u trenowanych chorych, po 6 miesiącach obserwacji, VE/VCO_2 uległ istotnej poprawie, zmniejszając się z $38,4\pm 4,1$ do $34,3\pm 3,9$; $p<0,05$. Podobne były obserwacje innych badaczy. Kiilavuori i wsp. u chorych z przewlekłą

niewydolnością serca (NYHA II/III), poddanych 3-miesięcznemu treningowi, wykazali redukcję VE/VCO_2 z $42,3 \pm 2,5$ do $37,8 \pm 2$, $p < 0,05$ (73). Także Meyer i Coats w swoich pracach udowodnili korzystny wpływ regularnego treningu fizycznego na efektywność wentylacji wysiłkowej i wartość wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla (26, 89).

Najbardziej obiektywnym wskaźnikiem wydolności wysiłkowej, uzyskiwanym z wysiłkowego testu spiroergometrycznego, jest minutowe zużycie tlenu w punkcie progu beztlenowego (VO_2AT), wyznaczające moment przejścia metabolizmu tlenowego w przemiany beztlenowe. W prezentowanym materiale, w grupie trenowanej VO_2AT wzrosło z $10,4 \pm 2,5$ ml/kg/min do $12,9 \pm 3,2$ ml/kg/min ($p < 0,05$) po 6 miesiącach zajęć treningowych. Pamiętając o granicznej wartości VO_2AT - 11 ml/kg/min, wskazującej na złe rokowanie (94), należy stwierdzić, że trening fizyczny przyczynił się u chorych do znacznej poprawy rokowania odległego.

Opóźnienie przemian beztlenowych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca po cyklu treningu fizycznego, wyrażone wzrostem wartości punktu beztlenowego, było stwierdzane także przez innych autorów. Wielenga i wsp. u pacjentów z II i III klasy NYHA, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, uczestniczących w 3-miesięcznym, ambulatoryjnym cyklu treningowym, stwierdzili wzrost minutowego zużycia tlenu w punkcie progu beztlenowego (VO_2AT) o około 15%, podczas gdy w grupie kontrolnej nie było istotnych zmian w zakresie tego parametru (143). Z kolei Belardinelli i wsp. u chorych z grupy trenowanej wykazali wzrost zużycia tlenu w tym punkcie z $10,2 \pm 2$ do $13,4 \pm 2$ ml/kg/min ($p < 0,001$) po zakończeniu obserwacji (7). Podobną poprawę, z $10,5 \pm 0,8$ do $12,3 \pm 1,2$ ml/kg/min ($p < 0,05$), po trwającym pół roku cyklu treningowym uzyskał także Kiilavouri i wsp. (73).

W ocenianym materiale u chorych trenowanych stwierdzono także wzrost tolerancji wysiłku, mierzony czasem trwania oraz maksymalnym, osiągniętym obciążeniem w trakcie kontrolnej próby wysiłkowej. Czas próby wzrósł z 378 ± 44 do 752 ± 85 sekund ($p < 0,01$) a maksymalne obciążenie z $105,6 \pm 23,4$ do $143,8 \pm 31,7$ Wat ($p < 0,01$). W znacznej większości programów z zastosowaniem treningu fizycznego u chorych z przewlekłą niewydolnością serca badacze donosili o znamienym wzroście maksymalnego obciążenia i czasu trwania kontrolnego testu wysiłkowego. W badaniu CHANGE po 3 miesiącach treningu, czas trwania testu wysiłkowego wzrósł o 24% ($p < 0,0001$) (143). Hambrecht i wsp. stwierdzili po 6-miesięcznym programie treningowym wydłużenie czasu kontrolnego testu wysiłkowego z 732 do 969 sekund ($p < 0,001$) (59). W badaniu Dubacha i wsp. czas próby wysiłkowej wzrósł z $4,82 \pm 1,2$ min do $7,3 \pm 1,2$ min ($p < 0,01$) a maksymalne obciążenie z $69,7 \pm 17,3$ do $105,1 \pm 15,1$ Wat ($p < 0,01$) po 2 miesiącach treningu (39). U Belardinello i wsp. szczytowe obciążenie wzrosło z 101 ± 23 do 128 ± 29 Wat, ($p < 0,001$) (7). Podobne wyniki raportowali w swoich pracach także Willenheimer i wsp. (22 chorych) oraz Sturm i wsp. (26 chorych) (122, 144).

Należy także podkreślić stwierdzoną w prezentowanym materiale istotną poprawę w zakresie innych, mniej istotnych prognostycznie, wskaźników próby spiroergometrycznej: pulsu tlenowego (O_2 puls) i wentylacyjnego równoważnika tlenu (VE/VO_2).

Funkcja lewej komory.

Analiza własnego materiału oraz dane z piśmiennictwa przekonują o korzystnym wpływie regularnego treningu fizycznego na wydolność wysiłkową chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Takiej jednoznaczności dowodów nie ma przy ocenie wpływu treningu na proces remodelingu lewej komory serca. Właśnie obawa o szkodliwy wpływ treningu na proces przebudowy serca była powodem zahamowania rozwoju tej metody leczenia na przełomie lat 80-tych i 90-tych. Głosy sceptyków, zostały wsparte wynikami badań, które dowodziły, że regularny wysiłek fizyczny może wpływać niekorzystnie na parametry lewej komory serca.

W badaniach na zwierzętach Gaudrone i Todaka wykazali powiększanie się lewej komory pod wpływem regularnego wysiłku fizycznego u zwierząt po doświadczalnie wywołanym zawale serca (48, 135). W 1988 roku Jugdutt i wsp. przedstawili wyniki pracy, w której wykazali znamienne pogorszenie globalnej i regionalnej funkcji skurczowej lewej komory u chorych po 3-miesięcznym programie treningowym, rozpoczynanym 15 tygodni po zawale serca (68). Ehsani opisywał 9% wzrost objętości końcoworozkurczowej u chorych z chorobą wieńcową, po 12 miesiącach treningu. W grupie kontrolnej, w tym samym okresie obserwacji, parametr ten pozostał niezmienny (40). Niepokojące były także doniesienia Demopoulou i wsp., którzy twierdzili, że przy cyklach treningowych o dużym obciążeniu (powyżej 50% wyjściowego VO_2 peak) może dochodzić do przejściowych wzrostów ciśnienia napelniania lewej komory, powodujących zwiększanie naprężenia ścian lewej komory w rozkurczu. Efekt ten powtarzany cyklicznie może stymulować stopniowe poszerzanie się jamy lewej komory (34). W 2004 roku Kubo i wsp. przedstawili wyniki badania u chorych po rozległym zawale serca ściany przedniej, ze znacznym uszkodzeniem lewej komory, randomizowanych do grupy treningowej lub kontrolnej. Trening rozpoczynano miesiąc po zawale i prowadzono 12 tygodni. Po zakończeniu

okresu obserwacji u chorych trenowanych objętości końcowo-skurczowa i końcowo-rozkurczowa lewej komory uległy znamiennej zmianie podczas gdy w grupie kontrolnej objętość lewej komory istotnie się zmniejszyła (77).

Jednak większość prac poświęconych temu problemowi nie potwierdza negatywnego wpływu treningu na funkcję lewej komory. Belardinelli i wsp. nie stwierdzili w badaniu echokardiograficznym istotnych zmian w zakresie frakcji wyrzutowej oraz objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej u trenowanych przez 14 miesięcy chorych a nawet wykazali w tej grupie, istotną poprawę perfuzji miokardium lewej komory metodą scyntygrafii talowej. W grupie kontrolnej perfuzja nie uległa zmianie (7). Istotnych zmian w zakresie objętości oraz frakcji wyrzutowej lewej komory nie stwierdził także Dubach i wsp. (25 chorych, 2 miesiące treningu), który do tego celu wykorzystał metodę rezonansu magnetycznego (39). Podobne były wnioski z największego, randomizowanego badania EXERT (The Exercise Rehabilitation Trial) gdzie frakcja wyrzutowa a także objętości końcowoskurczowa i końcoworozkurczowa lewej komory u chorych trenowanych nie uległy zmianie po roku obserwacji (87). Zmian w zakresie funkcji lewej komory pod wpływem treningu nie było również w badaniu Myersa (94) i w próbie EAMI (Exercise in Anterior Myocardial Infarction) (89).

W kolejnym ze swoich badań Belardinelli i wsp (46 chorych, 8-tygodniowy program treningowy) stwierdził, w oparciu o wyniki echokardiograficznej próby dobutaminowej, poprawę kurczliwości lewej komory w grupie trenowanej a Hambrecht i wsp. wykazał w podobnej populacji znamiennej zmianie wzrost frakcji wyrzutowej oraz redukcję wymiarów lewej komory (w badaniu echokardiograficznym frakcja wyrzutowa zwiększyła się z 30% wyjściowo do 35% po 6 miesiącach, $p = 0,03$) (8, 59).

Najbardziej spektakularne były wyniki Giannuziego i wsp. w programie ELVD-CHF (Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure - 90 chorych randomizowanych do grupy aktywnej lub kontrolnej, 6 miesięcy treningu). U chorych poddanych treningowi, po zakończeniu badania, wystąpiła istotna poprawa ocenianych echokardiograficznie, parametrów lewej komory tj. frakcji wyrzutowej, objętości końcowoskurczowej i końcoworozkurczowej. Obserwowana poprawa w grupie trenowanej była tym istotniejsza, że w grupie kontrolnej te same parametry znamienne się pogorszyły (51).

Własne wyniki potwierdzają brak negatywnego wpływu treningu fizycznego na proces przebudowy miokardium. Najistotniejsze parametry określające czynność lewej komory w ocenie rezonansem magnetycznym (frakcja wyrzutowa, objętość końcoworozkurczowa, wskaźnik kurczliwości segmentarnej lewej komory) w grupie trenowanej co prawda nie poprawiły się istotnie, jednak zarysowała się wyraźna tendencja do ich poprawy po 6 miesiącach obserwacji przy braku takiego trendu w grupie kontrolnej.

Podsumowując, można stwierdzić, że w większości badań, podobnie jak w prezentowanym, regularny trening fizyczny nie wpływał istotnie na parametry morfologiczne i funkcjonalne lewej komory, bądź nieznacznie je poprawiał. Biorąc pod uwagę naturalny przebieg przewlekłej niewydolności serca, w którym dochodzi do stopniowego pogarszania się funkcji lewej komory w procesie przebudowy, fakt zatrzymania tego procesu świadczy o korzystnym wpływie treningu fizycznego na serce. Należy podkreślić, że w grupach kontrolnych, nie poddawanych treningowi, często stwierdzano pogarszanie się funkcji lewej komory podczas kilku- lub kilkunastomiesięcznej obserwacji. W 2003 roku Giannuzzi i wsp. po analizie wyników pierwszego, wielośrodkowego, randomizowanego badania ELVD-CHF,

ukierunkowanego na ocenę lewej komory, użył określenia „antyremodelingowe działanie treningu fizycznego”. Jego zdaniem zebrane do tej pory dowody upoważniają do stwierdzenia, że analogicznie do niektórych leków (inhibitory ACE czy beta-blokery), regularny trening fizyczny hamuje proces przebudowy lewej komory w przewlekłej niewydolności serca (51). Nadal jednak nie wiadomo czy trening jedynie hamuje remodeling czy, stosowany długoterminowo, może prowadzić do jego odwrócenia.

Poszukując mechanizmów odpowiedzialnych za korzystny wpływ treningu na funkcję lewej komory należy wspomnieć o kilku najważniejszych. Regularny wysiłek fizyczny zwiększa perfuzję mięśni szkieletowych, poprzez wzrost gęstości sieci naczyniowej oraz poprawę funkcji śródbłonka i prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego, obciążenia następczego i w efekcie wzrostu objętości wyrzutowej serca. Trening fizyczny stymuluje również rozwój mikrokrażenia wieńcowego zarówno w obszarach uszkodzonych jak i nie dotkniętych zawałem, przez co w rezultacie zwiększa ukrwienie całego miokardium i prowadzi do poprawy regionalnej i globalnej kurczliwości lewej komory. Bardzo istotne dla przebiegu procesu przebudowy są także korzystne zmiany w profilu neurohormonalnym u chorych trenowanych. Dochodzi do spadku poziomu katecholamin, endoteliny, zmniejszenia aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron. Regularny trening powoduje także zmniejszenie koncentracji krążących cytokin prozapalnych i ich receptorów tkankowych a jak udowodniono mediatory zapalne uczestniczą w procesie przebudowy (51).

Należy również zaznaczyć, że poprawa perfuzji miokardium oraz korzystne zmiany neurohormonalne spowodowane regularnym wysiłkiem fizycznym mają działanie antyarytmiczne co wykazało badanie ExTraMATCH (Exercise Training Meta-Analysis of Trials in Patients with Chronic Heart Failure) (43).

Przydatność rezonansu magnetycznego serca w ocenie efektów treningu fizycznego.

Analizując przedstawione wyniki dostrzec można różnice w parametrach lewej komory, zwłaszcza w grupie poddanej treningowi fizycznemu, w zależności od przyjętej metody oceny. W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono różnic między stanem wyjściowym a funkcją lewej komory po 6 miesiącach w żadnej z ocenianych grup. W ocenie rezonansem magnetycznym rysuje się trend w kierunku poprawy głównych parametrów określających funkcję skurczową lewej komory w grupie trenowanej.

Rezonans magnetyczny jest obecnie uważany za najbardziej precyzyjną metodę oceny funkcji serca co zastało podkreślone w opracowanym przez Pennella w 2004r raporcie dotyczącym klinicznych wskazań do wykonywania naczyniowosercowego rezonansu magnetycznego (100). Raport ten został zaaprobowany i przyjęty przez Towarzystwo Naczyniowo-Sercowego Rezonansu Magnetycznego oraz Grupę Roboczą Naczyniowo-Sercowego Rezonansu Magnetycznego działającą przy Europejskim Towarzystwie Kardiologicznym. Raport, opierając się na badaniach porównujących różne metody oceny funkcji i masy komór serca a także na programach, w których wyniki pomiarów weryfikowano z badaniami autopsyjnymi (zarówno u zwierząt jak i ludzi), przyjmuje badanie rezonansem magnetycznym za złoty standard w pomiarach objętości, masy oraz kurczliwości globalnej i segmentarnej komór serca. Wysoka precyzja oraz powtarzalność pomiarów umożliwiły zmniejszenie liczebności grup w próbach klinicznych, w których ocena lewej komory była pierwszorzędowym punktem końcowym (10).

Przekłatkowe badanie echokardiograficzne nie jest ani tak precyzyjne ani powtarzalne, ponadto na wynik ogromny wpływ ma doświadczenie wykonującego, co

zmniejsza obiektywizm badania. Bardzo istotne jest również, że u pewnego odsetka badanych nie jest możliwa ocena wszystkich segmentów lewej komory ze względu na istnienie tzw. okna akustycznego (65). We własnym materiale miało to miejsce u 8% chorych (po 2 chorych z każdej grupy), co również mogło mieć wpływ na uzyskiwane parametry kurczliwości segmentarnej, globalnej jak i wymiary lewej komory.

Mięśnie szkieletowe kończyn dolnych

W spektroskopowym badaniu rezonansem magnetycznym (¹H MRS) mięśni uda wykazałem, po 6 miesiącach, istotny wzrost wskaźnika zawartości kreatyny całkowitej w mięśniach szkieletowych pacjentów z grupy trenowanej. Kreatyna całkowita (fosfokreatyna + kreatyna wolna), pełniąc funkcję akumulatora i transportera energii, zajmując jedno z centralnych miejsc w przemianach energetycznych mięśni szkieletowych. Wzrost zawartości tej substancji jest związany z lepszą tolerancją wysiłku fizycznego. Nasze obserwacje są zgodne z doniesieniami innych autorów, wykazujących potreningowe zwiększenie ilości fosfokreatyny i kreatyny całkowitej w mięśniach, przekładające się na poprawę tolerancji wysiłku (45, 46). Gordon i wsp. u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, po zastosowaniu suplementacji kreatyny, już po tygodniu obserwowali w biopsji mięśni szkieletowych wzrost zawartości kreatyny całkowitej (także fosfokreatyny i wolnej kreatyny). U chorych wyraźnie zwiększyła się siła i wytrzymałość ocenianych grup mięśniowych (53). Podobne obserwacje, dotyczące sportowców, przedstawili w zbiorczym opracowaniu Volek i wsp. W przeprowadzonej analizie kilkunastu badań autorzy wykazali, że wzrost zawartości kreatyny całkowitej w mięśniach szkieletowych osiągnięty treningiem oraz suplementacją w diecie wpływa na poprawę parametrów wydolności fizycznej (138).

Istotnym elementem budulcowym a także substratem energetycznym mięśni szkieletowych są również lipidy. Doniesienia na temat wpływu regularnego treningu fizycznego na zawartość substancji lipidowych nie są jednoznaczne. Niektórzy autorzy podają, że trening powoduje wzrost zawartości wewnątrzkomórkowych substancji lipidowych, inni nie potwierdzają istotnych zmian w tym zakresie (55, 145). Przyczyną rozbieżności mogą być trudności metodyczne, związane z pomiarem lipidowych substancji wewnątrzkomórkowych i oddzieleniem ich od tłuszczów zewnątrzkomórkowych. W przeprowadzonym badaniu trening fizyczny nie powodował istotnych zmian w zakresie wskaźnika zawartości lipidów w tkance mięśniowej. Podobnie było z substancjami zawierającymi w swoim składzie grupy trimetyloaminowe – także w tym przypadku wskaźnik zawartości tych substancji w tkance mięśniowej, w pomiarze metodą ¹HMRs, nie uległ istotnej zmianie pod wpływem treningu.

Wyniki przeprowadzonego badania dowodzą korzystnego, wielokierunkowego wpływu regularnego treningu fizycznego u chorych z przewlekłą niewydolnością serca i uzasadniają stosowanie tej formy terapii jako uzupełnienia leczenia farmakologicznego. Regularny trening znacznie poprawia wydolność wysiłkową, wpływa korzystnie na metabolizm mięśni szkieletowych a także może mieć korzystne działanie na remodeling lewej komory serca.

Wnioski:

1. Trening fizyczny, prowadzony ambulatoryjnie przez 6 miesięcy u chorych z przewlekłą niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej, poprawia istotnie wydolność wysiłkową ocenianą w wysiłkowym teście spiroergometrycznym.

2. Brak istotnych zmian w parametrach morfologicznych lewej komory oraz zaznaczony w badaniu rezonansu magnetycznego trend w kierunku poprawy wskaźników określających jej funkcję mogą sugerować „antyremodelingowe” działanie treningu fizycznego u chorych z przewlekłą, niedokrwienną niewydolnością serca.
3. Trening fizyczny u chorych z przewlekłą niewydolnością serca wpływa korzystnie na metabolizm mięśni szkieletowych kończyn dolnych w ocenie spektroskopowym badaniem rezonansu magnetycznego (¹HMRs).
4. Ambulatoryjny trening fizyczny jest bezpieczną formą leczenia u chorych z przewlekłą, niedokrwienną niewydolnością serca znajdujących się w II i III klasie wg NYHA.
5. Rezonans magnetyczny jest przydatną metodą w monitorowaniu zmian zachodzących w obrębie mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca poddawanych regularnemu treningowi fizycznemu.

Streszczenie:

Przewlekła niewydolność serca ze względu na rozpowszechnienie oraz niekorzystne rokowanie stanowi coraz większy problem kliniczny, epidemiologiczny i ekonomiczny. Mimo coraz większych możliwości leczenia farmakologicznego i inwazyjnego osiągnęte wyniki są wciąż niezadowalające a

rokowanie odległe niepomyślne. Trening fizyczny jest uznaną, uzupełniającą metodą leczenia przewlekłej niewydolności serca jednak wiele aspektów z nim związanych wymaga dalszych badań. Jednym z nich jest wpływ na morfologię i funkcję serca. Wśród publikacji znaleźć można doniesienia o różnym wpływie tej metody terapii na przebudowę niewydolnego serca. Celem badania była ocena wpływu prowadzonego ambulatoryjnie, 6-miesięcznego treningu fizycznego na lewą komorę serca, wydolność wysiłkową, metabolizm mięśni szkieletowych kończyn dolnych a także ocena bezpieczeństwa trenowanych chorych z przewlekłą niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej.

Materiał i metodyka: do badania włączono 50 chorych (38 mężczyzn, 12 kobiet, średnia wieku $60,1 \pm 9,2$ lat) z przewlekłą, niedokrwioną niewydolnością serca, w II i III klasie NYHA i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$. Warunkiem włączenia była stabilność kliniczna na stosowanym, standardowym leczeniu farmakologicznym przez co najmniej 6 poprzedzających tygodni. Wszyscy biorący udział w badaniu chorzy otrzymywali beta-bloker (karwedilol) oraz inhibitor ACE (lizynopryl) w największych tolerowanych dawkach. Stosowanie leków z innych grup było opcjonalne. Chorych, w zależności od miejsca zamieszkania, podzielono na dwie grupy: poddaną sześciomiesięcznemu treningowi fizycznemu (A - 25 pacjentów) i nietrenowaną - kontrolną (B - 25 pacjentów, zamieszkałych w odległości uniemożliwiającej udział w zajęciach treningowych). W obu grupach przed rozpoczęciem badania wykonywano wysiłkowy test spiroergometryczny, badanie echokardiograficzne i rezonansem magnetycznym z oceną wybranych parametrów morfologii i funkcji lewej komory serca oraz spektroskopowe badanie rezonansu magnetycznego mięśni szkieletowych uda ($^1\text{HMRS}$). Wyjściowo grupy nie różniły się w zakresie ocenianych parametrów. Trening fizyczny dla grupy A

był prowadzony w Dziennym Ośrodku Rehabilitacji przy I Klinice Kardiologii CMUJ w Krakowie przez 6 miesięcy, trzy razy w tygodniu, po 60 minut (średnio 72 jednostki treningowe dla każdego pacjenta). Każda jednostka treningowa składała się z ćwiczeń ogólnokoordynacyjnych oraz jazdy na cykloergometrze ze stopniowo wzrastającym obciążeniem, z limitem ustalonym na 80% częstości akcji serca uzyskanej przy VO_2 peak w wyjściowym teście spiroergometrycznym.

Wyniki: Wszyscy chorzy ukończyli sześciomiesięczny okres obserwacji. W żadnej z grup nie stwierdzono istotnych zdarzeń niepożądanych. U 10 chorych z grupy trenowanej i 13 z grupy kontrolnej (40% vs 52%, p - NS) zaistniała konieczność modyfikacji farmakoterapii, wynikająca z okresowych zaostrzeń objawów przewlekłej niewydolności serca. Po sześciu miesiącach, w grupie poddanej treningowi stwierdzono znamienne poprawę wydolności wysiłkowej: szczytowe zużycie tlenu wzrosło z $14,6 \pm 2,9$ do $19,2 \pm 3,8$ ml/kg/min ($p < 0,01$) a wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla zmniejszył się z $38,4 \pm 4,1$ do $34,3 \pm 3,9$ ($p < 0,05$). Opóźnieniu uległ czas przejścia w fazę metabolizmu beztlenowego: minutowe zużycie tlenu w punkcie progu beztlenowego wyjściowo wynosiło $10,4 \pm 2,5$ a po zakończeniu cyklu treningowego $12,9 \pm 3,2$ ml/kg/min ($p < 0,05$). Ponadto znacznie wydłużył się czas trwania testu wysiłkowego, z 378 ± 44 do 752 ± 85 sek ($p < 0,01$) oraz wzrosło maksymalne uzyskane obciążenie z $105,6 \pm 23,4$ wyjściowo do $143,8 \pm 31,7$ Wat ($p < 0,01$).

W zakresie ocenianych parametrów lewej komory, u chorych trenowanych, nie stwierdzono istotnych zmian po 6 miesiącach treningu aczkolwiek w badaniu metodą rezonansu magnetycznego zarysował się wyraźny trend w kierunku poprawy wskaźników określających jej funkcję oraz kurczliwość globalną i regionalną (frakcja wyrzutowa wzrosła z $27,4 \pm 4,7$ do $31,2 \pm 5,6\%$, $p = 0,065$;

objętość końcoworozkurczowa zmniejszyła się z $122,6 \pm 24,3$ do $111,8 \pm 28,2$ ml/m², $p = 0,061$; a wskaźnik kurczliwości odcinkowej zmniejszył się z $2,17 \pm 0,6$ do $1,84 \pm 0,4$, $p = 0,056$). W grupie kontrolnej wydolność wysiłkowa i parametry lewej komory, zarówno w badaniu echokardiograficznym jak i rezonansem magnetycznym, nie zmieniły się.

W spektroskopowym badaniu rezonansu magnetycznego mięśni szkieletowych uda, u poddanych treningowi, stwierdzono istotny wzrost wskaźnika $Cr_{tot}/TMA+Cr_{tot}+Lip$ ($0,18 \pm 0,06$ przed vs $0,29 \pm 0,08$ po cyklu treningowym, $p < 0,05$) obrazującego zawartość w tkance mięśniowej kreatyny całkowitej, substancji odgrywającej ważną rolę w przemianach energetycznych mięśni szkieletowych. Nie obserwowano zmian w zakresie wskaźników zawartości lipidów oraz substancji z grupami trimetyloaminowymi w składzie. W grupie kontrolnej, nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie analizowanych parametrów odzwierciedlających skład biochemiczny mięśni szkieletowych uda.

Wnioski: Ambulatoryjny program 6-miesięcznego treningu fizycznego u chorych z niedokrwinną, przewlekłą niewydolnością serca jest bezpieczną formą terapii. Trening istotnie poprawia wydolność wysiłkową oraz wpływa korzystnie na metabolizm mięśni szkieletowych kończyn dolnych. Nie stwierdzono negatywnego wpływu na parametry morfologiczne lewej komory a zaznaczony w badaniu rezonansem magnetycznym trend w kierunku poprawy wskaźników określających jej funkcję może sugerować „antyremodelingowe” działanie treningu u chorych z przewlekłą, niedokrwinną niewydolnością serca. Rezonans magnetyczny jest przydatną metodą do monitorowania zmian zachodzących w obrębie mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych u chorych z przewlekłą niewydolnością serca poddanych regularnemu treningowi fizycznemu.

Summary

Chronic heart failure due to its incidence and unfavorable prognosis is an increasingly important clinical, epidemiological and economic problem. Despite progress in pharmacological and invasive treatment the outcomes are still unsatisfactory and long-term prognosis is poor. Physical training is a well-known complementary modality in the treatment of chronic heart failure, however many aspects require further studies. One of them is the impact on myocardial morphology and function. Available evidence shows that physical training

modifies the failing heart. The purpose of the present study was to evaluate the effect of out-patient 6-month physical training on left ventricle, exercise capacity, skeletal muscle metabolism in lower extremities and safety issues in patients with chronic ischemic heart failure.

Material and Methods: the study was conducted in 50 patients (38 men, 12 women, mean age 60.1 ± 9.2 years) with chronic ischemic heart failure NYHA class II and III and left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$. The entry criterion was clinical stabilization on standard treatment at least 6 weeks prior to the study. All patients received a beta-blocker (carvedilol) and ACE inhibitor (lisinopril) in the highest tolerated doses. Drugs from other classes were used optionally. The patients, according to place of residence, were divided into two groups: undergoing 6-month physical training (A – 25 patients) and without training – control group (B – 25 patients, who lived far from the training center). In both groups the following studies were performed at baseline: spiroergometric test, echocardiography, MRI with evaluation of selected morphological and functional left ventricular parameters and MR spectroscopy of femoral skeletal muscles ($^1\text{H MRS}$). At baseline the groups were comparable. Physical training in group A was carried out in the Out-patient Rehabilitation Clinic of the I Cardiac Department CMUJ in Krakow for 6 months, three times a week, with sessions of 60 min each (a mean of 72 training units for each patient). Each training unit consisted of general exercises and bicycle training with gradually incremented workload limited by the achievement of 80% predicted heart rate at VO_2peak achieved at baseline spiroergometry.

Results: All patients completed the 6-month observation. No unwanted effects were found in either group. In 10 training patients and 13 controls (40% vs. 52%,

p=NS) it was necessary to modify the pharmacological therapy due to transient aggravation of heart failure symptoms. At 6 months exercise capacity improved significantly in group A: peak oxygen consumption increased from 14.6 ± 2.9 to 19.2 ± 3.8 ml/kg/min ($p<0.01$), and ventilatory equivalent for carbon dioxide decreased from 38.4 ± 4.1 to 34.3 ± 3.9 ($p<0.05$). The aerobic phase was longer: maximum oxygen consumption at anaerobic threshold at baseline was 10.4 ± 2.5 , whereas after training 12.9 ± 3.2 ml/kg/min ($p<0.05$). The duration of exercise testing was also markedly prolonged from 378 ± 44 to 752 ± 85 s ($p<0.01$) and maximal workload increased from 105.6 ± 23.4 at baseline to 143.8 ± 31.7 Watts after training ($p<0.01$).

Left ventricular parameters did not change significantly in trained patients at 6 months, although there was a trend toward better functional indices, global and regional wall motion (ejection fraction increased from 27.4 ± 4.7 to $31.2\pm 5.6\%$, $p = 0.065$; end-diastolic volume decreased from 122.6 ± 24.3 to 111.8 ± 28.2 ml/m², $p = 0.061$; segmental wall motion index decreased from 2.17 ± 0.6 to 1.84 ± 0.4 , $p = 0.056$). In the controls, exercise capacity and left ventricular parameters both on echocardiography and MR remained unchanged.

MR spectroscopy of femoral skeletal muscles (¹H MRS) in trained patients showed a significant increase in $Cr_{tot}/TMA+Cr_{tot}+Lip$ (0.18 ± 0.06 before vs. 0.29 ± 0.08 after training, $p< 0.05$) corresponding to muscle total creatine content which plays an important role in skeletal muscle energy metabolism. There were no changes in the contents indexes for lipids and substances composed of trimethylamine groups. The controls did not show significant differences in parameters relating to biochemical composition of femoral skeletal muscles.

Conclusions: an out-patient 6-month physical training in patients with ischemic, chronic heart failure is a safe modality. Training significantly improves exercise capacity and favorably affects skeletal muscle metabolism in lower extremities. There was no negative impact on left ventricular morphological parameters, and a trend towards improvement of functional parameters in MR may suggest an antiremodelling effect of training in patients with chronic ischemic heart failure. Magnetic resonance appears a useful tool for monitoring changes in the myocardium and skeletal muscles in heart failure patients undergoing regular physical training.

Piśmiennictwo

1. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).: ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. *Circulation* 2001, 104, 2996-3007.

2. ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). *JACC* 1997, 29, 862-879.
3. American Heart Association: 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, American Heart Association, 2000, 19-21.
4. Anversa P., Kajstura J., Olivetti G.: Myocyte death in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1996, 11, 245-251.
5. Askanas Z.: Rehabilitacja Kardiologiczna PZWL, W-wa 1971.
6. Astrand P.O. Quantification of exercise capability and evaluation of physical capacity in man. *Prog Cardiovasc Dis*, 1976, 19, 51-67.
7. Belardinelli R., Georgiou D., Cianci G., Purcaro A.: Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*, 1999, 99, 1173-1182.
8. Belardinelli R., Georgiou D., Ginzton L. Cianci G., Purcaro A.: Effects of moderate exercise training on thalium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Circulation*, 1998, 97, 553-561.
9. Bellenger N.G., Burgess M.I., Ray S.G., Lahiri A., Coats A.J.S., Cleland J.G.F., Pennell D.J.: Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable?. *Eur Heart J*, 2000, 21, 1387-1396.

10. Bellenger N.G., Davies L.C., Francis J.M. Reduction in sample size for studies of remodelling in heart failure by use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2000, 2, 271-278.
11. Bellenger N.G., Francis J.M., Davies C.L.: Establishment and performance of a magnetic resonance cardiac function clinic. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2000, 2, 15-22.
12. Benedict C.R., Shelton B., Johnstone D.E., Francis G., Greenberg B., Kondstain M., Probstfield J.L., Yusuf S.: Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1996, 94, 690-697.
13. Berry C., Murdoch D.R., McMurray J.J.: Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2001, 3, 283-291.
14. Bigger J.T., Fleiss J.T., Rolnitzky M.: Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* 1993, 21, 729-736.
15. Borg G., Holmgren A., Lindblad I.: Quantitative evaluation of chest pain. *Acta Med. Scand.* 1984, suppl. 644, 43-45.
16. Bottini P.B., Carr A.A., Prisant L.M., Flickinger F.W., Allison J.D., Gottdiener J.S.: Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertension*, 1995, 8, 221-228.
17. Bray G.A.: Definition, measurement and classification of the syndromes of obesity. *Int. J. Obesity* 1978, 2, 99-112.
18. Burnier M., Brunner H.R. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*, 2000, 335, 637-645.

19. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K., Pennel D.J., Rumberger J.A., Ryan T., Verani M.S.: Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart a statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association american heart association writing group on myocardial segmentation and registration for cardiac imaging. *Circulation* 2002, 105, 539-542.
20. Chua T.P., Ponikowski P., Harrington D., Anker S.D.: Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997, 29, 1585-1590.
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353, 9-13.
22. Clark A.L., Poole W.P.A., Coats A.J.S.: Exercise limitation in chronic heart failure: the central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 28, 1092-1102.
23. Cleland J.G., Khand A., Clark A.: The heart failure epidemic: Exactly how big is it? *Eur Heart J*, 2001, 22, 623-626.
24. Coats A.J.S. Exercise training in heart failure. Review, *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2000, 1, 155–160.
25. Coats A.J.S.: *Kontrowersje w leczeniu niewydolności serca.* Med Press 1998.
26. Coats A.J.S., Adamopoulos S., Radaelli A., McCance A., Meyer T.E., Bernardi L., Solda P.L., Davey P., Ormerod O., Forfar C., Conway J., Sleight P.: Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise

- performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*, 1992, 85, 2119-2131.
27. Coats A.J.S., Clark A.L., Piepoli M., Volterrani M., Pool-Wilson P.A.: Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J*, 1994, 72, S36-S39.
28. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S.: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Eng J Med*, 1991, 325, 303-310.
29. Cohn J.N., Tognoni G., Glazer R.D.: Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker on morbidity and mortality in chronic congestive heart failure. *J Card Fail*, 1999, 5, 155-160.
30. Corra U., Mezzani A., Giannuzzi P., Tavazzi L.: Chronic Heart Failure–Related Myopathy and Exercise Training: A Developing Therapy for Heart Failure Symptoms. *Curr Probl Cardiol* 2003, 28, 517-547.
31. Costanzo M.R., Augustine S., Bourge R., Bristow M., O’Connell JB, Driscoll D., Rose E.: Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on heart failure and cardiac transplantation of the council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995, 92, 3593-3612.
32. Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9th ed. Boston, Little, Brown&Co, 1994.
33. Curfman G.D.: Shorter hospital stay for myocardial infarction. *N. Engl J Med* 1988,318, 1123-1125.

34. Demopoulos L., Bijou R., Fergus I., Jones M., Strom J., LeJemtel T.H.: Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29, 597-603.
35. Deveraux R.B., Alonso D., Lutas E.: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.*, 1986, 57, 450-458.
36. Drexler H. Endothelium as therapeutic target in heart failure. *Circulation*, 1998, 98, 2652-2655.
37. Drexler H., Hayoz D., Munzel T.: Endothelial function in congestive heart failure. *Am Heart J*, 1993, 126, 761-764.
38. Drexler H., Riede U., Munzel T., Konig H., Funke F, Just H.: Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992, 85, 1751-1759.
39. Dubach P., Myers J., Dziekan G., Goebbels U., Reinhart W., Vogt P., Ratti R., Muller P., Miettunen R., Buser P.: Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation*, 1997, 96, 2060-2067.
40. Ehsani A.A., Martin W.H. III, Health G.W.: Cardiac effects of prolonged and intense exercise training in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1982, 50, 246-254.
41. ESC Working Group on exercise physiology, pathophysiology and electrocardiography.: Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993, 14, 969-988.
42. European Heart Failure Training Group, Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure Protocol and patient factors in

- effectiveness in the improvement in exercise tolerance. *Eur Heart J* 1998, 19, 466–475.
43. ExTraMATCH Collaborative: Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Br Med J*, 2004, 328,189-196.
 44. Fang Z.Y., Marwick T.H. Mechanisms of exercise training in patients with heart failure. *Am Heart J* 2003, 145, 904-11.
 45. Fitts R.H., Widrick J.J.: Muscle mechanics: adaptations with exercise-training. *Exerc Sport Sci Rev.* 1996, 24, 427-473.
 46. Filipowicz B., Więckowski W.: *Biochemia t.II. Metabolizm.* PWN. 1986.
 47. Florea V.G., Mareyev V.Y., Samko A.N., Orlova I.A., Coats A.J.S.: Left ventricular remodeling: Common process in patients with different primary myocardial disorders. *Int J Cardiol* 1999, 68, 281-287.
 48. Gaudron P., Hu K., Schamberger R., Budin M., Walter B., Ertl G.: Effects of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. *Circulation* 1994, 89, 402-412.
 49. Giannuzzi P., Tavazzi L., Temporelli P.L., Giordano A.: Long term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: results of the exercise in anterior myocardial infarction (EAMI) study group. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22, 1821-1829.
 50. Giannuzzi P., Temporelli P.L., Corra U., Gattone M., Giordano A., Tavazzi L. for the ELVD study group.: Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of

- the exercise in left ventricular dysfunction (ELVD) trial. *Circulation*, 1997, 96, 1790-1797.
51. Giannuzzi P., Temporelli P.L., Corrà U., Tavazzi L. for the ELVD-CHF Study Group V: Antiremodeling effect of long-term in patients with stable chronic heart failure results of the exercise in left ventricular dysfunction and chronic heart failure (ELVD-CHF) trial. *Circulation*. 2003,108, 554-559.
52. Giannuzzi P., Temporelli P.L., Corra U., Tavazzi L.: Long-term exercise training in patients with chronic heart failure: results of the ELVD-CHF trial. *Circulation*, 1997, 96, 1-771.
53. Gordon A., Hultman E., Kaijser L., Kristjansson S., Rolf C.J., Nyquist O., Sylwen C.: Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. *Cardiovascular Research*, 1995, 30, 413-418.
54. Gorycki T., Bobek-Bilewicz B., Jagoda J.: Wykorzystanie obrazów rezonansu magnetycznego serca do analizy funkcji mięśnia sercowego. *Rez. Magn. Med.* 1998, 6, 41-43.
55. Guo Z.K.: Triglyceride Content in Skeletal Muscle: Variability and the Source. *Analytical Biochemistry*, 2001, 296, 1-8.
56. Halawa B.: Zmiany neurohormonalne w przewlekłej zastoinowej niewydolności serca. *Kardiol. Pol.* 1999, 51, 56-63.
57. Hambrecht R., Fiehn E., Weigl C., Gielen S., Hamann C., Kaiser R., Jiangtao Y., Adams V., Niebauer J., Schuler G.: Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1998, 98, 2709-2715.

58. Hambrecht R., Fiehn E., Yu J.T., Niebauer J., Weigl C., Hilbrich L., Adams V., Riede U., Schuler G.: Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29, 1067-1073.
59. Hambrecht R. Gielen S., Linke A., Fiehn E., Yu J., Walther C., Schoene N., Schuler G.: Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial.: *JAMA*, 2000, 283, 3095-3101.
60. Hambrecht R., Niebauer J., Fiehn, E., Kalberer B., Offner B., Haller K., Riede U., Schleirf G., Kubler W., Schuler G.: Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscle. *J Am Coll cardiol*, 1995, 25, 1239-1249.
61. Harpur J., Conner W., Hamilton M.: Controlled trial of early mobilisation and discharge from hospital in uncomplicated myocardial infarction. *Lancet* 1971, 2, 1331-1334.
62. Harrington D., Anker S.D., Chua T.P., Webb-Peploe K.M.: Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30, 1758-1764.
63. Heling A., Zimmermann R., Kostin S., Maeno Y., Hein S., Devaux B., Bauer E., Klövekorn W-P., Schlepper M., Schaper W., Schaper J.: Increased expression of cytoskeletal, linkage, and extracellular proteins in failing human myocardium. *Circ Res* 2000, 86, 846-853.

64. Ho K.K.L., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D.: The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993, 22 (suppl A) 6A-13A.
65. Hoffman R., von Bardeleben S., Cate F., Borges A.C., Kasprzak J., Firschke C., Lafitte S., Al-Saadi N., Kuntz-Hehner S., Engelhardt M., Becher H., Vanoverschelde J.L.: Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J*, 2005, 26, 607-616.
66. Hornig B., Maier V., Drexler H.: Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1996, 93, 210-214.
67. Houser S.R., Lakatt E.G. Function of cardiac myocyte in conundrum of end-stage dilated human heart failure. *Circulation* 1999, 99, 600-604.
68. Jugdutt B.I., Michorowski B., L., Kappagoda C.T.: Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional function and topography. *J Am Coll Cardiol*, 1988, 12, 362-372.
69. Kałuża G., Dubiel J.S.: Zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego w niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 1998, 48, Suppl II, S68-S71.
70. Karam R., Healy B.P., Wicker P.: Coronary reserve is depressed in postmyocardial infarction reactive cardiac hypertrophy. *Circulation* 1990, 81, 238-246.
71. Kasper E.K. Niewydolność Serca. Diagnostyka i Leczenie Osób z Upośledzeniem Funkcji Skurczowej Lewej Komory Serca. Med Press 1997.

72. Khand A.U., Gemmell I., Rankin A.C., Cleland, J.G.F.: Clinical events leading to the progression of heart failure: Insights from a national database of hospital discharges. *Eur Heart J*, 2001, 22, 153-164.
73. Kiilavoury K., Sovijarvi A., Naveri H., Ikonen T., Leinonen H.: Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. *Chest*, 1996, 110, 985-991.
74. Kiilavouri K., Toivonen L., Naveri H., Leinonen H.: Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J*, 1995, 16, 490-495.
75. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1995, 333, 1670-1676.
76. Korzeniowska-Kubacka I., Piotrowicz R.: Wpływ treningu fizycznego na funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory u pacjentów z dysfunkcją mięśnia sercowego w przebiegu choroby niedokrwiennej serca. *Folia Cardiol*. 2003, 10, 153–160.
77. Kubo N., Ohmura N., Nakada I., Yasu T., Katsuki T., Fujii M., Saito.: Exercise at ventilatory threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2004,147, 113–120.
78. Levine S.A., Lown B.: “Armchair” treatment of acute coronary thrombosis. *JAMA* 1952, 148, 1365-1369.
79. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S.: Temporal trends in mortality following the onset of heart failure in subjects from the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2000, 102, II-412.

- 80.** Lipkin D.P., Jones D.A., Round J.M., Pool-Wilson P.A.: Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988, 18, 187-195.
81. Mallory G., White P., Salcedo-Salgar J.: The speed of healing of myocardial infarction: a study of the pathological anatomy in seventy-two cases. *Am. Heart J*, 1939, 18, 647-671.
82. Mancini D.M, Eisen H., Kussmaul W., Mull R., Edmunds L.H., Wilson J.R.: Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991, 83, 778-786.
- 83.** Mancini D.M., Walter G., Reichel N., Lenkinski R., McCully K.K., Mullen J.N., Wilson J.R.: Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992, 85, 1364-1373.
84. Mancini D.M., Wilson J., R., Bolinger L., Li H., Kendrick K., Chance B., Leigh J.S.: Collagen/Hypertrophy/Heart Failure: In vivo magnetic resonance spectroscopy measurement of deoxymyoglobin during exercise in patients with heart failure: demonstration of abnormal muscle metabolism despite adequate oxygenation. *Circulation*, 1994, 90, 500-508.
85. Mann D.L.: *Heart Failure: a companion to Braunwald's Heart disease*. Saunders. 2004.
86. McDonald K.M., Francis G.S., Matthews J.: Long term oral nitrate therapy prevents chronic ventricular remodeling in the dog. *J Am Coll Cardiol*. 1993, 21, 514-522.

87. McKelvie R.S., Teo K.K., Roberts R., McCartney N., Humen D., Montague T., Hendrican K., Yusuf S.: Effects of exercise training in patients with heart failure: The Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002, 144, 23-30.
88. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL In chronic hart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999, 353, 2001-2007.
89. Meyer K., Schwaibold M., Westbrook S., Beneke R., Hajric R., Gornandt L., Lehmann M., Roskamm H.: Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996, 78, 1017-1022.
90. Meyer K., Westbrook S., Schwaibold M., Beneke R., Lehmann M.: Cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure compared with normals. *Clin Cardiol*, 1996, 19, 940-952.
91. Mineoi K., Shigematsu Y., Ochi T., Hiwada K.: Left ventricular mass and atrial volume determined by cine magnetic resonance imaging in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2000, 13, 1103-1109.
92. Minotti J.R., Pillay P., Oka R., Wells L., Christoph I., Massie B.M.: Skeletal muscle size : relationship to muscle function in heart failure *J. Appl. Physiol.* 1993, 75, 373-381.
93. Mosterd A., Hoes A.W., De Bruyne M.C., Deckers J.W., Linker D.T., Hofman A., Grobbee D.E.: Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in general population. Rotterdam Study. *Eur. Heart J* 1999, 20, 447-455.

94. Myers J., Gullestad L., Vagelos R.: Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med.* 1998, 129, 286-293.
95. Myerson S.G., Bellenger N.G., Pennell D.J. Assessment of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance. *Hypertension.* 2002, 39, 750-755.
96. Oertel M.: Therapie der Kreislaufstörungen. W: Handbuch der allgemeinen Therapie. Leipzig, Vogel-Verlag 1884, 4.
97. Packer M.: The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20, 248-54.
98. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B., Katus H.A., Krum H., Mohacsi P., Rouleau J.L., Tendera M., Castaigne A., Roecker E.B., Schultz M.K., Staiger C., Curtin E.L., DeMets D.L.: for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med*, 2001, 344, 1651-1658.
99. Pawlak B.K., Adamczyk W.: Przydatność rezonansu magnetycznego w diagnostyce chorób serca i naczyń. *Rez Magn Med*, 1994, 2, 19-25.
100. Pennell J.D., Sechtem U.P., Higgins C.B., Manning W.J, Pohost G.M., Rademakers F.E., van Rossum A.C., Shaw L.J., Yucel E.K.: Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J.* 2004, 25, 1940-1965.
101. Piepoli M., Clark A.L., Volterrani M., Adampoulos S., Sleight P., Coats A.J.: Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1996, 93, 940-952.

102. Piña I.L., MD, Apstein C.S., Balady G.J., Belardinelli R., Chaitman B.R., Duscha B.D., Fletcher B.J., Fleg J.L., Myers J.N., Sullivan M.J.: Exercise and heart failure a statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation*. 2003, 107, 1210-1225.
103. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R., Martinez F., A., Dickstein K., Camm A.J., Konstam M.A., Riegger G., Klinger G.H., Neaton J., Sharma D., Thiyagarajan B. on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Study ELITE II. *Lancet* 2000, 355, 1582-1587.
104. Pitt B., Segal R., Martinez F.A., Meurers G., Cowley A.J., Thomas I., Deedwania P.C., Ney D.E., Snively D.B., Chang P.I.: on behalf of ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE), *Lancet*, 1997, 349, 747-752.
105. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J., Wittes J.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999, 341, 709-717.
106. Pluim B.M., Beyersbach H.P., Chin J.C.: Comparison of echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of the athlete's heart. *Eur Heart J*, 1997, 18, 1505-1513.
107. Podolec P.: Wysiłkowe testy spiroergometryczne. Wartość diagnostyczna i prognostyczna w niewydolności serca. *Kardiologia Polska*. 2002, 57, 77- 80.

108. Podolec P., Tomkiewicz L., Szczeniak J., Tracz W.: Badania wysiłkowe z analizą gazów wydechowych w kardiologii. Schemat badania i wybrane parametry konieczne do oceny wydolności układu krążenia. *Przegl. Lek.* 1998, 55, 57-63.
109. Ponikowski P., Francis D.P., Piepoli M.F., Davies L.C., Chua T.P., Davos C.H., Florea V., Banasiak W., Poole-Wilson A., Coats A.J.S., Anker S.D.: Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*, 2001, 103, 967-972.
110. Poon M., Fuster V., Fayad Z.: Cardiac magnetic resonance imaging: a “one-stop-shop” evaluation of myocardial dysfunction. *Curr Opin Cardiol*, 2002, 17, 663-670.
111. Pryor D.B., Hindman M.C., Wagner G.S., Califf R.M., Rhoads M.K., Rosati R.A.: Early discharge after acute myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 1983, 99, 528-538.
112. Pytkowski B. Mechanizm zmniejszonej wrażliwości niewydolnego mięśnia sercowego na stymulację katecholaminową. *Kardiologia Polska* 2000, 53, III46-III53.
113. Rajappan K., Bellenger N.G., Anderson L., Pennell D.J.: The role of cardiovascular magnetic resonance in heart failure. *Eur J Heart Failure*, 2000, 2, 241-252.
114. Rakowski H., Appleton C., Chan K.L., Dumesnil J.G., Honos G., Jue J., Koilpillai C., Lepage S., Martin R.P., Mrcier L.A., O’Kelly B., Prieur T., Sanfilippo A., Sasson Z., Alvarez N., Pruitt R., Thompson C., Tomlinson C.: Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of

- diastolic dysfunction by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996, 9, 736-760.
115. Roveda F., Middlekauff H.R., Rondon M.U., Reis S.F., Souza M., Nastari L., Barretto A.C.P., Krieger E.M., Negra C.E.: The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003, 42, 854–860.
116. Rudnicki S., Smolis R.: *Rehabilitacja fizyczna po zawale serca.* W-wa 1987 PZWL.
117. Rybicki J.: *Rehabilitacja chorych z niewydolnością serca.* *Rehabilitacja Med.* 2001, 5, 29-34.
118. Rywik S., Broda G., Jasiński B.: Niewydolność serca – umieralność i chorobowość szpitalna ludności Polski. *Kardiol. Pol.* 1999, 50, 30-34.
119. Smart N., Marwick T.H.: Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med.* 2004, 116, 693–706.
120. Staniloff H.M.: Current concepts in cardiac rehabilitation. *Am J Surg* 1984, 147, 719-724.
121. Stelken A.M., Younis L.T., Jennison S.H., Miller D.D., Miller L.W., Show L.J., Korgl D., Chaitmen B.R.: Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischaemic and dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996, 27, 345-352.
122. Sturm B., Quittan M., Wiesinger G.F., Stanek B., Frey B., Pacher R.: Moderate-intensity exercise training with elements of step aerobics in patients with severe chronic heart failure. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999, 80, 746–750.

- 123.Sullivan M.J., Green H.J., Cobb F.R.: Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long term heart failure. *Circulation* 1990, 81, 1751-1759.
- 124.Suzuki J., Nagai R., Nishikawa J.: Evaluation of the heart with Magnetic Resonance Imaging. *Jpn Heart J* 2000, 41, 417-424.
- 125.Tamirisa P., Frisman W.H., Kumar A.: Endothelin and endothelin antagonism: roles in cardiovascular health and disease. *Am. Heart J* 1995, 130, 601-610.
- 126.Tarasow E., Walecki J., Kubas B., Czernicki Z., Lewko J., Podgórski J., Sokół M.: The importance of H MRS examination in the assessment of peritumor infiltration in patients with cerebral glioma. *Pol. J. Radiol.* 2004, 69, 16-23.
- 127.Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: Remme W.J., Swedberg K.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2001, 22, 1527-1560.
- 128.Tavazzi L., Giannuzzi P.: Physical training as a therapeutic measure in chronic heart failure: time for recommendations. *Heart*, 2001, 86, 7-11.
- 129.Teichholz L.E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R.: Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol*, 1976, 37, 7-11.
- 130.Thackray S., Witte K., Clark A.L., Cleland J.G.F.: Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail*, 2000, 2, 209-212.
- 131.Thackray S.D., Witte K.K., Khand A., Dunn A., Clark A.L., Cleland J.G.: Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of the American Heart Association year 2000: Val HeFT, COPERNICUS, MERIT, CIBIS-II,

- BEST, V-MAC, BREATHE, HEAT, MIRACL, FLORIDA, VIVA and the first human cardiac skeletal muscle myoblast transfer for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2001, 3, 117-124.
132. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 2001, 357, 1385-1390.
133. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 1987, 316, 1429-1435.
134. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1991, 325, 293-302.
135. Todaka K., Wang J., Yi G.H.: Impact of exercise training on ventricular properties in a canine model of congestive heart failure. *Am J Physiol.* 1997, 272, 1382-1390.
136. Underwood S.R., Rees R.S.O., Savage P.E. Assessment of regional left ventricular function by magnetic resonance. *Br Heart J.* 1986, 56, 334-340.
137. Van de Borne P., Montano N., Pagani M., Oren R., Somers V.K.: Absence of low frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997, 95, 1449-1454.
138. Volek J.S., Rawson E.S.: Scientific basis and practical aspects of creatine supplementation for athletes. *Nutrition*, 2004, 20, 609–614.

139. Walecki J., Michalak M.J., Michalak E., Pasowicz M.: Zastosowanie spektroskopii rezonansu magnetycznego w kardiologii. State of the Art. *Przegl. Lek.* 2002, 59, 601-605.
140. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., Whipp B.J., Casaburi R.: Principles of exercise testing and interpretation. Lea and Fibiger a Waverly Company, USA 1994, second ed.
141. Weber K.T., Brylla C.G., Janicki J.S. Myocardial fibrosis: Functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Resc* 1993, 27, 547-552.
142. WHO. Needs and action priorities in cardiac rehabilitation and secondary prevention in patients with CHD. Geneva: WHO Regional Office for Europe, 1993.
143. Wielenga R.P., Huisveld I.A., Bol E., Dunselman P.H.J.M., Erdman R.A.M., Baselier M.R.P., Mosterd W.L.: Safety and effects of physical training in chronic heart failure. Results of the Chronic Heart Failure and Graded Exercise study (CHANGE). *Eur Heart J.* 1999, 20, 872–879.
144. Willenheimer R., Erhardt L., Cline C., Rydberg E., Israelsson B.: Exercise training in heart failure improves quality of life and exercise capacity. *Eur Heart J* 1998, 19, 774–781.
145. Willimore J.H., Costill D.L.: Physiology of sport and exercise. Human Kinetics. Champaign, Illinois 1999.
146. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology.: Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*, 2001, 22, 125-135.

147.Zaleska T., Walecki J.: Kliniczne zastosowanie spektroskopii magnetycznego rezonansu w kardiologii. Rez. Magn. Med. 1996, 4, 82-86.

Spis tabel i rycin

Tabela nr 1. próba wysiłkowa wg zmodyfikowanego protokołu Bruce'a

Tabela nr 2. dane demograficzne i kliniczne pacjentów z grup A i B

Tabela nr 3. stosowane leki w grupach A i B

Tabela nr 4. wyjściowe wysiłkowe badanie spiroergometryczne w grupach A i B

Tabela nr 5. wysiłkowy test spiroergometryczny – wyjściowo i po 6 miesiącach w grupie A

Tabela nr 6. wysiłkowy test spiroergometryczny – wyjściowo i po 6 miesiącach w grupie B

Tabela nr 7. wyniki badania echokardiograficznego w grupie A

Tabela nr 8. wyniki badania echokardiograficznego w grupie B

Tabela nr 9. wyniki badania rezonansu magnetycznego lewej komory w grupie A

Tabela nr 10. wyniki badania rezonansu magnetycznego lewej komory w grupie B

Tabela nr 11. wyniki spektroskopowego badania rezonansu magnetycznego ($^1\text{HMRS}$) mięśni szkieletowych uda – grupa A

Tabela nr 12. wyniki spektroskopowego badania rezonansu magnetycznego ($^1\text{HMRS}$) mięśni szkieletowych uda – grupa B

Ryc. nr 1. Metoda V-slope wyznaczania progu beztlenowego (AT)

Ryc. nr 2. Podział segmentarny mięśnia lewej komory (17 segmentów) wg American Heart Association

Ryc. nr 3 i 4. Metodyka oceny parametrów i funkcji lewej komory w badaniu rezonansu magnetycznego

Ryc. nr 5 i 6. Wybór obszaru mięśnia szkieletowego uda do spektroskopii ^1H rezonansu magnetycznego ($^1\text{HMRS}$)

Ryc. nr 7. Spektroskopia H^1 rezonansu magnetycznego - typowy rozkład widm substancji biochemicznych ocenianych w mięśniach szkieletowych uda.

Ryc. nr 8. Zakładane maksymalne obciążenia na cykloergometrze rowerowym w 1-, 2- i 3-cim etapie rehabilitacji.

Wykaz używanych skrótów

CHF – przewlekła niewydolność serca

NYHA – New York Heart Association

AHA – American Heart Association

ACC – American College of Cardiology

CONSENSUS - Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study

SOLVD – Study of Left Ventricular Dysfunction

VHeFT – Vasodilator in Heart Failure Trails

TRACE - Trandolapril Cardiac Evaluation

ELITE - Evaluation of Losartan in the Elderly Study
CAPRICORN – Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction
COPERNICUS – Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
CIBIS - The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
MERIT-HF - Metoprolol Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
RALES - Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators
EAMI - Exercise in Anterior Myocardial Infarction
ELVD - Exercise in Left Ventricular Dysfunction Trial
ELVD-CHF - Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure
EXERT - The Exercise Rehabilitation Trial
ExTraMATCH - Exercise Training Meta-Analysis of Trials in Patients with Chronic Heart Failure
MRI - obrazowanie rezonansem magnetycznym
MRS – spektroskopia rezonansu magnetycznego
¹H MRS – spektroskopia rezonansu magnetycznego jąder atomów wodoru ¹H
³¹P MRS - spektroskopia rezonansu magnetycznego jąder atomów fosforu ³¹P
ATP - adenozynotryfosforan
ADP – adenozynodifosforan
AMP - adenozynomonofosforan
BMI – body mass index
HR – częstość akcji serca
CTK – ciśnienie tętnicze krwi
LK – lewa komora
VO₂peak - szczytowe zużycie tlenu
VO₂peak%N – zużycie tlenu na szczycie wysiłku wyrażone jako procent obliczonej normy
VCO₂ – ilość wydychanego dwutlenku węgla
AT – próg beztlenowy
AT%N – próg beztlenowy wyrażony jako procent normy
Puls O₂ - puls tlenowy
VE – wentylacja minutowa
VE/VCO₂ – wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla
VE/VO₂ – wentylacyjny równoważnik tlenu

RQ - równoważnik oddechowy

Cr_{tot} – kreatyna całkowita

TMA – związki zawierające grupy trimetyloaminowe

Lip – lipidy