

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wydział Lekarski

Lidia Tomkiewicz – Pająk

Ocena stopnia zaawansowania niewydolności serca u chorych
w oparciu o wysiłkowy test spiroergometryczny

Bibl. Medyczna CM UJ



1816019669

Praca na stopień naukowy doktora nauk medycznych
z Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie

Promotor:

Prof. dr hab. med. Wiesława Tracz
Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytut Kardiologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie

Kraków 2002

*Pani Profesor dr hab. med. Wiesławie Tracz
dziękuję za wszelką pomoc i życzliwość, którą mi okazała.*

SPIS TREŚCI

	strona
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	4
WSTĘP	6
CELE PRACY	18
MATERIAŁ	19
METODYKA BADAŃ	21
Badanie kliniczne	21
Badanie echokardiograficzne	21
Badanie elektrokardiograficzne	23
Wysiłkowe testy spiroergometryczne	24
Biopsja mięśnia sercowego	30
Koronarografia	30
Metody statystyczne	31
WYNIKI	32
Ocena stanu klinicznego	32
Wyniki badań elektrokardiograficznych	34
Wyniki badań echokardiograficznych	35
Wyniki wysiłkowych testów spiroergometrycznych	38
Analiza porównawcza wyników badań u chorych zmarłych - podgrupa IIa i poddanych transplantacji serca – podgrupa IIb	49
Ocena wpływu badanych parametrów na przeżycie chorych z NS	52
Analiza przeżycia badanej grupy chorych	53
OMÓWIENIE	57
WNIOSKI	70
STRESZCZENIE	72
PIŚMIENNICTWO	78

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AF - migotanie przedsionków

AT - próg beztlenowy

AV - migotanie komór

CPS - cykl pracy serca (R-R)

DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi

f - częstość oddechów na minutę

FEV₁ - natężoną objętość wydechową pierwszosekundowa

FEV₁%N - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako procent normy obliczonej z uwzględnieniem wieku i płci

FEV₁/FVC - wskaźnik Tiffeneau

FVC - natężona pojemność życiową płuc

FVC%N - natężona pojemność życiowa płuc wyrażona jako procent normy obliczonej z uwzględnieniem wieku i płci

FW - frakcja wyrzutowa lewej komory obliczona metodą Simpsona

HR - częstość akcji serca na minutę

HR%N - częstość akcji serca wyrażona jako procent częstości akcji serca maksymalnej obliczonej z uwzględnieniem wieku

IM - niedomykalność zastawki mitralnej

LBBB - blok lewej odnogi pęczka Hiss

MVV - maksymalna wentylacja dowolna

OKR_{LK} - objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory

OKS_{LK} - objętość końcowo-skurczowa lewej komory

PETCO₂ - wartość ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym

PETO₂ - wartość ciśnienia parcjalnego tlenu w powietrzu wydychanym

Puls-O₂ - puls tlenowy

RO - rezerwa oddechowa

RQ - równoważnik oddechowy

RS - rezerwa sercowa

RVSP - wielkość ciśnienia skurczowego w prawej komorze

SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze krwi

sVT - utrwalony częstoskurcz komorowy

T_{AT} - czas, w którym osiągnięto AT

T - czas trwania wysiłku

VCO_2 - ilość wydychanego dwutlenku węgla

VD/VT - wskaźnik przestrzeni martwej do objętości oddechowej

VE - wentylacja minutowa

VE/VCO_2 - wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla

VE/VO_2 - wentylacyjny równoważnik tlenu

VO_2 - zużycie tlenu na minutę

$VO_{2AT}\%N$ - zużycie tlenu w progu beztlenowym wyrażone jako procent obliczonej normy VO_{2max}

$VO_{2peak}\%N$ - zużycie tlenu na szczycie wysiłku wyrażone jako procent obliczonej normy VO_{2max}

VT - objętość oddechowa

W_{LP} - wymiar lewego przedsionka

$WOKR_{LK}$ - wskaźnik objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory

$WOKS_{LK}$ - wskaźnik objętości końcowo-skurczowej lewej komory

W_{PK} - wymiar prawej komory

WR_{LK} - wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory

WR_{PMK} - wymiar końcowo-rozkurczowy przegrody międzykomorowej

WR_{TS} - wymiar końcowo-rozkurczowy tylnej ściany lewej komory

WS_{LK} - wymiar końcowo-skurczowy lewej komory

WS_{PMK} - wymiar końcowo-skurczowy przegrody międzykomorowej

WS_{TS} - wymiar końcowo-skurczowy tylnej ściany lewej komory

WTM - wysiłkowy test metaboliczny

WTS - wysiłkowy test spiroergometryczny

WSTĘP

Niewydolność serca (NS) jest zespołem objawów klinicznych związanych z upośledzeniem funkcji skurczowej i/lub rozkurczowej serca oraz wynikającym z tego zmniejszeniem perfuzji tkanek obwodowych. Objawy kliniczne są efektem zmian na poziomie komórkowo – molekularnym oraz zaburzeń równowagi przekaźników odpowiedzialnych za homeostazę układu sercowo – naczyniowego.

NS jest jednostką chorobową układu sercowo - naczyniowego, której częstość występowania zwiększyła się w ostatnich latach. Wzrost liczby chorych wiąże się między innymi z postępowaniem w leczeniu chorób serca oraz zmniejszeniem wczesnych zgonów, co prowadzi do dłuższego życia chorych z uszkodzonym mięśniem serca [17, 124].

Występowanie NS ocenia się na 0,4 - 2% w populacji ogólnej. W Stanach Zjednoczonych notowane jest ok. 450 tys. nowych zachorowań rocznie, a łączna liczba chorych sięga ok. 5 milionów. Obecnie szacuje się, że w Europie ponad 4 miliony ludzi cierpi na zastoinową NS. Zapadalność na NS wzrasta wraz z wiekiem i jest większa wśród mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych [27, 35, 69, 124, 137].

W Polsce brak jest dokładnych badań epidemiologicznych dotyczących NS. Szacunkowa liczba chorych z NS wynosi ok. 600.000, a roczna zapadalność ok. 55.000. Rywik i wsp. [111] analizując chorobowość szpitalną, spowodowaną NS w latach 1980-1995, obserwowali również zwiększenie się liczby przypadków hospitalizowanych z powodu NS.

Do najczęstszych przyczyn NS zalicza się chorobę niedokrwienną serca, nadciśnienie tętnicze, pierwotne kardiomiopatie rozstrzeniowe, wrodzone i nabyte wady serca, nadużywanie alkoholu oraz infekcje wirusowe [73]. W badaniu SOLVD choroba niedokrwienna serca była w 75% przyczyną NS, natomiast w badaniu Framingham

chorobę niedokrwienną serca odnotowano u niemal 46% mężczyzn oraz u 27% kobiet z nowo rozpoznaną NS. Łącznie choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze, występujące jednocześnie, zostały uznane w 90% za przyczynę NS [73, 120]. Fox i wsp. [42] ocenili na podstawie badań inwazyjnych etiologię 136 nowych przypadków NS u chorych poniżej 75 roku życia, w populacji liczącej 292 000 osób. W badaniu tym choroba niedokrwienna serca była w 52 % przyczyną NS.

Pomimo postępu, jaki dokonał się w leczeniu zachowawczym i inwazyjnym NS, śmiertelność w tej grupie chorych jest nadal wysoka [69, 85]. W badaniu Framingham roczne i pięcioletnie przeżycie w grupie chorych z NS wynosiło u mężczyzn 57% i 25%, a u kobiet 64% i 38%. Średni okres przeżycia od chwili rozpoznania NS wynosił 1,7 lat u mężczyzn i 3,2 lat u kobiet. Śmiertelność była wyższa wśród chorych z NS w przebiegu choroby niedokrwiennej serca oraz zwiększała się wraz z wiekiem [55].

Przeprowadzone w ostatnich latach wieloośrodkowe badania kliniczne, wykazały korzystny wpływ β -blokerów, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz wazodilatatorów na przebieg kliniczny, parametry hemodynamiczne oraz rokowanie u chorych z NS [22, 39, 80, 109].

Rozwój metod pozwalających ocenić żywotność mięśnia serca, rewaskularyzacja mięśnia serca, wszczepianie kardiowerterów - defibrylatorów, rozruszników, mechanicznych urządzeń do wspomagania serca oraz transplantacje serca pozwoliły na wydłużenie życia chorych z NS [12, 33, 50, 83]. Rokowanie w tej grupie chorych jest jednak nadal niepomyślne. Najczęstsze są zgony nagłe w następstwie zaburzeń rytmu serca [19, 80].

Przełomem w rozumieniu istoty NS było odkrycie w 1618 roku przez Williama Harveya zjawiska krążenia krwi w organizmie człowieka. W XVIII wieku R. Wieussens, F.J. Albertini, J. B. Senac wykazali związek nieprawidłowej pracy serca z obrzękiem płuc,

puchliną brzuszną oraz prześiękami opłucnowymi. W drugiej połowie XIX wieku w wyniku rozwoju metod diagnostycznych wprowadzono termin „adynamia serca”, co odpowiada obecnej „niewydolności serca”. Od XX wieku obserwuje się stopniowy postęp w poznawaniu patomechanizmów NS [35].

Upośledzenie kurczliwości mięśnia lewej komory prowadzi do zmniejszenia się objętości wyrzutowej, z następowym spadkiem pojemności minutowej serca. Dochodzi do ograniczenia tkankowego przepływu krwi początkowo w czasie wysiłku, a w bardziej zaawansowanych stadiach choroby również w spoczynku. W celu utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego zostają uruchamiane zarówno w sercu jak i w układzie krążenia mechanizmy kompensacyjne. Dochodzi do uogólnionego pobudzenia neurohormonalnego z nadmierną aktywacją układu współczulnego, renina-angiotensyna-aldosteron, wzrostem stężenia przedsionkowego czynnika natriuretycznego oraz wazopresyny [59]. Początkowo zmiany te kompensują upośledzoną funkcję lewej komory, jednak w dalszym etapie zwiększenie oporu naczyń obwodowych oraz nadmierna retencja sodu i wody w nerkach, na zasadzie błędnego koła powodują progresję NS. W badaniu SOLVD stwierdzono, że wzmożona aktywacja neurohormonalna występuje już we wczesnym, bezobjawowym okresie NS [45]. Wysoki poziom noradrenaliny (> 400 pg) w surowicy krwi jest niezależnym czynnikiem nagłego zgonu u chorych z NS [116]. Wyniki badań klinicznych wskazują na korzystny wpływ leczenia NS inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz β -blokerami we wczesnym, bezobjawowym stadium choroby [39, 109].

W sercu dochodzi do kompensacyjnego wzrostu promienia lewej komory, co zgodnie z prawem Franka Starlinga prowadzi do wzrostu objętości wyrzutowej serca. Stopniowo rozwija się przebudowa (remodeling) serca, która prowadzi do dalszego upośledzenia kurczliwości mięśnia lewej komory oraz rozwoju objawów NS. Na proces

przebudowy wpływają obciążenie hemodynamiczne serca, aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz nadmierne pobudzenie współczulnego układu nerwowego [47]. Trwają badania nad znaczeniem tlenu azotu, endoteliny, cytokin oraz stresu oksydacyjnego w procesie przebudowy [37, 52, 112, 115].

Remodeling dotyczy miocytów, tkanki włóknistej oraz naczyń wieńcowych. W wyniku nieprawidłowej ekspresji genów kodujących białka komórkowe dochodzi do zmiany fenotypu miocytów [72]. Obserwuje się pobudzenie ekspresji przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) w miocytach komór. Produkcja ANP w miocytach komór jest wczesnym markerem remodelingu serca. Stwierdzono również zaburzenia ekspresji białek kurczliwych sarkomerów. Zahamowanie izoenzymu ciężkiego łańcucha miozyny α i pobudzenie ekspresji izoenzymu β powoduje oszczędniejszy energetycznie skurcz [84]. W niewydolnym sercu występują zaburzenia w ekspresji białek związanych z obiegiem wapnia w miocytach jak również metabolizmem nukleotydów adeninowych, co powoduje dalsze zwolnienie kinetyki skurczu i rozkurczu sarkomerów [16, 56]. Ponadto obserwuje się zmniejszenie ekspresji receptorów β -adrenergicznych na błonie komórkowej kardiomiocytów oraz zmniejszenie ich dostępności dla agonistów między innymi poprzez pobudzenie ekspresji specyficznych kinaz receptorów sprzężonych z białkami G (β adrenergic receptors kinases- β ARK). W NS występuje zwiększenie fosforyzacji i internalizacji receptorów β -adrenergicznych, co przyczynia się do zmniejszenia oddziaływania układu współczulnego na serce [60, 106, 126].

W rezultacie, toczące się procesy przebudowy serca prowadzą do zmiany kształtu i objętości lewej komory, przerostu prawej komory oraz obu przedsionków jak również zmian morfologicznych i czynnościowych zastawek serca. Przerost i rozrost miocytów, ich martwica i apoptoza oraz powstawanie ognisk zwłóknienia prowadzi do dezorganizacji położenia włókien mięśniowych lewej komory [64]. Zmiany te mają niekorzystny wpływ

zarówno na zjawiska hemodynamiczne prowadząc do asynergii skurczu serca, jak i elektryczne wywołując opóźnienie rozchodzenia się fali repolaryzacji. W dalszym etapie pomimo wzrastającej objętości końcowo-rozkurczowej mechanizm Franka Starlinga jest nieskuteczny i nie powoduje wzrostu objętości wyrzutowej. Dochodzi do utrwalonego zwiększenia oporu obwodowego wyrażającego się zgrubieniem ściany naczyń i zmniejszeniem ich podatności [17, 47]. Dodatkowym czynnikiem upośledzającym czynność naczyń jest dysfunkcja śródbłonna. Zmniejszeniu ulega stężenie czynnego NO z równoczesnym zwiększeniem stężenia substancji naczyniozwiązujących, z których najsilniejsze działanie wykazuje endotelina. Badania ostatnich lat wskazują na istotny wpływ endoteliny w rozwoju objawów NS [37, 117].

Wysiłek fizyczny jest wynikiem skoordynowanego działania całego organizmu, w którym główną rolę odgrywają układ sercowo-naczyniowy, oddechowy, nerwowy oraz pracujące mięśnie.

Układ sercowo-naczyniowy dostarcza tlen i substraty energetyczne do pracujących mięśni oraz odbiera z nich dwutlenek węgla, ciepło i produkty przemiany materii. W czasie wysiłku, poprzez wzrost napięcia układu współczulnego oraz uwalnianie amin katecholowych zwiększa się pojemność minutowa serca, wzrasta ciśnienie tętnicze krwi oraz zmienia się dystrybucja krwi krążącej. Wzrost pojemności minutowej serca następuje poprzez zwiększenie częstości akcji serca i objętości wyrzutowej. Napięcie układu współczulnego powoduje zwiększenie napływu żylnego i wzrost objętości końcoworozkurczowej lewej komory. Włókna mięśnia serca ulegają wydłużeniu i zgodnie z prawem Franka-Starlinga dochodzi do zwiększenia objętości wyrzutowej serca. Z kolei przyspieszenie czynności serca oraz wzrost ciśnienia tętniczego są proporcjonalne do obciążenia wysiłkiem.

W czasie wysiłku naczynia doprowadzające krew do mięśni rozszerzają się, a tętnice nerkowe zwężają się, dzięki czemu pracujące mięśnie otrzymują aż 80% pojemności minutowej serca [61].

Mięśnie szkieletowe zbudowane są z miofibryli, które zawierają białka biorące udział w skurczu: aktynę i miozynę. Ruch tych białek, możliwy dzięki energii generowanej z rozpadu ATP powoduje skrócenie mięśnia lub wzrost jego napięcia. W spoczynku i w początkowej fazie wysiłku tj. około 1/3 wysiłku maksymalnego energia niezbędna do skurczu mięśnia dostarczana jest przez przemiany tlenowe. W czasie dalszego wysiłku do procesów tlenowych spalania glukozy dołączają się przemiany beztlenowe, przez co wzrasta stężenie kwasu mlekowego we krwi. Prawidłowe mięśnie szkieletowe zbudowane są z dwóch głównych rodzajów włókien mięśniowych, różniących się cechami skurczów oraz właściwościami morfologicznymi i biochemicznymi. Wyróżniamy włókna czerwone (typ I) z dużą ilością mioglobiny oraz mitochondriów, które charakteryzują się przewagą metabolizmu tlenowego, małą szybkością skurczu i zdolnością do wykonywania długotrwałych wysiłków. Włókna białe (typ IIa, IIb) mają mało mioglobiny, a ich podstawowym źródłem energii jest metabolizm beztlenowy. Zdolne są do szybkich, krótkotrwałych wysiłków i szybko ulegają zmęczeniu. Indywidualne różnice w składzie różnych mięśni u ludzi zależą od stopnia wytrenowania oraz są uwarunkowane genetycznie [70].

Układ oddechowy zapewnia dostarczanie odpowiedniej ilości tlenu i usuwanie wytworzonego dwutlenku węgla. Wentylacja płuc podczas wysiłku wzrasta proporcjonalnie do ilości wytwarzanego dwutlenku węgla i nasilenia kwasicy metabolicznej. Na początku wysiłku wentylacja zwiększa się głównie dzięki pogłębieniu oddechów. Gdy objętość oddechowa przekracza 50% pojemności życiowej, dalszy wzrost wentylacji odbywa się dzięki przyspieszeniu oddechów [61, 70, 129].

Istotną rolę w koordynacji i efektywności wysiłku odgrywa układ nerwowy, który jest ośrodkiem nadrzędnym decydującym o jego rozpoczęciu, wielkości i czasie trwania [70].

Wydolność fizyczna człowieka zależy między innymi od sprawności układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, mięśni szkieletowych oraz mechanizmów regulujących [129].

Chorzy z NS skarżą się na złą tolerancję niekiedy nawet niewielkiego wysiłku fizycznego, wyrażającą się zmęczeniem i/lub dusznością. Objawy te nie w pełni korelują ze stopniem upośledzenia spoczynkowych parametrów funkcji lewej komory [43, 122]. Coraz częściej zwraca się uwagę na odpowiedzialne za to mechanizmy obwodowe t.j. nieprawidłową reakcję neurohormonalną, immunologiczną, nieprawidłową wentylację płuc, miopatię mięśni oddechowych i szkieletowych, zaburzoną kontrolę odruchową w układzie krążenia i oddychania [52, 94, 95, 103, 106].

U chorych z NS istotne znaczenie mają zmiany strukturalne w mięśniach szkieletowych. W wykonanych badaniach biopsji mięśni kończyn dolnych stwierdzono procentowy wzrost ilości włókien typu II oraz zmniejszenie ilości włókien typu I [113, 114]. Ponadto dochodzi do zmian zwyrodnieniowych, włóknienia oraz apoptozy włókien mięśniowych, co prowadzi do zmniejszenia masy i siły mięśniowej [103]. Obserwowano również zmniejszenie liczby włóknicek w przeliczeniu na objętość tkanki mięśniowej [114]. Zaburzenia dotyczą także struktury mitochondriów oraz zmniejszenia aktywności enzymów utleniających- dehydrogenazy beta-hydroksyacylo-CoA, dehydrogenazy bursztynianowej, oksydazy cytochromowej [67]. W pracujących mięśniach chorych z NS występuje wcześniejszy spadek komórkowego pH oraz niższe stężenie fosfokreatyniny [87, 89, 132, 133]. Energia potrzebna do skurczu pochodzi głównie ze spalania glukozy. W NS dochodzi również do nadmiernej produkcji mleczanów zarówno w spoczynku jak i w czasie wysiłku fizycznego, co prowadzi do nadmiernego wzrostu ich stężenie we krwi.

Mechanizmy prowadzące do zmian mięśniowych w NS nie są w pełni wyjaśnione. Przeprowadzone badania podkreślają znaczenie zmniejszonego przepływu krwi przez mięśnie, obniżonej aktywności fizycznej, pobudzenia układu cytokin oraz zaburzeń neurohormonalnych prowadzących do przewagi procesów katabolicznych nad anabolicznymi [7, 94].

Coats i wsp. [28] sformułowali tzw. „hipotezę mięśniową”, według której zmiany w mięśniach szkieletowych odgrywają istotną rolę w patogenezie NS. Pod wpływem zmian metabolicznych, powstałych w czasie wysiłku fizycznego w mięśniach pobudzane zostają tzw. ergoreceptory. Na drodze odruchowej dochodzi do aktywacji układu współczulnego, zwiększenia oporu naczyń obwodowych oraz wentylacji [7]. Odruchy z ergoreceptorów kontrolują równowagę pomiędzy zapotrzebowaniem a dostarczaniem energii do pracujących mięśni szkieletowych. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zwiększenie wrażliwości ergoreceptorów u chorych z NS w porównaniu z grupą zdrowych, co może być przyczyną nadmiernego pobudzenia układu współczulnego, wzrostu oporu obwodowego oraz nadmiernej wentylacji. Zaburzenia odruchów z ergoreceptorów w znacznym stopniu przyczyniają się do zmniejszenia tolerancji wysiłku wyrażającej się zmęczeniem oraz dusznością [21, 25, 54, 102].

U chorych z NS występują również zmiany w układzie oddechowym. W większości przypadków obserwuje się zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego oraz nadmierną wentylację w odpowiedzi na wysiłek fizyczny. Zmiany te wynikają między innymi ze zwiększenia przestrzeni martwej płuc, zachwianej równowagi między wentylacją a perfuzją, z upośledzonej zdolności dyfuzyjnej płuc, ze zmian w krążeniu płucnym oraz nieprawidłowej odruchowej regulacji oddychania powstałej w wyniku nadmiernej aktywności chemoreceptorów i ergoreceptorów mięśniowych [5, 9, 23, 26, 40, 105, 107].

W przewlekłej NS wykazano także zmiany w mięśniach oddechowych, które prowadzą do zmniejszenia ich siły i wytrzymałości [20, 135]. U chorych z NS często obserwuje się nieprawidłowy tor oddychania, który charakteryzuje się powtarzającymi się cyklicznie wzrostem i spadkiem wentylacji, niekiedy z towarzyszącymi okresami bezdechu (oddech Cheyne-Stokesa). W niektórych przypadkach obserwuje się również zespół bezdechu w czasie snu.

Ostatnie badania wskazują na istotną rolę wzmożonej aktywności chemoreceptorów obwodowych w patogenezie oddychania cyklicznego [95]. Chemoreceptory obwodowe zlokalizowane w kłębkach szyjnych i aortalnych są pobudzane głównie przez hipoksję, ponadto adrenalina, noradrenalina i angiotensyna II mogą zwiększać ich wrażliwość na bodźce fizjologiczne. W wyniku pobudzenia chemoreceptorów obwodowych dochodzi do zwiększenia wentylacji oraz pobudzenia układu współczulnego. Jest to mechanizm kompensacyjny pozwalający utrzymać prawidłowe ciśnienie tętnicze i utlenowanie krwi. Jednakże wzmożona aktywność chemoreceptorów u chorych z NS powoduje wzrost oporu obwodowego i nadmierne pobudzenie wentylacji, co przyczynia się do zmniejszenia tolerancji wysiłku fizycznego i progresji NS [95, 101].

Pomimo postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w poznaniu patomechanizmów nadal istnieją trudności w ocenie stopnia zaawansowania NS, prognozowaniu czasu przeżycia chorych oraz kwalifikacji do poszczególnych metod leczenia, w tym do przeszczepu serca.

Przeszczep serca jest uznanym sposobem leczenia chorych, ze schyłkową postacią NS, u których wyczerpano możliwości leczenia zachowawczego i operacyjnego [46, 50, 97]. Chorzy narażeni są jednak na ryzyko związane z odrzucaniem przeszczepu oraz objawami ubocznymi leczenia immunosupresyjnego. Roczne przeżycie po przeszczepie serca wynosi 88%, 5-letnie 65% a 10-letnie 45% [116]. Ponadto istotnym czynnikiem ograniczającym

dostępność tej metody leczenia jest brak dawców. Wydłuża to czas oczekiwania na przeszczep i zwiększa śmiertelność w tej grupie chorych. Dlatego tak ważną rolę odgrywa odpowiednia kwalifikacja oparta na znajomości wskazań i przeciwwskazań do przeszczepu serca oraz na ocenie rokowania chorych.

W piśmiennictwie światowym i polskim istnieją liczne doniesienia identyfikujące parametry, które odgrywają istotną rolę w przewidywaniu rokowania u chorych z NS [18, 21, 44, 75, 102]. Według Grzybowskiiego i wsp. [49] istotny wpływ na przeżycie chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową mają: wskaźnik rzutu serca, skurczowe ciśnienie w aorcie oraz występowanie bloku lewej odnogi pęczka Hisa. W badaniach Nessler i wsp. [88] etiologia NS, frakcja wyrzutowa lewej komory, wymiar późnorozkurczowy i późnoskurczowy lewej komory, występowanie zaburzeń przewodnictwa i złożonych arytmii komorowych wykazały istotne znaczenie rokownicze u chorych z NS. Również Bogdan i wsp. [13] podkreślają znaczenie prognostyczne frakcji wyrzutowej lewej komory, komorowych zaburzeń rytmu serca oraz poziomu sodu w osoczu. Natomiast Ponikowski i wsp. [100] wyodrębnili obniżone wskaźniki zmienności rytmu zatokowego serca jako czynniki złego rokowania u chorych z NS.

Istotną rolę w diagnostyce chorych z NS odgrywają wysiłkowe testy spiroergometryczne (WTS) zwane uprzednio w piśmiennictwie polskim jako wysiłkowe testy metaboliczne (WTM) lub próba sercowo-płucna. W czasie wysiłku o wzrastającym obciążeniu dokonuje się między innymi bezpośredniego pomiaru ilości zużycia tlenu na minutę (VO_2), ilości wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO_2) oraz wentylacji minutowej (VE). Wprowadzenie w ostatnich latach najnowszych generacji komputerów, umożliwia analizę parametrów w spoczynku oraz w czasie wysiłku. Badania te pozwalają określić rezerwy układu krążenia i oddechowego oraz obwodową adaptację do zmniejszonego rzutu serca.

W odpowiedzi na wzrost obciążenia w czasie wysiłku obserwuje się proporcjonalne zwiększenie zużycia VO_2 , aż do osiągnięcia maksymalnego zużycia tlenu (VO_{2max}). W tym czasie nie obserwuje się istotnego wzrostu zużycia tlenu pomimo wzrostu obciążenia. Wartości prawidłowe VO_{2max} zależą głównie od wieku, płci i sprawności fizycznej [129]. Chorzy z NS zazwyczaj kończą wysiłek przed osiągnięciem VO_{2max} i dlatego oceniamy zużycie tlenu na szczycie wysiłku (VO_{2peak}). Zmniejszenie zużycia tlenu u chorych z NS wynika ze zmniejszenia pojemności minutowej serca, zmian w układzie oddechowym, mięśniowym oraz z nieprawidłowych mechanizmów regulujących. Szczególne znaczenie w ocenie wydolności fizycznej ma wyznaczenie progu beztlenowego (AT), czyli poziomu wysiłku, przy którym wytwarzanie energii za pomocą przemian tlenowych zaczyna być wspomagane przemianami beztlenowymi. U osób zdrowych AT osiągany jest przy zużyciu tlenu równym 40-50% VO_{2max} . W NS w związku ze zmniejszeniem perfuzji tkanek obwodowych oraz zmianami w mięśniach szkieletowych wcześniej uruchamiane są mechanizmy beztlenowe. U chorych z zaawansowaną NS próg beztlenowy osiągany jest niekiedy jeszcze przed rozpoczęciem wysiłku [66, 129].

Rutynowe wykonywanie WTS w ocenie rokowania oraz planowania postępowania terapeutycznego u chorych z NS jest obecnie zalecane przez American Heart Association oraz Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology [41, 128].

W piśmiennictwie najczęściej doniesień dotyczy wartości prognostycznej szczytowego zużycia tlenu na minutę [29, 34, 65, 77, 90, 91]. Większość autorów uważa, że VO_{2peak} poniżej 10 ml/kg/min kwalifikuje chorych do grupy wysokiego ryzyka z koniecznością transplantacji w pierwszej kolejności [65, 90, 116]. Mancini i wsp. [77] wykazali, że chorzy z VO_{2peak} powyżej 14 ml/kg/min mieli rokowanie porównywalne z chorymi po przeszczepie serca. Przez wiele lat wartość $VO_{2peak} \leq 14$ ml/kg/min była uznana jako

kryterium kwalifikujące chorych do przeszczepu serca. Według innych autorów szczytowe zużycie tlenu ma ograniczoną wartość prognostyczną [65, 90, 119]. Również ostatnie badania Francisa i wsp. [44] oraz Myersa i wsp. [86] nie potwierdziły znaczenia prognostycznego wartości VO_{2peak} powyżej 14 ml/kg/min. Według Stelkena i wsp. [119] oraz Osada i wsp. [91] większą wartość prognostyczną ma szczytowe zużycie tlenu wyrażone jako procent normy VO_{2max} . W ostatnich latach badania Chua i wsp. [21], Ponikowski i wsp. [102] oraz Francis i wsp. [44] podkreślają znaczenie prognostyczne odpowiedzi układu oddechowego na wysiłek fizyczny, wyrażonej jako wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_2).

Pomimo przeprowadzonych licznych badań do chwili obecnej nie udało się wyodrębnić uniwersalnego parametru oceniającego rokowanie u chorych z NS. Związane jest to z przedstawionym złożonym patomechanizmem NS obejmującym zmiany w układzie sercowo-naczyniowym oraz innych układach i narządach. Dlatego w ostatnich latach podkreśla się znaczenie analizy wieloczynnikowej, która uwzględnia zależność między badanymi parametrami i pozwala na wyodrębnienie czynników o największej wartości prognostycznej.

CELE PRACY

1. Analiza przebiegu klinicznego i rokowania u chorych z niewydolnością serca w okresie obserwacji średnio $28,5 \pm 12$ miesięcy z uwzględnieniem:
 - a. wyników badań klinicznych
 - b. parametrów echokardiograficznych
 - c. zaburzeń rytmu serca.
2. Ocena przydatności parametrów wysiłkowych testów spiroergometrycznych w określeniu stopnia zaawansowania niewydolności serca i rokowania.
3. Wyodrębnienie parametrów umożliwiających identyfikację chorych o wysokim ryzyku zgonu na podstawie analizy wieloczynnikowej wyników badań klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych oraz wysiłkowych testów spiroergometrycznych.

MATERIAŁ

Badaniem objęto 110 chorych – 23 (20%) kobiety i 87 (80%) mężczyzn w wieku od 19 do 74 lat; średnio $52,1 \pm 11,1$ z NS, diagnozowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń CMUJ w Krakowie, w latach 1997-2001. NS rozpoznawano na podstawie wykonanych badań klinicznych oraz echokardiograficznych.

Do badania włączono kolejnych chorych z obniżoną frakcją wyrzutową $\leq 45\%$, u których stwierdzono obecność objawów NS w okresie co najmniej 3 miesięcy oraz stabilny przebieg choroby w ostatnich 4 tygodniach, poprzedzających badanie. Wykluczono chorych: z bólami wieńcowymi, przeżytym ostrym incydentem wieńcowym, wykonanym zabiegiem angioplastyki wieńcowej lub operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w czasie ostatnich 3 miesięcy, chorych planowanych do rewaskularyzacji mięśnia serca, z ostrym zapaleniem mięśnia serca, z istotnymi zaburzeniami rytmu uniemożliwiającymi wykonanie testu wysiłkowego, wrodzonymi i nabytymi wadami serca, przewlekłą chorobą płuc oraz ze schorzeniami ortopedycznymi i neurologicznymi.

Przyczyną NS u 65 (59,1%) chorych była choroba niedokrwienna serca, a u 45 (40,9%) kardiomiopatia rozstrzeniowa. Udokumentowany, przeżyty zawał mięśnia serca stwierdzono u 61 (55,5%) chorych, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie u 42 (38,2%) chorych, cukrzycę zaś u 17 (15,5%) chorych. W chwili zakwalifikowania do badania wartości ciśnienia tętniczego nie przekraczały 140/90 mmHg.

W czasie rozpoczęcia obserwacji 42 (38,2%) chorych leczonych było naparstnicą, 62 (56,4%) diuretykami, 101 (91,8%) inhibitorami konwertazy angiotensyny, 62 (56,4%) chorych otrzymywało β -blokery w tym 14 (12,7%) dilatrend, 21 (19,1%) amiodaron, 72 (65,5%) chorych nitraty, 54 (49,1%) chorych kwas acetylosalicylowy a 36 (32,7%) chorych acenokumarol. Spośród chorych z rozpoznaną cukrzycą 5 (29,4%) chorych leczonych było doustnymi lekami hipoglikemizującymi, a 12 (70,6%) chorych insuliną.

Okres obserwacji wynosił od 1,2 do 43,2; średnio $28,5 \pm 12$ miesięcy. Jako niepomysłne zakończenie obserwacji traktowano zgon i konieczność wykonania transplantacji serca. Operacje przeszczepu serca wykonywane były w Klinice Chirurgii Serca i Naczyń IK CMUJ w Krakowie kierowanej przez Pana Prof. dr hab. med. Antoniego Dziatkowiaka.

Przeprowadzono analizę wyników badań w grupach chorych:

Grupa I – 78 chorych z niewydolnością serca, u których farmakoterapią uzyskano stabilizację stanu klinicznego.

Grupa II – 32 chorych z niewydolnością serca:

Podgrupa II A: 20 chorych, którzy zmarli w czasie obserwacji bez przeszczepu serca.

Podgrupa II B: 12 chorych, u których został dokonany przeszczep serca.

METODYKA BADAŃ

Badanie kliniczne

W badaniu klinicznym uwzględniono następujące parametry: wiek, płeć, czas trwania objawów NS przed rozpoczęciem obserwacji, etiologię NS, przebyty zawał mięśnia serca, częstość występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzyca, obecność objawów zastoinowej NS oraz III tonu serca.

Na podstawie subiektywnych dolegliwości zgłaszanych przez chorych, oceniano stopień wydolności serca według czynnościowej klasyfikacji New York Heart Association (NYHA):

Klasa I - chorzy, u których podstawowa aktywność fizyczna nie powoduje objawów NS,

Klasa II - chorzy, u których podstawowa aktywność fizyczna powoduje objawy NS,

Klasa III - chorzy, u których mniejsza niż podstawowa aktywność fizyczna powoduje objawy NS,

Klasa IV - chorzy, u których dolegliwości występują w spoczynku i nasilają się przy jakiegokolwiek aktywności fizycznej [116].

Badanie echokardiograficzne

Badanie echokardiograficzne wykonano u wszystkich chorych w Pracowni Diagnostyczno – Rehabilitacyjnej Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii CM UJ w Krakowie. Badania wykonano za pomocą aparatu Toshiba Power Vision stosując elektroniczny przetwornik ultradźwiękowy działający w zakresach częstotliwości od 2,5 do 3,5 MHz. Badanie echokardiograficzne obejmowało rejestrację projekcji jednowymiarowej (M-mode), dwuwymiarowej (B-mode), badanie dopplerowskie z zastosowaniem fali ciągłej, pulsacyjnej oraz przepływu znakowanego kolorem.

Badanie echokardiograficzne wykonywano w następujących projekcjach:

1. Przymostkowej podłużnej, w której oceniano:

- zmiany morfologiczne zastawki mitralnej, aortalnej
- wymiar prawej komory (W_{PK})
- wymiar końcowo-rozkurczowy (WR_{LK}) i końcowo-skurczowy (WS_{LK}) lewej komory
- wymiar końcowo-rozkurczowy (WR_{PMK}) i końcowo-skurczowy (WS_{PMK}) przegrody międzykomorowej
- wymiar końcowo-rozkurczowy (WR_{TS}) i końcowo-skurczowy (WS_{TS}) tylnej ściany lewej komory
- wymiar lewego przedsionka (W_{LP})

2. Koniuszkowej cztero- i pięciojamowej, w których oceniano:

- zmiany morfologiczne zastawki mitralnej, aortalnej oraz trójdzielnej
- zasięg fali zwrotnej mitralnej i trójdzielnej za pomocą badania dopplerowskiego metodą pulsacyjną i przepływu znakowanego kolorem
- wielkość ciśnienia skurczowego w prawej komorze (RVSP)
- frakcję wyrzutową metodą Simpsona (FW)
- objętość końcowo-rozkurczową (OKR_{LK}) i końcowo-skurczową (OKS_{LK}) lewej komory
- wskaźnik objętości końcowo-rozkurczowej ($WOKR_{LK}$) i końcowo-skurczowej ($WOKS_{LK}$) lewej komory.

W diagnostyce niedomykalności zastawki mitralnej stosowano 4-stopniową skalę opartą na zasięgu fali zwrotnej w głąb lewego przedsionka. W niedomykalności I^o- falę zwrotną rejestrowano bezpośrednio nad zastawką, II^o- w obrębie 1/3 proksymalnej części przedsionka, III^o- fala zwrotna sięgała do połowy, zaś IV^o- falę zwrotną rejestrowano w dystalnej połowie lewego przedsionka [110].

Ciśnienie skurczowe w prawej komorze wyznaczano z prędkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną. Do wyliczonego zgodnie z uproszczoną regułą Bernoulliego gradientu ciśnień, pomiędzy prawą komorą a prawym przedsionkiem dodawano 10 mmHg, jako przypuszczalne ciśnienie fali V w prawym przedsionku [110].

Badanie elektrokardiograficzne

Badanie elektrokardiograficzne obejmowało standardowy zapis dwunastu odprowadzeń EKG oraz 24 godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera. U wszystkich chorych co najmniej dwukrotnie w czasie trwania obserwacji wykonano standardowy zapis dwunastu odprowadzeń EKG. Analizę 24 - godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera wykonano w Pracowni Holterowskiej Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii CM UJ w Krakowie, przy użyciu 3 - kanałowych rejestratorów DelMar 563. Zapis analizowano przy pomocy systemu komputerowego DelMar Avionix. Badania wykonywane były u każdego chorego co najmniej dwukrotnie w czasie trwania obserwacji. Oceniano występowanie zaburzeń rytmu i przewodzenia. W analizie uwzględniano, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego potencjalnie złośliwe arytmie komorowe (niemiarowości komorowe poza utrwalonym częstoskurczem komorowym - sVT i migotaniem komór - VF) i złośliwe arytmie komorowe (sVT i/lub VF). Za epizod częstoskurczu komorowego przyjmowano obecność 3 lub więcej kolejnych dodatkowych pobudzeń komorowych o częstotliwości ponad 160/min. Częstoskurcz komorowy trwający poniżej 30 sekund uznano jako częstoskurcz nieutrwalony, natomiast powyżej 30 sekund jako częstoskurcz utrwalony.

Wysiłkowe testy spiroergometryczne

U wszystkich chorych oceniano tolerancję wysiłku fizycznego na podstawie WTS, który wykonywano na bieżni ruchomej (Marquette Case16) według protokołów: zmodyfikowanego Naughtona (84 chorych) lub zmodyfikowanego Bruce'a (26 chorych). Protokoły stosowanych obciążeń są przedstawione tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Protokół obciążenia wg zmodyfikowanego Naughtona.

Parametr	I 2 min	II 4 min	III 6 min	IV 8 min	V 10 min	VI 12 min	VII 14 min	VIII 16 min
Prędkość (km/h)	1,6	3,2	3,2	3,2	3,2	4,8	4,8	4,8
Nachylenie (%)	0,0	0,0	3,5	7,0	10,5	7,5	10,5	12,5

Tabela 2. Protokół obciążenia wg zmodyfikowanego Bruce'a.

Parametr	I 3 min	II 6 min	III 9 min	IV 12 min	V 15 min	VI 18 min	VII 21 min	VIII 24 min	IX 27 min
Prędkość (km/h)	2,7	2,7	2,7	4,0	5,4	6,7	8,0	8,8	9,6
Nachylenie (%)	0,0	5,0	10,0	12,0	14,0	16,0	18,0	20,0	22,0

Po objaśnieniu istoty badania oraz ustaleniu sposobu zgłaszania dolegliwości wykonywano test próbny celem zapoznania chorych z działaniem bieżni i protokołem badania. Wybór protokołu obciążenia uzależniano od stanu klinicznego chorego oraz stopnia wytrenowania ocenionego po teście próbnym.

Badania przeprowadzano w godzinach rannych, po niewielkim śniadaniu. Przed rozpoczęciem WTS wykonywano spirometrię spoczynkową z oznaczeniem między innymi: natężonej pojemności życiowej płuc (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) oraz maksymalnej wentylacji dowolnej (MVV). Wartości

FVC oraz FEV₁ przedstawiono również jako procent obliczonej normy z uwzględnieniem wieku i płci.

W czasie WTS przeprowadzono ciągły zapis standardowy dwunastu odprowadzeń EKG, tętna oraz mierzono co 2 minuty ciśnienie tętnicze metodą Korotkowa.

W czasie badania zachęcano chorego do kontynuowania wysiłku, aż do wystąpienia objawów maksymalnego zmęczenia i/lub duszności. WTS kończono według ogólnie przyjętych zasad dla testów wysiłkowych [17]. Chorzy oddychali przez ustniki połączone z miernikami przepływu oraz analizatorami gazów, które kalibrowano przed każdym testem standardową mieszaniną gazową. Mierzono wentylację minutową oraz analizowano skład powietrza wydychanego w sposób ciągły. Pomiarów dokonywano przez 2 minuty w spoczynku, w czasie trwania wysiłku oraz przez 5 minut w czasie odpoczynku [98, 99].

Do pomiaru parametrów metabolicznych wykorzystano system VO_{2max} 229. Rycina 1.



Rycina 1. Schemat przeprowadzenia wysiłkowego testu spirometrycznego

Maksymalne zużycie tlenu na minutę (VO_{2max}) oznaczano, gdy ilość pobieranego tlenu nie wzrastała mimo wzrostu obciążenia. Normy dla tego parametru obliczano według równania Wassermana z uwzględnieniem wieku, płci i wagi chorego [129]. Szczytowe zużycie tlenu na minutę (VO_{2peak}) oznaczano jako średnią z pomiarów uzyskanych w

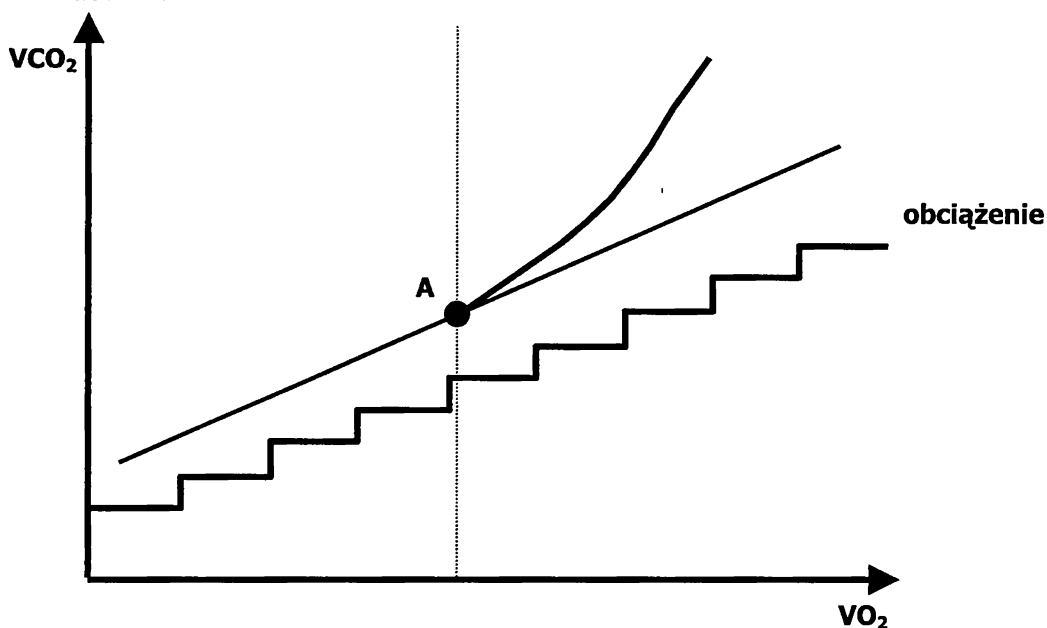
czasie ostatnich 30 sekund trwania wysiłku. Uzyskane wartości przedstawiano w przeliczeniu na kilogram masy ciała na minutę (ml/kg/min) oraz jako procent obliczonej normy $\text{VO}_{2\text{max}}$ ($\text{VO}_{2\text{peak}}\%N$).

Próg beztlenowy (AT) oznaczano nieinwazyjnie na podstawie analizy zmian w wymianie gazowej podczas wysiłku o wzrastającym obciążeniu, według następujących kryteriów [86, 98, 129]:

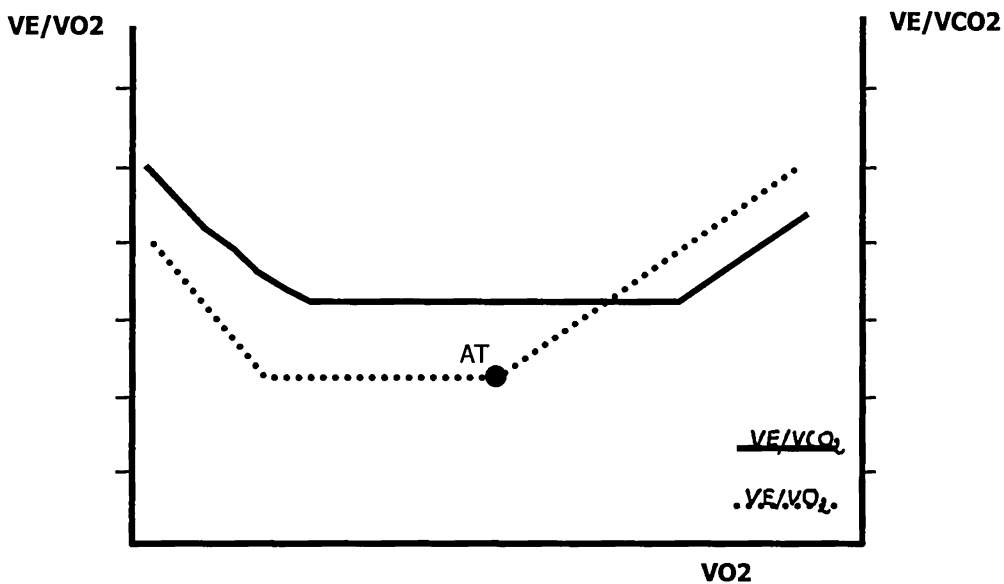
- początek nieliniowego wzrostu produkcji dwutlenku węgla w zależności od ilości pochłanianego tlenu (wykres V-slope). Rycina 2.
- początek wzrostu wentylacyjnego równoważnika tlenu (VE/VO_2) przy równoczesnym braku wzrostu wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla (VE/VCO_2). Rycina 3.

W ocenie zaawansowania NS w oparciu o wielkość zużytego tlenu na szczycie wysiłku oraz w progu beztlenowym stosowano klasyfikację Webera [99]. Tabela 3.

Definicje, normy oraz sposoby oznaczenia ocenianych parametrów WTS przedstawiono w Tabeli 4.



Rycina 2. Metoda wyznaczenia progu beztlenowego (AT) na podstawie wykresu V-SLOPE.



Rycina 3. Metoda wyznaczania progu beztlenowego (AT) na podstawie wentylacyjnego równoważnika tlenu (VE/VO_2). Linia ciągłą oznaczono zachowanie się wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla (VE/VCO_2), którego wartość nie wzrasta w progu beztlenowym.

Tabela 3. Klasyfikacja Webera

Klasa	Stopień zaawansowania NS	VO_2 Peak ml/kg/min	VO_2 AT ml/kg/min
A	łagodna	>20	>14
B	umiarkowana	16-20	11-14
C	ciężka	10-16	8-11
D	bardzo ciężka	<10	<8

Tabela 4. Definicje, normy oraz sposoby oznaczenia ocenianych parametrów WTS.

Parametr (skrót)	opis	normy
Maksymalne zużycie tlenu na minutę (VO_{2max})	Oznaczone podczas wysiłku o narastającym obciążeniu w momencie gdy ilość pobieranego tlenu nie wzrasta mimo wzrostu obciążenia	dla mężczyzn: $VO_{2max} = \text{aktualna waga} \times (50.72 - 0.372 \times \text{wiek})$ [ml/min] dla kobiet: $VO_{2max} = (\text{aktualna waga} + 43) \times (22.78 - 0.17 \times \text{wiek})$ [ml/min]
Szczytowe zużycie tlenu na minutę (VO_{2peak} peak)	Zużycie tlenu na szczycie wysiłku	zależy od stopnia wydolności fizycznej
Próg beztlenowy (AT)	Poziom wysiłku, przy którym wytwarzanie energii za pomocą przemian tlenowych zaczyna być wspomagane przemianami beztlenowymi	40 – 50% VO_{2max} zależy od wieku i stopnia wydolności fizycznej
Puls tlenowy (Puls – O₂)	Iloraz zużycia tlenu na minutę (VO_2) do częstości akcji serca na minutę (HR) – określa ilość wychwytywanego przez tkanki lub oddawanego O_2 w płucach na cykl pracy serca (CPS)	$\text{puls} - O_2 \text{ (ml/CPS)} = VO_{2peak} / HR_{peak}$ zależy od wieku, płci, treningu i zawartości hemoglobiny
Wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO₂)	Iloraz wentylacji minutowej (VE) i ilości wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO ₂)	26 – 29
Wentylacyjny równoważnik tlenu (VE/VO₂)	Iloraz wentylacji minutowej (VE) i ilości zużytego tlenu na minutę (VO ₂)	23 - 26
Rezerwa sercowa (RS)	Różnica między przewidywanym maksymalnym przyśpieszeniem akcji serca ($HR_{max} = 220 - \text{wiek}$) a częstością osiągniętą na szczycie wysiłku (HR_{peak})	$RS = HR_{max} - HR_{peak}$ zależy od wieku – u osób zdrowych charakterystyczna jest liniowa zależność akcji serca i VO_2
Rezerwa oddechowa (RO)	Różnica pomiędzy maksymalną wentylacją dowolną (MVV) a wentylacją mierzoną na szczycie wysiłku (VE peak)	$RO = MVV - VE_{peak}$ 20 do 50%
Ciśnienie parcjalne tlenu w powietrzu wydychanym (PET O₂)	Ciśnienie parcjalne tlenu mierzone w końcowej próbce powietrza wydychanego	4,9-5,7 kPa
Ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym (PET CO₂)	Ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla mierzone w końcowej próbce powietrza wydychanego	12-13,3 kPa
Równoważnik oddechowy (RQ)	Iloraz wytwarzanego dwutlenku węgla na minutę do zużytego tlenu na minutę	0,7-08 W czasie wysiłku powyżej AT wynosi ok.1
Wskaźnik przestrzeni martwej płuc do objętości oddechowej (VD/VT)	Iloraz przestrzeni martwej płuc do objętości oddechowej	0,28-0,35 W czasie wysiłku zmniejsza się poniżej 0,21.

Analizą objęto następujące parametry WTS:

- **Spoczynkowe:** natężona pojemność życiową płuc (FVC), natężoną pojemność życiową płuc wyrażoną jako procent normy ($FVC\%N$), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV_1), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową wyrażoną jako procent normy ($FEV_1\%N$), wskaźnik Tiffeneau (FEV_1/FVC), zużycie tlenu na minutę (VO_{2rest}), ilość wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO_{2rest}), puls tlenowy ($Puls-O_{2rest}$), wentylacja minutowa (VE_{rest}), objętość oddechowa (VT_{rest}), wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_{2rest}), wentylacyjny równoważnik tlenu (VE/VO_{2rest}), częstość oddechów na minutę (f_{rest}), wartość ciśnienia parcjalnego tlenu ($PETO_{2rest}$) i dwutlenku węgla ($PETCO_{2rest}$) w powietrzu wydychanym, wskaźnik przestrzeni martwej do objętości oddechowej (VD/VT_{rest}), częstość akcji serca (HR_{rest}), skurczowe (SBP_{rest}) oraz rozkurczowe (DBP_{rest}) ciśnienie tętnicze krwi.
- **Na szczycie wysiłku:** zużycie tlenu na minutę (VO_{2peak}), zużycie tlenu wyrażone jako procent obliczonej normy VO_{2max} ($VO_{2peak}\%N$), ilość wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO_{2peak}), puls tlenowy ($Puls-O_{2peak}$), wentylacja minutowa (VE_{peak}), objętość oddechowa (VT_{peak}), wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_{2peak}), wentylacyjny równoważnik tlenu (VE/VO_{2peak}), częstość oddechów na minutę (f_{peak}), wartość ciśnienia parcjalnego tlenu ($PETO_{2peak}$) i dwutlenku węgla ($PETCO_{2peak}$) w powietrzu wydychanym, wskaźnik przestrzeni martwej do objętości oddechowej (VD/VT_{peak}), częstość akcji serca (HR_{peak}), procent częstości akcji serca maksymalnej ($HR_{peak}\%N$), skurczowe (SBP_{peak}) oraz rozkurczowe (DBP_{peak}) ciśnienie tętnicze krwi, rezerwa sercowa (RS) oraz rezerwa oddechowa (RO), czas trwania wysiłku (T), równoważnik oddechowy (RQ_{peak}).

- *W AT*: zużycie tlenu na minutę (VO_{2AT}), zużycie tlenu na minutę wyrażone jako procent obliczonej normy VO_{2max} ($VO_{2AT}\%N$), ilość wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO_{2AT}), puls tlenowy ($Puls-O_{2AT}$), wentylacja minutowa (VE_{AT}), objętość oddechowa (VT_{AT}), wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_{2AT}), wentylacyjny równoważnik tlenu (VE/VO_{2AT}), częstość oddechów na minutę (f_{AT}), wartość ciśnienia parcjalnego tlenu ($PETO_{2AT}$) i dwutlenku węgla ($PETCO_{2AT}$) w powietrzu wydychanym, czas, w którym osiągnięto AT (T_{AT}).

Biopsja mięśnia sercowego

Spośród 43 chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową u 34 została wykonana biopsja mięśnia sercowego prawej komory. Przy pomocy bioptomu wprowadzonego drogą przezskórnego nakłucia żyły udowej pobierano 4-5 wycinków, które utrwalano w formalinie. Preparaty oceniane były pod mikroskopem świetlnym w Zakładzie Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie kierowanym, przez Prof. dr hab. med. Jerzego Stachurę. U żadnego chorego nie stwierdzono cech czynnego procesu zapalnego mięśnia serca.

Koronarografia

U 72 chorych w tym u 65 chorych z chorobą niedokrwienną serca wykonano koronarografię w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego kierowanego przez dr hab. med. Krzysztofa Żmudkę. Na podstawie obrazu naczyń wieńcowych i wyników badań oceniających żywotność mięśnia serca żadnego chorego z chorobą niedokrwienną serca nie zakwalifikowano do zabiegu rewaskularyzacji mięśnia serca.

Metody statystyczne

Badane cechy przedstawiono przy pomocy statystyki opisowej.

W przypadku cech ilościowych zastosowano:

- średnią arytmetyczną (\bar{x}),
- odchylenie standardowe (s),
- wartość najmniejszą (min.),
- wartość największą (max.).

Wyniki cech jakościowych przedstawiono przy pomocy tablic wielodzzielczych, uwzględniając częstości występowania (n) oraz procenty (%).

Do oceny istotności różnic pomiędzy badanymi grupami zastosowano test U-Manna-Whitneya oraz test χ^2 , test χ^2 z poprawką Yatesa oraz dokładny test Fishera.

Dodatkowo oceniano prawdopodobieństwo przeżycia przy użyciu metody Kaplana – Meier'a. Wyniki przedstawiono w formie krzywych przeżycia.

W dalszej analizie dotyczącej czasu przeżycia z równoczesnym uwzględnieniem wpływu badanych cech zastosowano wieloczynnikową analizę metodą regresji w modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a. Za znamienne statystycznie uznano $p < 0,05$. Obliczeń dokonano pakietem statystycznym Statistica.

WYNIKI

Ocena stanu klinicznego

W chwili rozpoczęcia obserwacji 64 (58,2%) chorych było w II klasie czynnościowej NYHA, 41 (37,3%) w III, a 5 (4,5%) chorych zakwalifikowano do IV klasy NYHA. Badaniem fizykalnym stwierdzono przemijające objawy zastoinowej NS: podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych u 20 (18,2%) chorych, hepatomegalię u 14 (12,7%) chorych, obrzęki kończyn dolnych zlokalizowane wokół kostek u 10 chorych (9,1%), obecność III tonu serca u 38 chorych (34,5%). Czas trwania objawów NS przed rozpoczęciem obserwacji wynosił w badanej grupie od 3,2 do 94 miesięcy; średnio $37,6 \pm 21$ miesięcy. Charakterystykę badanych chorych przedstawiono w tabelach 5, 6, 7.

Dane wskazują na większe zaawansowanie niewydolności serca grupie II w porównaniu z grupą I - istotnie więcej chorych zakwalifikowano do klasy III NYHA (65,7% vs. 25,7%; $p=0,0001$), z kolei mniej do klasy II (21,9% vs. 73,1%; $p=0,0001$). Dla klasy IV NYHA z uwagi na niewielką liczebność w badanych grupach nie wykonano obliczeń statystycznych. W badaniu fizykalnym w grupie II w porównaniu z grupą I znamienne częściej występował III ton serca (75% vs. 17,9%; $p=0,0001$) oraz objawy zastoinowej NS (59,4% vs. 32,1%; $p=0,008$).

Czas trwania objawów NS przed rozpoczęciem obserwacji w grupie II wynosił $18,7 \pm 15,6$ miesięcy i był istotnie krótszy w porównaniu z grupą I - $46,1 \pm 17,3$ miesięcy ($p=0,0001$). Przyczyną NS w grupie II w porównaniu z grupą I znacznie częściej była choroba niedokrwienna serca (75% vs. 52,6% $p=0,008$), jak również u chorych z grupy II znacznie częściej rozpoznawano przebyty zawał mięśnia serca. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wieku, płci, występowania nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy.

Tabela 5. Ocena kliniczna chorych w badanych grupach

Parametr	Grupa I		Grupa II		P=
	n	%	N	%	
Płeć męska	64	82,1	23	71,9	0,233
Płeć żeńska	14	17,9	9	28,1	
Objawy zastoinowej NS	25	32,1	19	59,4	0,008
III ton	14	17,9	24	75,0	0,0001
NYHA II	57	73,1	7	21,9	0,0001
NYHA III	20	25,6	21	65,7	0,0001
NYHA IV	1	1,3	4	12,5	
Przebyty zawał	37	47,4	24	75,0	0,01
Nadciśnienie	27	34,6	15	46,9	0,272
Cukrzyca	11	14,1	6	18,8	0,582

Tabela 6. Etiologia NS w badanych grupach chorych

Etiologia	Grupa I		Grupa II		P=
	n	%	n	%	
Choroba niedokrwienna serca	41	52,6	24	75	0,008
Kardiomiopatia rozstrzeniowa	37	47,4	8	25	0,082

Tabela 7. Wiek chorych i czas trwania NS w badanych grupach chorych

Parametr		Grupa I	Grupa II	P=
Wiek	zakres	27-74	20-69	0,112
	średnia	54,3±10,1	49,8±11,4	
Czas trwania objawów NS	zakres	3,7 - 94	3,2 – 71,4	0,0001
	średnia	46,1±17,3	18,7±15,6	

Wyniki badań elektrokardiograficznych

Migotanie przedsionków występowało u 15 (13,6%) chorych, natomiast blok lewej odnogi pęczka Hisa u 39 (35,5%) chorych. U 8 chorych (7,3%) z powodu bloku przedsionkowo – komorowego II lub III stopnia ustalono wskazania do wszczepienia stałej stymulacji serca. U 2 (1,8%) chorych stosowano stymulację jednojamową, a u 6 (5,5%) chorych stymulację dwujamową. U jednego chorego z utrwalonym częstoskurczem komorowym, u którego wystąpiło zatrzymanie krążenia w mechanizmie migotania komór wszczepiono kardiowerter – defibrylator.

Obserwowano znamienne częstsze występowanie bloku lewej odnogi pęczka Hisa (46,9% vs. 30,8% $p=0,004$) oraz złośliwych arytmii komorowych (37,5% vs. 21,8% $p=0,002$) w grupie II w porównaniu z grupą I. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w częstości występowania migotania przedsionków oraz potencjalnie złośliwych arytmii komorowych pomiędzy badanymi grupami. Tabela 8.

Tabela 8. Ocena elektrokardiograficzna w badanych grupach chorych

Parametr	Grupa I		Grupa II		P=
	n	%	n	%	
LBBB	24	30,8	15	46,9	0,004
AF	12	15,4	3	9,4	0,422
Arytmie potencjalnie złośliwa	23	29,5	8	25,0	0,636
Arytmie złośliwa	17	21,8	12	37,5	0,002
sVT	16	20,5	12	37,5	
VF	1	1,3	0	0	

sVT -utrwalony częstoskurcz komorowy, VF- migotanie komór, LBBB- blok lewej odnogi pęczka Hisa, AF- migotanie przedsionków

Wyniki badań echokardiograficznych

U wszystkich chorych frakcja wyrzutowa mierzona metodą Simpsona (FW) wynosiła od 15% do 45%; średnio $26,4 \pm 6,9\%$. Niedomykalność zastawki mitralnej stwierdzono u 106 (96,4%) chorych, z czego u 26 (23,6%) stwierdzono fałę zwrotną I^o, u 45 (40,9%) fałę zwrotną II^o, u 30 (27,3%) III^o, a u 5 (4,5%) chorych fałę zwrotną IV^o.

Wartości parametrów echokardiograficznych w badanych grupach chorych są przedstawione w tabelach 9, 10.

Wymiar skurczowy lewej komory (WS_{LK}) w grupie II wynosił średnio $62 \pm 9,3$ mm i był istotnie większy w porównaniu z grupą I – $57 \pm 9,4$ ($p=0,009$). Nie obserwowano znamienności statystycznych w zakresie wymiaru rozkurczowego lewej komory (WR_{LK}). Natomiast analiza statystyczna wykazała istotne zwiększenie zarówno objętości końcowo-skurczowej (OKS_{LK}) i wskaźnika objętości końcowo-skurczowej lewej komory ($WOKS_{LK}$) jak i objętości końcowo-rozkurczowej (OKR_{LK}) oraz wskaźnika objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory ($WOKR_{LK}$) w grupie II w porównaniu z grupą I.

Frakcja wyrzutowa lewej komory (FW) w grupie I wynosiła $31 \pm 6,1\%$, a w grupie II $24,1 \pm 6,9\%$ różnice były istotne statystycznie ($p=0,0001$). Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy badanymi grupami w wymiarach przegrody międzykomorowej oraz ściany tylnej lewej komory zarówno w skurczu jak i w rozkurczu.

Wielkość lewego przedsionka (W_{LP}) w grupie II wynosiła $50,6 \pm 5,5$ mm i była istotnie większa w porównaniu z grupą I - $46,2 \pm 7,0$ mm ($p=0,0006$).

W grupie I u 25 (32,1%) chorych obserwowano fałę zwrotną I^o przez zastawkę mitralną, u 33 (42,3%) chorych II^o, u 14 (17,9%) chorych zarejestrowano fałę zwrotną III^o a jedynie u 2 (2,6%) chorych IV^o. Natomiast w grupie II u jednego chorego stwierdzono fałę zwrotną przez zastawkę mitralną I^o, u 12 (37,5%) chorych II^o, u 16 (50%) chorych III^o,

a u 3 (9,4%) chorych IV^o. W grupie II znamienne częściej w porównaniu z grupą I występowała fala zwrotna III^o przez zastawkę mitralną (p=0,001). Tabela 9

Ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP) w grupie II wynosiło 39,5±12,0 mmHg i było znamienne wyższe w porównaniu z grupą I - 30,3±10,1 mmHg (p=0,0002). Również wymiar prawej komory (W_{PK}) był istotnie większy w grupie II w porównaniu z grupą I (24,7±5,3 vs. 21,3±5,7 p=0,004).

Tabela 9. Niedomykalność zastawki mitralnej w badanych grupach chorych

Parametr	Grupa I		Grupa II		P=
	n	%	n	%	
IM IO	25	32,1	1	3,1	
IM II0	33	42,3	12	37,5	0,801
IM III0	14	17,9	16	50,0	0,001
IM IV0	2	2,6	3	9,4	

IM- niedomykalność zastawki mitralnej

Tabela 10. Wyniki badań echokardiograficznych w badanych grupach chorych

Parametr		Grupa I	Grupa II	P=
WR _{LK} (mm)	zakres	56-88	57,0-89,9	0,063
	średnia	69,6±8,2	73,5±9,8	
WS _{LK} (mm)	zakres	37-76,7	42-76	0,009
	średnia	57,0±9,4	62,0±9,3	
OKR _{LK} (ml)	zakres	103-351	210-517	0,0001
	średnia	240,9±60,4	354,4±84,5	
OKS _{LK} (ml)	zakres	71-299	144-447	0,0001
	średnia	167,6±52,8	254,3±75,5	
WOKR _{LK} (ml/m ²)	zakres	71,6-156,7	125,1-232,1	0,0001
	średnia	127,4±9,8	164,9±12,8	
WOKS _{LK} (ml/m ²)	zakres	49,3-122,7	84,7-194,3	0,0001
	średnia	91,6±12,5	122±8,6	
FW (%)	zakres	17-45	15-38	0,0001
	średnia	31,0±6,1	24,1±6,9	
WR _{PMK} (mm)	zakres	5-14	6-14	0,149
	średnia	9,2±2,1	8,7±2,2	
WS _{PMK} (mm)	zakres	5-22	7-16	0,063
	średnia	11,9±2,8	10,8±2,1	
WR _{TS} (mm)	zakres	5,9-13	6-15	0,505
	średnia	9,4±1,5	9,2±2,0	
WS _{TS} (mm)	zakres	7-17	8-17	0,109
	średnia	12,9±2,0	12,3±2,3	
W _{LP} (mm)	zakres	32-66	40-60	0,0006
	średnia	46,2±7,0	50,6±5,5	
RVSP (mmHg)	zakres	20-60	20-72	0,0002
	średnia	30,3±10,1	39,5 ±12,0	
W _{PK} (mm)	zakres	10-38	15-38	0,004
	średnia	21,3±5,7	24,7±5,3	

Wyniki wysiłkowych testów spiroergometrycznych

Parametry spoczynkowe

Badanie spirometryczne wykazało w grupie II w porównaniu z grupą I niższe wartości zarówno natężonej pojemności życiowej płuc, jak i natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie FEV₁/FVC. Tabela 11.

Spoczynkowe wartości parametrów WTS są przedstawione w tabeli 12.

W grupie II w porównaniu z grupą I obserwowano istotnie wyższe ciśnienie parcjalne tlenu PETO_{2rest} (14,8±0,97 kPa vs. 13,36±0,95 kPa, p=0,02) oraz niższe ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym PETCO_{2rest} (3,92±0,69 kPa vs. 4,27±0,59 kPa, p=0,012).

Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (SBP_{rest}) w grupie II wynosiło 116,1±15,5 mmHg i było istotnie niższe w porównaniu z grupą I – 121,4±14,6 mmHg (p=0,04). Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic w wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (DBP_{rest}).

Przeprowadzono także analizę wartości ciśnienia tętniczego krwi w obu grupach chorych po wykluczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie. Wykazano w grupie II w porównaniu z grupą I znamienne niższe wartości zarówno SBP_{rest} jak i DBP_{rest} (106,3±7,5 vs. 117,9±14,1; p=0,0004) i (70,8±8,4 vs. 77,9±6,7; p=0,002). Tabela 13.

Analiza spoczynkowej częstości akcji serca (HR_{rest}), zużycia tlenu na minutę (VO_{2rest}), ilości wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO_{2rest}) i wartości pulsu tlenowego (Puls-O_{2rest}) nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami.

Badane grupy nie różniły się znamienne pomiędzy sobą również pod względem częstości oddechów na minutę (f_{rest}), wartości wskaźnika przestrzeni martwej do objętości

oddechowej ($VD/V_{T_{rest}}$), wentylacji minutowej (VE_{rest}), objętości oddechowej ($V_{T_{rest}}$), wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla ($VE/VCO_{2_{rest}}$) oraz tlenu ($VE/VO_{2_{rest}}$).

Tabela 11. Wartości spoczynkowej spirometrii w badanych grupach chorych

Parametr		Grupa I	Grupa II	P=
FVC (L)	zakres	2,07-7,38	2,24-5,16	0,002
	średnia	4,18±0,9	3,6±0,7	
FEV ₁ (L)	zakres	1,69-5,76	1,89-4,44	0,001
	średnia	3,2±0,69	2,76±0,62	
FVC %Normy	zakres	58-120	60-110	0,006
	średnia	90,6±13,6	81,5±14,6	
FEV ₁ %Normy	zakres	54-109	52-99	0,015
	średnia	83,5±13,3	75,7±13,1	
FEV ₁ /FVC	zakres	52 - 94	53 - 93	0,383
	średnia	0,78±0,08	0,76±0,1	

Tabela 12. Spoczynkowe parametry WTS w badanych grupach chorych

Parametr		Grupa I	Grupa II	P=
VD/VT _{rest}	zakres	0,20-0,55	0,23-0,50	0,745
	średnia	0,36±0,06	0,35±0,06	
f _{rest} /min	zakres	10-33	8-43	0,702
	średnia	19,85±5,09	21,16±8,25	
VE _{rest} (L/min)	zakres	8,3-29,3	8,4-30,9	0,443
	średnia	13,9±3,67	15,5±5,8	
VT _{rest} (L)	zakres	0,428-1,143	0,421-1,043	0,896
	średnia	0,707±0,158	0,715±0,179	
PETO _{2rest} kPa	zakres	12,4-17,1	13-17,2	0,020
	średnia	13,36±0,95	14,8±0,97	
PETCO _{2rest} (kPa)	zakres	2,2-5,3	2,3-5,0	0,012
	średnia	4,27±0,59	3,92±0,69	
VE/VCO _{2rest}	zakres	24-44	20-73	0,273
	średnia	34,7±6,7	36,2 ±11,4	
VE/VO _{2rest}	zakres	28-88	28-67	0,121
	średnia	36,3±5,0	40,8±9,0	
HR _{rest} (CPS/min)	zakres	56-127	60-150	0,106
	średnia	88,8±18,1	94,9±19,2	
DBP _{rest} (mmHg)	zakres	60-90	55-90	0,093
	średnia	82,3±9,3	78,5 ±12,6	
SBP _{rest} (mmHg)	zakres	80-140	90-140	0,040
	średnia	121,4±14,6	116,1±15,5	
VO _{2rest} (L/min)	zakres	0,16-0,51	0,14-0,4	0,875
	średnia	0,3±0,08	0,29±0,07	
VCO _{2rest} (L/min)	zakres	0,14-0,48	0,13-0,48	0,608
	średnia	0,27±0,08	0,27 ±0,08	
Puls-O _{2rest} (ml/CPS)	Zakres	1,8-7,1	1,3-5,8	0,266
	Średnia	3,2±1,3	3,0±1,4	

Tabela 13. Wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego krwi w spoczynku u chorych bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie

Parametr		Grupa I - 51	Grupa II - 17	P=
SBP _{rest} (mmHg)	zakres	80-135	80-135	0,0004
	średnia	117,9±14,1	106,3±7,5	
DBP _{rest} (mmHg)	zakres	60-85	55-85	0,002
	średnia	77,9±6,7	70,8±8,4	

Parametry w progu beztlenowym AT

Wartości parametrów WTS w AT są przedstawione w tabeli 14.

Chorzy z grupy II wcześniej osiągnęli próg beztlenowy. Zużycie tlenu w progu beztlenowym (VO_{2AT}) w grupie II wynosiło $8,2\pm 3,0$ ml/kg/min, co stanowiło $24,9\pm 7,6\%$ obliczonej normy VO_{2max} , a w grupie I $10,2\pm 3,0$ ml/kg/min, co stanowiło $31,9\pm 7,3\%$ normy. Wartości VO_{2AT} i $VO_{2AT}\text{-}\%N$ są istotnie statystycznie mniejsze w grupie II w porównaniu z grupą I ($p=0,0003$, $p=0,0001$). Stwierdzono również znamienne mniejszą ilość wydychanego dwutlenku węgla (VCO_{2AT}) w grupie II $-0,53\pm 0,2$ l/min w porównaniu z grupą I $0,7\pm 0,2$ l/min ($p=0,0006$).

Objętość oddechowa (VT_{AT}) w grupie II była istotnie mniejsza w porównaniu z grupą I ($1,0\pm 0,34$ vs. $1,16\pm 0,36$; $p=0,014$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie wentylacji minutowej (VE_{AT}).

W grupie II obserwowano w porównaniu z grupą I znamienne większy wzrost wentylacji w odpowiedzi na wysiłek fizyczny. Wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_{2AT}) w grupie II wynosił $47,3\pm 11,3$ i był znamienne większy w porównaniu z grupą I $38,3\pm 7,3$ ($p=0,0001$). Ciśnienie parcjalne tlenu w powietrzu wydychanym ($PETO_{2AT}$) w grupie II było istotnie większe w porównaniu z grupą I; wynosiło odpowiednio $14,2\pm 1,1$ kPa i $13,4\pm 0,8$ kPa ($p=0,001$). Natomiast ciśnienie parcjalne

dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym ($PETCO_{2AT}$) było istotnie mniejsze w grupie II w porównaniu z grupą I ($4,3 \pm 0,7$ kPa vs. $4,9 \pm 0,6$ kPa; $p=0,0001$).

Puls tlenowy (Puls- O_{2AT}) w progu beztlenowym wynosił w grupie II - $5,7 \pm 2,0$ ml/CPS i był istotnie mniejszy w porównaniu z grupą I - $8,1 \pm 2,5$ ml/CPS ($p=0,0001$).

Tabela 14. Parametry WTS w AT w badanych grupach chorych

Parametr		Grupa I	Grupa II	P=
T_{AT} (sek)	zakres	52-432	45-524	0,004
	średnia	342 ± 123	421 ± 154	
VO_{2AT} (ml/kg/min)	zakres	4,6-16,4	4,1-15,3	0,0003
	średnia	$10,2 \pm 3,0$	$8,2 \pm 3,0$	
VO_{2AT} (%N)	zakres	13-50	12-44	0,0001
	średnia	$31,9 \pm 7,3$	$24,9 \pm 7,6$	
VCO_{2AT} (L/min)	zakres	0,25-1,5	0,2-1,08	0,0006
	średnia	$0,7 \pm 0,2$	$0,53 \pm 0,2$	
VE_{AT} L/min	zakres	13,7-45,8	8,8-41,6	0,199
	średnia	$25,9 \pm 6,8$	$23,8 \pm 7,6$	
VT_{AT} (L)	zakres	0,56-1,91	0,52-2,14	0,014
	średnia	$1,16 \pm 0,36$	$1,0 \pm 0,34$	
VE/VCO_{2AT}	zakres	28-66	34-87	0,0001
	średnia	$38,3 \pm 7,3$	$47,3 \pm 11,3$	
Puls- O_{2AT} (ml/CPS)	zakres	3,4-13,1	2,6-10,4	0,0001
	średnia	$8,1 \pm 2,5$	$5,7 \pm 2,0$	
$PETO_{2AT}$ (kPa)	zakres	11,6-15,6	11,9-16,8	0,001
	średnia	$13,4 \pm 0,8$	$14,2 \pm 1,1$	
$PETCO_{2AT}$ (kPa)	zakres	3,3-6,1	2,3-5,3	0,0001
	średnia	$4,9 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,7$	

Parametry na szczycie wysiłku

Wartości parametrów WTS na szczycie wysiłku są przedstawione w tabeli 15.

Tolerancja wysiłku u chorych z grupy II była gorsza w porównaniu z grupą I. W grupie II u 15 (46,9%) chorych wysiłek przerwano z powodu duszności, a u 17 (53,1%) chorych z powodu zmęczenia. W grupie I natomiast duszność była przyczyną przerwania wysiłku u 18 (23,1%) chorych, a zmęczenie u 60 (76,9%) chorych. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania duszności i zmęczenia. Tabela 16.

Czas trwania wysiłku w grupie II był istotnie krótszy w porównaniu z grupą I; wynosił odpowiednio $315,2 \pm 207,1$ sek. oraz $518 \pm 221,4$ sek. ($p=0,0001$).

Pomimo krótszego czasu trwania wysiłku u chorych z grupy II w porównaniu z grupą I rezerwa sercowa (RS) była znamienne mniejsza i wynosiła odpowiednio $32,2 \pm 19,5$ i $40,2 \pm 22,4$ ($p=0,048$). Ciśnienie skurczowe (SBP_{peak}) w grupie II wynosiło $139,9 \pm 28,2$ mmHg i było istotnie niższe w porównaniu z grupą I $-152,5 \pm 24,3$ mmHg ($p=0,0008$). Nie stwierdzono natomiast różnic w wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP_{peak}) oraz w zakresie częstości akcji serca na szczycie wysiłku (HR_{peak}), ($HR_{peak} \%N$).

Tabela 17 zawiera analizę ciśnienia tętniczego na szczycie wysiłku po wykluczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzono także znamienne niższe wartości SBP_{peak} w grupie II w porównaniu z grupą I ($135 \pm 22,8$ vs. 151 ± 20 ; $p=0,013$), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wartości DBP_{peak} .

W grupie II w porównaniu z grupą I była istotnie mniejsza liczba chorych, u których SBP_{peak} osiągnęło wartość powyżej 120 mmHg (44% vs. 92%; $p=0,0001$).

Tabela 18.

Zużycie tlenu na szczycie wysiłku (VO_{2peak}) w grupie II wynosiło $11,8 \pm 4,2$ ml/kg/min co stanowiło $35,6 \pm 10,7\%$ normy VO_{2max} , a w grupie I odpowiednio $15,7 \pm 4,2$ i $46,1 \pm 11,0\%$ normy VO_{2max} . Wartość VO_{2peak} w grupie II była znamienne statystycznie mniejsza zarówno w przeliczeniu na kilogram masy ciała ($p=0,0001$), jak i wyrażona jako procent obliczonej normy VO_{2max} ($p=0,0001$).

Uwzględniając klasyfikację Webera należy podkreślić, że w grupie II żaden chory nie został zakwalifikowany do klasy A, 7 (21,9%) chorych było w klasie B, 15 (46,8%) chorych w klasie C a 10 (31,3%) w klasie D. Z kolei w grupie I 11 (14,1%) chorych zakwalifikowano do klasy A, 26 (33,3%) chorych do klasy B, 36 (46,2%) do klasy C, a 5 (6,4%) chorych do klasy D. W grupie II w porównaniu z grupą I była istotnie większa liczba chorych zakwalifikowanych do klasy D ($p=0,001$). Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic w liczbie chorych zakwalifikowanych do klasy B i C pomiędzy badanymi grupami. Tabela 19.

W grupie II w porównaniu z grupą I stwierdzono znamienne mniejszą liczbę chorych, u których zużycie tlenu na szczycie wysiłku przekraczało 50% obliczonej normy VO_{2max} (13% vs. 42%; $p=0,002$) oraz 40% obliczonej normy VO_{2max} (31% vs. 72%; $p=0,0001$). Tabela 20, 21.

Puls tlenowy ($Puls-O_{2peak}$) w grupie II wynosił $6,88 \pm 2,4$ ml/CPS i był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu z grupą I - $8,97 \pm 2,9$ ml/CPS ($p=0,0001$). Również ilość wydychanego w czasie wysiłku dwutlenku węgla w grupie II była znamienne mniejsza w porównaniu z grupą I ($0,866 \pm 0,36$ l/min vs. $1,134 \pm 0,43$ l/min; $p=0,002$).

Analiza statystyczna wykazała istotnie większą wartość wskaźnika przestrzeni martwej do objętości oddechowej (VD/VT_{peak}) w grupie II w porównaniu z grupą I, który wynosił odpowiednio $0,33 \pm 0,06$ oraz $0,20 \pm 0,05$ ($p=0,002$). Obserwowano

również znamienne większą wartość wentylacyjnego równoważnika tlenu (VE/VO_{2peak}) oraz dwutlenku węgla (VE/VCO_{2peak}) w grupie II w porównaniu z grupą I ($p=0,0001$). Wartość ciśnienia parcjalego tlenu ($PETO_{2peak}$) w powietrzu wydychanym była istotnie statystycznie większa w grupie II w porównaniu z grupą I; wynosiła odpowiednio $15,1\pm 0,9$ w grupie II i $14,0\pm 0,9$ w grupie I ($p=0,0001$). Natomiast ciśnienie parcjale dwutlenku węgla ($PETCO_{2peak}$) w powietrzu wydychanym było znamienne niższe w grupie II w porównaniu z grupą I ($3,9\pm 0,7$ vs. $4,8\pm 0,7$; $p=0,0001$).

Pomimo istotnie krótszego czasu trwania wysiłku u chorych z grupy II, nie stwierdzono znamienych różnic w wielkości rezerwy oddechowej (RO), częstości oddechów na minutę (f_{peak}), wentylacji minutowej (VE_{peak}), objętości oddechowej (VT_{peak}) oraz równoważnika oddechowego (RQ) pomiędzy grupami.

Tabela 15. Parametry WTS na szczycie wysiłku w badanych grupach chorych

Parametr		Grupa I	Grupa II	P=
T (sek)	zakres	101-869	49-780	0,0001
	średnia	518±221,4	315,2±207,1	
HR _{peak} (CPS/min)	zakres	82-191	82-174	0,213
	średnia	130,9±26,3	136,2±19,7	
HR _{peak} (%N)	zakres	47-102	47-104	0,152
	średnia	77,7±13,2	81,3±11,7	
RS	zakres	0-96	0-95	0,048
	średnia	40,2±22,4	32,2±19,5	
DBP _{peak} (mmHg)	zakres	60-120	65-120	0,562
	średnia	89,7±12,6	92,2±14,4	
SBP _{peak} (mmHg)	zakres	100-210	100-200	0,0008
	średnia	152,5±24,3	139,9±28,2	
VO _{2peak} (ml/kg/min)	zakres	7,2-26,5	3,7-19,5	0,0001
	średnia	15,7±4,2	11,8±4,2	
VO _{2peak} (%N)	zakres	24-78	12-53	0,0001
	średnia	46,1±11,0	35,6±10,7	
VCO _{2peak} (L/min)	zakres	0,428-2,314	0,279-1,643	0,002
	średnia	1,134±0,43	0,866±0,36	
Puls-O _{2peak} (ml/CPS)	zakres	3,6-15,1	2,4-12	0,0001
	średnia	8,97±2,9	6,88±2,4	
VD/VT _{peak}	zakres	0,1-0,35	0,13-0,36	0,002
	średnia	0,20±0,05	0,33±0,06	
VE/VCO _{2peak}	zakres	23-46	28-67	0,0001
	średnia	30,3±5,0	40,8±9,0	
VE/VO _{2peak}	zakres	14-44	20-73	0,0001
	średnia	24,7±6,7	36,2±11,4	
PETO _{2peak} (kPa)	zakres	12,1-16,4	12,5-17	0,0001
	średnia	14,0±0,9	15,1±0,9	
PETCO _{2peak} (kPa)	zakres	3,1-6,5	2,6-5,3	0,0001
	średnia	4,8±0,7	3,9±0,7	
RQ _{peak}	zakres	0,97-1,2	0,98-1,4	0,421
	średnia	1,15±0,1	1,17±0,3	
f _{peak}	zakres	13-61	10-45	0,247
	średnia	27,1±6,8	28,2±8,1	
VE _{peak} (L/min)	zakres	23,2-78,8	21,6-64,3	0,339
	średnia	41,4±13,6	41,6±11,8	
VT _{peak} (L)	zakres	0,708-2,455	0,525-2,037	0,159
	średnia	1,5±0,43	1,36±0,36	
RO (%)	zakres	12-82	18-83	0,140
	średnia	58,1±13,8	53,5±14,9	

Tabela 16. Powód przerwania WTS w badanych grupach chorych

Parametr	Grupa I		Grupa II		P=
	n	%	N	%	
Duszność	18	23,1	15	46,9	0,134
Zmęczenie	60	76,9	17	53,1	

Tabela 17. Wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego na szczycie wysiłku u chorych bez nadciśnienia tętniczego

Parametr		Grupa I -51	Grupa II -17	P=
SBP _{peak} mmHg	zakres	100-180	110-160	0,013
	średnia	151±20	135±22,8	
DBP _{peak} mmHg	zakres	60-120	65-120	0,936
	średnia	88,7±13,1	90,3±16,4	

Tabela 18. Ciśnienie skurczowe na szczycie wysiłku powyżej 120 mmHg w badanych grupach chorych

SBP _{peak} >120 mmHg	Grupa I		Grupa II		P=
	n	%	n	%	
Tak	72	92	14	44	0,0001
Nie	6	8	18	56	

Tabela 19. Klasyfikacja Webera w badanych grupach chorych

Klasa	Grupa I		Grupa II		P=
	n	%	n	%	
A	11	14,1	0	0	
B	26	33,3	7	21,9	0,081
C	36	46,2	15	46,8	0,945
D	5	6,4	10	31,3	0,001

Tabela 20. Zużycie tlenu na szczycie wysiłku powyżej 50% obliczonej normy VO_{2max} w badanych grupach chorych

$VO_{2peak} > 50\%N$	Grupa I		Grupa II		P=
	n	%	n	%	
Tak	33	42	4	13	0,002
Nie	45	58	28	87	

Tabela 21. Zużycie tlenu na szczycie wysiłku powyżej 40% obliczonej normy VO_{2max} w badanych grupach chorych

$VO_{2peak} > 40\%N$	Grupa I		Grupa II		P=
	n	%	n	%	
Tak	56	72	10	31	0,0001
Nie	22	28	22	69	

Analiza porównawcza wyników badań u chorych zmarłych - podgrupa IIa i poddanych transplantacji serca – podgrupa IIb

Analiza statystyczna nie wykazała znamiennych różnic w zakresie parametrów badań klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych i wysiłkowych testów spiroergometrycznych pomiędzy grupą chorych, którzy zmarli w czasie trwania obserwacji a chorymi, u których zaistniała konieczność wykonania przeszczepu serca.

W tabelach 22, 23, 24 przedstawiono wyniki badań echokardiograficznych oraz wysiłkowych testów spiroergometrycznych w grupie chorych zmarłych i poddanych transplantacji serca.

Tabela 22. Parametry badań echokardiograficznych w podgrupie chorych zmarłych – IIa i poddanych transplantacji serca – podgrupa IIb

Parametr		Podgrupa II a	Podgrupa II b	P=
WR _{LK} (mm)	zakres	57-89,9	58-86	0,167
	średnia	75,4±8,6	70,5±8,6	
WS _{LK} (mm)	zakres	42-76	47-75	0,275
	średnia	63,2±9,9	60,0±8,1	
OKR _{LK} (ml)	zakres	210-517	210-517	0,709
	średnia	348,0±72,5	374,3±103,9	
OKS _{LK} (ml)	zakres	144-383	187-447	0,165
	średnia	239,3±60,5	286,6±93,7	
WOKR _{LK} (ml/m ²)	zakres	126,8-232,1	125,1-227,8	0,542
	średnia	162,7±6,9	165,9±7,6	
WOKS _{LK} (ml/m ²)	zakres	84,7-158,2	88,7-194,3	0,478
	średnia	118,9±5,3	121,3±4,8	
FW (%)	zakres	15-35	16-38	0,459
	średnia	23,2±5,8	25,7±8,4	
W _{LP} (mm)	zakres	43-60	40-58	0,191
	średnia	51,7±4,7	48,8±8,4	
RVSP (mmHg)	zakres	20-72	24-50	0,624
	średnia	40,7±13,8	37,5 ±8,4	
W _{PK} (mm)	zakres	16-38	15-37	0,907
	średnia	23,5±5,1	23,5±4,6	

Tabela 23. Parametry spoczynkowe i w progu beztlenowym w podgrupie chorych zmarłych i poddanych transplantacji serca

Parametr		Podgrupa II a	Podgrupa II b	P=
FVC	zakres	2,73-5,16	2,24-4,74	0,919
(L)	średnia	3,6±0,6	3,6±0,8	
FEV ₁	zakres	1,89-4,44	1,91-4,1	0,684
(L)	średnia	2,7±0,7	2,8±0,6	
FVC	zakres	60-110	67-102	0,546
%Normy	średnia	80,1±13,4	82,5±12,4	
FEV ₁	zakres	52-99	62-98	0,432
%Normy	średnia	73 ±12,4	74,3±14,2	
PET _{O₂} _{rest}	zakres	13,6-16,7	13-17,2	0,585
kPa	średnia	14,9±0,9	14,8±1,2	
PET _{CO₂} _{rest}	zakres	2,3-4,9	2,3-5,0	0,938
(kPa)	średnia	3,9±0,6	3,9±0,8	
VO _{2AT}	zakres	4,1-12,4	4,4-15,3	0,577
(ml/kg/min)	średnia	7,9±2,7	8,7±3,6	
VO _{2AT}	zakres	12-44	13-39	0,967
(%N)	średnia	25,1±8,7	24,5±8,2	
VT _{AT}	zakres	0,6-1,5	0,52-2,14	0,967
(L)	średnia	1,0±0,3	1,05±0,4	
VE/VCO _{2AT}	zakres	35-87	34-63	0,756
	średnia	48,5±12,9	45,0±7,7	
Puls-O _{2AT}	zakres	2,6-10,4	3,0-8,5	0,606
(ml/CPS)	średnia	5,6±2,2	5,9±1,8	
PET _{O₂} _{2AT}	zakres	13,3-16,8	11,9-16,1	0,788
kPa	średnia	14,3±0,9	14,1±1,3	
PET _{CO₂} _{2AT}	zakres	2,3-5,3	3,0-5,3	0,679
kPa	średnia	4,2±0,7	4,4±0,7	

Tabela 24. Parametry WTS na szczycie wysiłku w podgrupie chorych zmarłych i poddanych transplantacji serca

Parametr		Podgrupa II a	Podgrupa II b	P=
T (sek)	zakres	49-780	100-739	0,508
	średnia	305,7±214	331,8±203,2	
VD/VT _{peak}	zakres	0,13-0,35	0,13-0,36	0,769
	średnia	0,22±0,06	0,22±0,08	
PETO _{2peak} (kPa)	zakres	13,9-17	12,5-16,5	0,984
	średnia	15,2±0,8	15,0±0,8	
PETCO _{2peak} (kPa)	zakres	2,6-5,3	2,8-5,0	0,984
	średnia	3,9±0,7	4,0±0,8	
VO _{2peak} (ml/kg/min)	zakres	6,7-19,0	3,7-19,5	0,726
	średnia	11,6±4,0	12±4,8	
VO _{2peak} (%N)	zakres	22-53	12-49	0,654
	średnia	38,6±14,2	34±10,4	
VCO _{2peak} (L/min)	zakres	0,411-1,643	0,279-1,322	0,876
	średnia	0,89±0,4	0,828±0,26	
Puls-O _{2peak} (ml/CPS)	zakres	3,5-12	2,4-9,9	0,471
	średnia	6,8±2,5	7,1±2,4	
HR _{peak} (CPS/min)	zakres	118-174	82-170	0,078
	średnia	142,4±16,4	135,9±21,1	
HR _{peak} (%N)	zakres	70-104	47-87	0,082
	średnia	86,6±8,3	79,7±11,7	
RS	zakres	0-90	9-95	0,112
	średnia	24,8±13,6	31,3±22,4	
DBP _{peak} (mmHg)	zakres	70-115	65-120	0,381
	średnia	93,5±12,7	90±17,2	
SBP _{peak} (mmHg)	zakres	100-200	110-150	0,087
	średnia	138,3±29,6	132,5±14,4	
VE/VCO _{2peak}	zakres	32-67	28-63	0,682
	średnia	40,5±8,9	41,5±9,5	
VE/VO _{2peak}	zakres	20-60	20-73	0,969
	średnia	35,7±9,3	36,9±14,6	
RQ _{peak}	zakres	0,98-1,4	0,98-1,4	0,726
	średnia	1,17±0,1	1,16±0,2	

Ocena wpływu badanych parametrów na przeżycie chorych z NS

Przedstawione parametry badań klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych i wysiłkowych testów spiroergometrycznych zostały poddane analizie wieloczynnikowej w modelu regresji Cox'a. Spośród wszystkich analizowanych parametrów niezależnymi czynnikami rokowniczymi okazały się:

- wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla na szczycie wysiłku - VE/VCO_{2peak} ($p=0,009$),
- zużycie tlenu na szczycie wysiłku wyrażone jako procent normy $VO_{2max} - VO_{2peak}\%N$ ($p=0,035$),
- choroba niedokrwienna jako przyczyna NS ($p=0,036$),
- objętość końcowo- skurczowa lewej komory - OKS_{LK} ($p=0,045$),
- blok lewej odnogi pęczka Hisa ($p=0,046$)

Analiza przeżycia badanej grupy chorych

W czasie trwania obserwacji zmarło 20 chorych. Nagłe zgony wystąpiły u 14 (70%) chorych a zgony w mechanizmie krańcowej niewydolności serca jako pompy u 6 (30%) chorych.

W badanej grupie 110 chorych przeżycie 1 i 2-letnie bez przeszczepu serca wynosiło odpowiednio 87% i 79%. Prawdopodobieństwo przeżycia bez konieczności wykonania przeszczepu serca ocenione według krzywej Kaplana – Maiera przedstawia rycina 4.

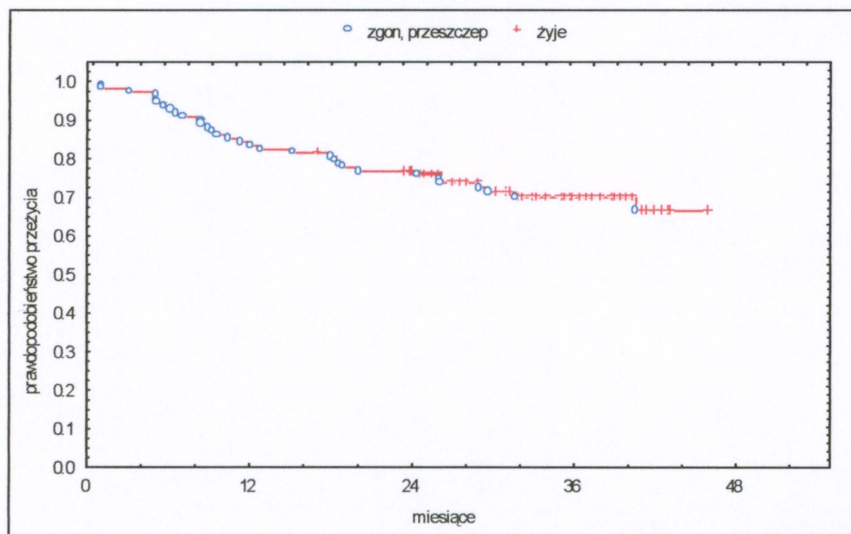
Oceniano również prawdopodobieństwo przeżycia w poszczególnych klasach według klasyfikacji Webera. Rycina 5.

Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z klasy A było istotnie statystycznie większe w porównaniu z klasą B ($p=0,03$) i C ($p=0,04$) oraz D ($p=0,0009$). Podobnie przeżycie chorych z klasy B było znamienne dłuższe w porównaniu z klasą D ($p=0,008$). Analiza statystyczna nie wykazała znamienych różnic w przeżyciu chorych w klasach B i C według Webera ($p=0,428$).

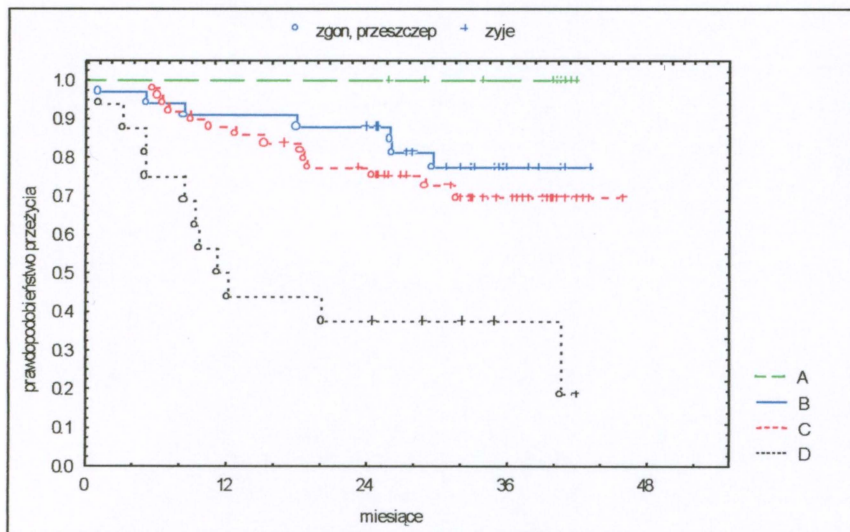
W grupie chorych, u których zużycie tlenu na szczycie wysiłku wynosiło $> 50\%$ obliczonej normy VO_{2max} roczne i dwuletnie przeżycie było istotnie większe w porównaniu z chorymi, u których VO_{2peak} było $\leq 50\%$ obliczonej normy VO_{2max} (97% i 90% vs. 78% i 68%; $p=0,04$). Rycina 6.

Analiza statystyczna wykazała większą wartość rokowniczą zużycia tlenu na szczycie wysiłku stanowiącego 40% obliczonej normy VO_{2max} . Roczne i dwuletnie przeżycie chorych, u których stwierdzono $VO_{2peak} > 40\%$ obliczonej normy VO_{2max} wynosiło 94% i 90% i było znamienne większe od chorych, u których VO_{2peak} było $\leq 40\%$ normy VO_{2max} – 68% i 54% ($p=0,0006$). Rycina 7.

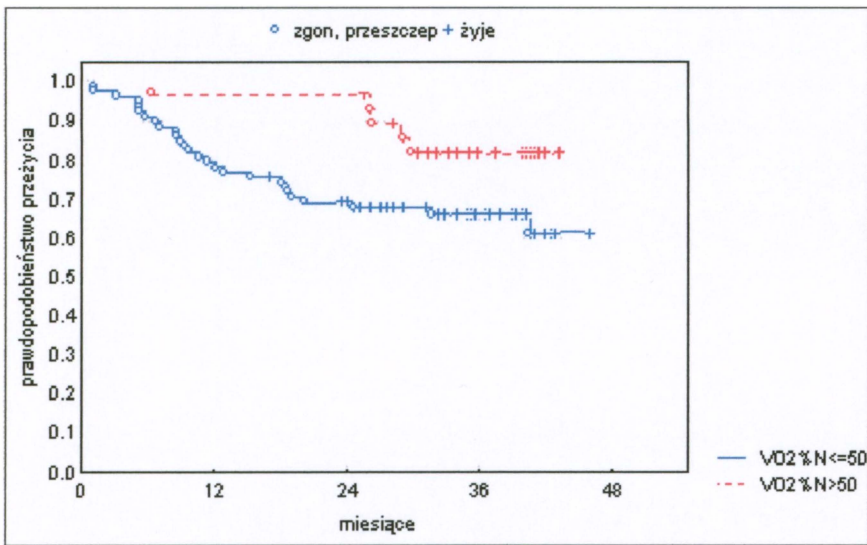
U chorych z podwyższonym na szczycie wysiłku powyżej 34 wentylacyjnym równoważnikiem dwutlenku węgla rokowanie było bardziej niekorzystne w porównaniu z chorymi, u których parametr ten osiągnął wartość poniżej 34. Roczne i dwuletnie przeżycie wynosiło odpowiednio 60% i 44% vs. 97% i 93% ($p=0,0001$). Rycina 8.



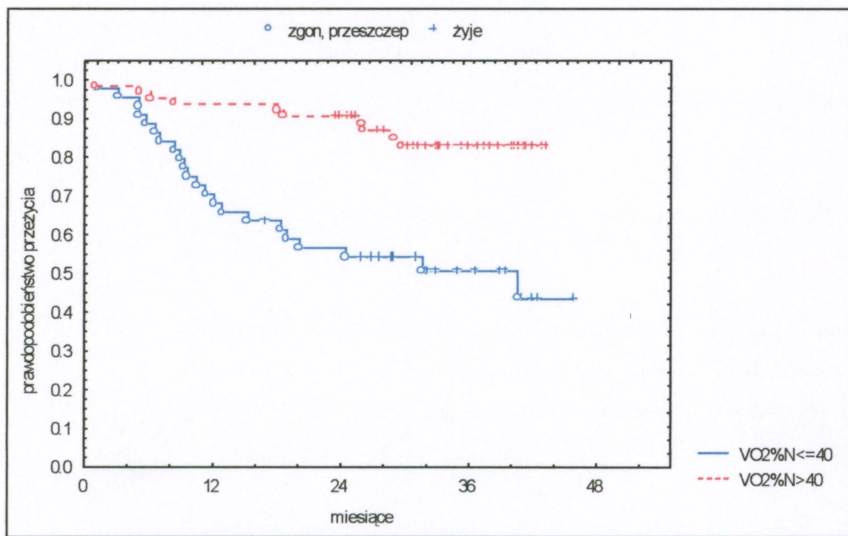
Rycina 4. Analiza prawdopodobieństwa przeżycia całej grupy chorych bez konieczności wykonania przeszczepu serca



Rycina 5. Analiza prawdopodobieństwa przeżycia w zależności od klasyfikacji Webera

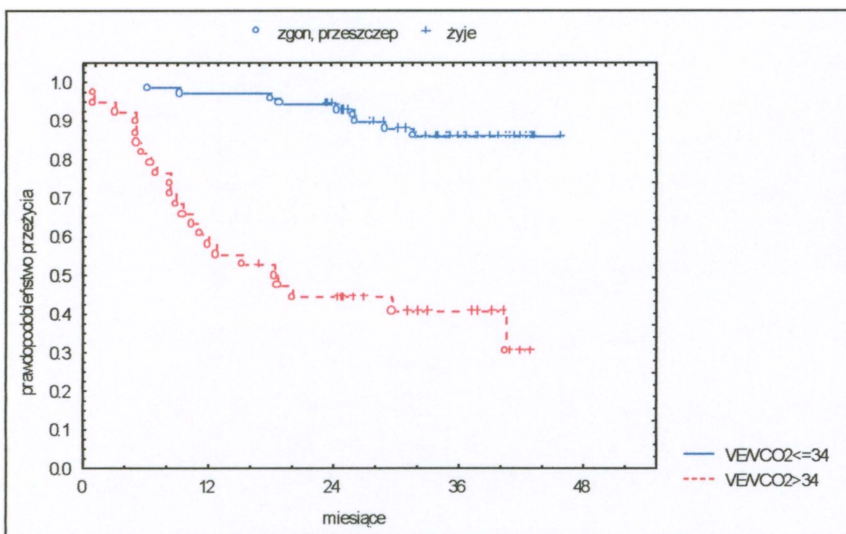


Rycina 6. Analiza przeżycia w grupie chorych z $VO_{2\text{peak}} > 50\%$ obliczonej normy $VO_{2\text{max}}$ oraz z $VO_{2\text{peak}} \leq 50\%$ obliczonej normy $VO_{2\text{max}}$



Rycina 7. Analiza przeżycia w grupie chorych z $VO_{2\text{peak}} > 40\%$ obliczonej normy $VO_{2\text{max}}$ oraz z $VO_{2\text{peak}} \leq 40\%$ obliczonej normy $VO_{2\text{max}}$





Rycina 8. Analiza przeżycia w grupie chorych z $VE/VCO_{2peak} \leq 34$ oraz
 z $VE/VCO_{2peak} > 34$.

OMÓWIENIE

Dostępność nowoczesnych form terapii NS w tym transplantacji serca, stawia przed nami zadanie identyfikacji chorych o wysokim ryzyku wczesnego zgonu. Pomimo licznych badań do chwili obecnej nie dysponujemy uniwersalnym wskaźnikiem prognostycznym u chorych z NS. Różnorodność czynników etiologicznych i złożoność mechanizmów patogenetycznych mogą wpływać na obraz kliniczny, przebieg choroby i rokowanie. Dlatego dla oceny tej grupy chorych konieczna jest znajomość patofizjologii NS i wnikliwa interpretacja wyników badań klinicznych oraz dodatkowych, z których istotną rolę odgrywają WTS.

W przedstawionej pracy przeprowadzono ocenę wartości WTS w określeniu stopnia zaawansowania NS oraz dokonano analizy parametrów badań klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych i WTS w celu wyodrębnienia wskaźników o największej wartości rokowniczej.

Podobnie jak inni autorzy [4, 49, 76] w przedstawionej pracy jako niepomysłny wynik obserwacji traktowano zarówno zgon chorego, jak i konieczność wykonania transplantacji serca. Podział ten jest uzasadniony faktem wysokiej śmiertelności wśród chorych z krańcowo ciężką NS, oczekujących na przeszczep serca. Należy zaznaczyć, że przeprowadzona analiza porównawcza nie wykazała istotnych różnic w wielkości parametrów oceniających stopień zaawansowania NS pomiędzy grupą chorych zmarłych i poddanych transplantacji serca.

W czasie trwania obserwacji zmarło 20 chorych. Nagłe zgony wystąpiły u 14 (70%) chorych a zgony w mechanizmie krańcowej niewydolności serca jako pompy u 6 (30%) chorych. Podobnie opublikowane w ostatnich latach badania wskazują, że chorzy z NS pomimo postępów w terapii giną przede wszystkim śmiercią nagłą [19, 80].

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi w badanej grupie chorych najczęstszą przyczyną NS była choroba niedokrwienna serca, która stanowiła 59,1% przyczyn NS [42, 73, 124]. Choroba niedokrwienna, jak również przebyty zawał mięśnia serca związane były z większą śmiertelnością, co potwierdzają doniesienia Alla i wsp. [4], Costanzo i wsp. [31], Cowburn i wsp. [32]. Przedstawione wyniki nie wykazały różnic w zakresie wieku pomiędzy grupą chorych żyjących a grupą zmarłych oraz, u których zaistniała konieczność wykonania transplantacji serca. Średnia wieku obserwowanych chorych wynosiła 52,1 lata. Podobnie w badaniu V-HeFT, z którego wykluczono chorych powyżej 75 roku życia, wiek nie wykazał wartości prognostycznej u chorych z NS [57]. W piśmiennictwie jednak liczne badania wskazują na wzrost śmiertelności u chorych w wieku podeszłym, powyżej 65 roku życia [10, 17, 63, 73, 111].

Czas trwania objawów NS przed rozpoczęciem obserwacji był istotnie krótszy w grupie II w porównaniu z grupą I. Dane z piśmiennictwa wskazują jednak, że krótszy czas trwania objawów NS jest związany z pomyślniejszym rokowaniem [68, 118]. Należy podkreślić, że w przedstawionym materiale główną przyczyną NS w grupie chorych, którzy zmarli oraz u których wykonano przeszczep serca była choroba niedokrwienna serca jak również częściej rozpoznano przebyty zawał mięśnia serca. Czynniki te mogą wpływać na progresję NS i są związane z większą śmiertelnością.

Wyniki własnych badań nie ujawniły wartości rokowniczej płci w odniesieniu do przeżycia chorych z NS. W piśmiennictwie brak jest jednoznacznych danych dotyczących tego zagadnienia. W badaniu Framingham obserwowano korzystniejsze rokowanie u kobiet w porównaniu z mężczyznami [104]. Również badanie FIRST Study udowodniło, że płeć żeńska jest czynnikiem rokującym dłuższe przeżycie [2]. Natomiast badanie Bourassa i wsp. [15] wykazało, że w porównaniu z mężczyznami kobiety miały gorsze rokowanie. Ponadto w analizie wieloczynnikowej płeć żeńska była niezależnym

czynnikiem złego rokowania. Badania przeprowadzone były w starszej grupie chorych, u których główną przyczyną NS była choroba niedokrwienna serca. Według Adams i wsp. [1] przeżycie w grupie chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową jest istotnie dłuższe wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami. Autorzy nie stwierdzili natomiast różnicy w rokowaniu w przypadkach NS w przebiegu choroby niedokrwiennej serca.

Przedstawiona w pracy analiza porównawcza wykazała, że badane grupy chorych różniły się pomiędzy sobą w zakresie klasy czynnościowej NYHA. Chorzy z NS, którzy zmarli w czasie trwania obserwacji oraz, u których zaistniała konieczność transplantacji serca charakteryzowali się większym nasileniem objawów NS, aż 65,7 % w tej grupie chorych zakwalifikowano do III klasy NYHA, a 12,5% do klasy IV. W piśmiennictwie liczne doniesienia wskazują na wartość rokowniczą klasyfikacji NYHA u chorych z NS [13, 18, 29, 78, 125]. W przeprowadzanej analizie wieloczynnikowej zgodnie z wcześniejszymi badaniami nie wykazano jednakże wartości tego parametru jako niezależnego czynnika prognostycznego [5, 31, 48]. Podobnie jak inni autorzy stwierdzono w grupie chorych, którzy zmarli lub zostali poddani transplantacji serca częstsze występowanie objawów zastoinowej NS oraz III tonu serca [13, 49, 125]. Lucas i wsp. [74] obserwowali istotnie dłuższe przeżycie u chorych w IV klasie NYHA, u których nie stwierdzono badaniem fizykalnym objawów zastoinowej NS. Występowanie III tonu serca jest związane z podwyższonym ciśnieniem napełniania lewej komory i/lub podwyższoną objętością późnorozkurczową i świadczy o znacznym upośledzeniu funkcji lewej komory [125].

U chorych z NS, niezależnie od etiologii często występują zaburzenia rytmu i przewodzenia. Według danych z piśmiennictwa złośliwe arytmie komorowe nie reagujące na leczenie są wskazaniem do przeszczepu serca [97]. W przedstawionej grupie u 8 chorych na podstawie wykonanych badań ustalono wskazania do zastosowania stałej

stymulacji serca. U jednego chorego, z utrwalonym częstoskurczem komorowym, u którego wystąpiło zatrzymanie krążenia w mechanizmie migotania komór, w trakcie trwania obserwacji został wszczepiony kardiowerter-defibrylator. Występowanie złośliwych arytmii komorowych było znamienne częściej obserwowane w II grupie chorych, w porównaniu z chorymi z grupy I. Przedstawione wyniki są zgodne z badaniami Bogdan i wsp. [13], Cohn i wsp. [30], Nessler i wsp. [88].

U chorych z grupy II istotnie częściej obserwowano również zaburzenia przewodzenia śródkomorowego w postaci bloku lewej odnogi pęczka Hisa. Według niektórych autorów jest to pośredni dowód znacznego uszkodzenia lewej komory serca u chorych z NS [32, 49]. W wieloczynnikowej analizie regresji podobnie jak w badaniu Grzybowskiego i wsp. [49] parametr ten został wyodrębniony jako niezależny czynnik złego rokowania u chorych z NS. Nie potwierdzono natomiast opisywanej w innych doniesieniach wartości rokowniczej migotania przedsionków [38]. Jednakże w analizowanej grupie chorych z NS migotanie przedsionków występowało jedynie u 13,6% chorych.

Badanie echokardiograficzne stanowi w chwili obecnej podstawę diagnostyki NS. Umożliwia ocenę przyczyn NS, wielkości jam serca, funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego oraz czynności zastawek serca. Podstawowym parametrem charakteryzującym stopień upośledzenia kurczliwości mięśnia lewej komory jest frakcja wyrzutowa lewej komory. W wielu wcześniejszych badaniach potwierdzono wartość rokowniczą tego parametru w NS [18, 29, 30, 32, 75, 92, 136]. W analizowanej grupie chorych frakcja wyrzutowa była istotnie niższa u chorych, którzy zmarli lub poddani zostali transplantacji serca w porównaniu z chorymi żyjącymi bez przeszczepu serca. Podobnie jak w innych badaniach w przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej w modelu regresji Cox'a nie wykazano znaczenia FW jako niezależnego czynnika rokowniczego u chorych z NS [77, 91, 119, 127].

W warunkach patologicznych, pod wpływem obciążenia objętościowego w wyniku remodelingu zwiększa się wymiar lewej komory. Początkowo zgodnie z prawem Franka-Starlinga dochodzi do zwiększenia objętości wyrzutowej, jednak pod wpływem przewlekłego obciążenia mechanizmy kompensacyjne ulegają wyczerpaniu. W piśmiennictwie liczne doniesienia wskazują na wartość rokowniczą zarówno wymiaru oraz objętości lewej komory w rozkurczu [32, 71, 88, 108] jak i w skurczu [34, 88, 136]. W analizowanej grupie chorych o złym rokowaniu stwierdzono większe wartości WS_{LK} , OKR_{LK} , OKS_{LK} , $WOKR_{LK}$, $WOKS_{LK}$. Badane grupy nie różniły się pomiędzy sobą w zakresie WR_{LK} .

Badania echokardiograficzne wykazały większy W_{PK} oraz wyższe ciśnienie skurczowe w prawej komorze oceniane na podstawie fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną u chorych w grupie II w porównaniu z grupą I. Badania Di Salvo i wsp. [36], Hung i wsp. [58], Juilliére i wsp. [62], podkreślają znaczenie funkcji prawej komory w ocenie rokowania u chorych z NS. Zwiększenie W_{PK} jest w znacznym stopniu wynikiem upośledzenia skurczowej i/lub rozkurczowej funkcji lewej komory [17]. W pracach doświadczalnych wykazano, że znacznemu uszkodzeniu lewej komory towarzyszą objawy hipertrofii miocytów prawej komory oraz jej zwłóknienie. Za główną przyczynę tych zmian uważa się wzrost aktywności neurohumoralnej [47].

W wyniku zmian geometrii lewej komory dochodzi do poszerzenia pierścienia zastawki mitralnej, nieprawidłowej funkcji nici ścięgniętych i mięśni brodawkowatych, co jest przyczyną występowania fali zwrotnej przez zastawkę mitralną. W grupie II stwierdzono większy zasięg fali zwrotnej przez zastawkę mitralną do znacznie bardziej powiększonego lewego przedsionka, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami Blondheim i wsp. [11].

Wyniki własnych badań potwierdzają istotne znaczenie parametrów echokardiograficznych w ocenie stopnia zaawansowania NS oraz rokowaniu. Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa w modelu regresji Cox'a wykazała największe znaczenie prognostyczne objętości końcowo-skurczowej lewej komory.

Liczne doniesienia piśmiennictwa wskazują na brak pełnej korelacji pomiędzy stopniem upośledzenie spoczynkowych parametrów funkcji lewej komory a nasileniem objawów NS [8, 43, 51, 53, 103, 122]. W ocenie klinicznej chorych z NS istotne znaczenie ma określenie wydolności fizycznej w oparciu o parametry wysiłkowych testów spiroergometrycznych.

Przedstawione spoczynkowe parametry WTS podobnie jak w badaniach de Vries i wsp. [127] wykazały w grupie chorych o gorszym rokowaniu niższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, co może świadczyć o znacznym zaawansowaniu NS oraz o niewydolności mechanizmów kompensacyjnych.

W piśmiennictwie wielu autorów wskazuje na fakt, że chorzy z niskimi wartościami SBP i DBP często źle tolerują leczenie zwłaszcza inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz β -blokerami, których stosowanie przyczyniło się w znacznym stopniu do zmniejszenia śmiertelności u chorych z NS [22, 32, 80].

Wyniki własnych badań spirometrycznych wskazują na większe upośledzenie wydolności płuc w grupie chorych, którzy zmarli oraz u których zaistniała konieczność przeszczepu serca w porównaniu z chorymi żyjącymi bez przeszczepu serca, co jest zgodne z badaniami Agostoni i wsp. [3], Wassermana i wsp. [130]. Zaburzenia wentylacji u chorych z NS mogą wynikać ze zmniejszonej podatności płuc, powiększenia rozmiarów serca oraz włóknienia płuc, będącego skutkiem przewlekłego zastoj w krążeniu płucnym [3, 40, 128, 130].

W grupie chorych zmarłych oraz, u których wykonano przeszczep serca spoczynkowe parametry WTS wykazały niższe ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla oraz wyższe ciśnienie parcjalne tlenu w końcowej próbce powietrza wydychanego, co potwierdzają spostrzeżenia Matsumoto i wsp. [79] oraz Tanabe i wsp. [123]. Według autorów u chorych z zaawansowaną NS zmniejszenie $PETCO_{2rest}$ oraz zwiększenie $PETO_{2rest}$ jest związane z upośledzeniem wymiany gazowej w pęcherzykach płucnych i nasila się pod wpływem obciążenia wysiłkiem.

Przedstawiona analiza statystyczna nie wykazała różnic pomiędzy grupami w zakresie spoczynkowego zużycia tlenu na minutę, ilości wydychanego dwutlenku węgla na minutę, pulsu tlenowego, wskaźnika przestrzeni martwej do objętości oddechowej, częstości oddechów na minutę, wentylacji minutowej, objętości oddechowej, wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla i tlenu.

Oznaczanie progu beztlenowego ma szczególne znaczenie w określeniu tolerancji wysiłku fizycznego, gdyż jest to parametr niezależny od subiektywnej oceny chorego i lekarza. Według Wassermana [129] przyczyną występowania progu beztlenowego jest nieadekwatne dostarczanie tlenu, które stymuluje beztlenowy metabolizm w mięśniach i w konsekwencji produkcję kwasu mlekowego. Reakcją obronną organizmu przed zakwaszeniem jest między innymi zobojętnianie nadmiaru jonów wodorowych przez wodorowęglanowy układ buforowy, w wyniku czego powstaje dodatkowa ilość dwutlenku węgla. Nadmiar CO_2 powoduje pobudzenie ośrodka oddechowego i wzrost wentylacji minutowej.

Badania Metra i wsp. [82], Webera i wsp. [131] wykazały związek pomiędzy występowaniem progu beztlenowego, a stopniem zaawansowania NS. U chorych z NS zmniejszenie perfuzji tkanek obwodowych oraz zmiany w mięśniach szkieletowych tłumaczyć mogą wcześniejsze uruchomienie przemian beztlenowych.

Przedstawione wyniki badań wskazują, że chorzy z grupy II wcześniej osiągnęli próg beztlenowy. Obserwowano w AT niższe zużycie tlenu na minutę, mniejszą ilość wydychanego dwutlenku węgla na minutę, mniejszą wartość pulsu tlenowego oraz mniejszą objętość oddechową. W grupie II podobnie jak w spoczynku stwierdzono niższe wartości $PETCO_{2AT}$ oraz wyższe wartości $PETO_{2AT}$. Pomimo niższego poziomu wysiłku, przy którym w tej grupie chorych został osiągnięty próg beztlenowy nie stwierdzono istotnych różnic w wentylacji minutowej oraz częstości oddechów na minutę pomiędzy badanymi grupami. Natomiast wartość wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla była większa u chorych, którzy zmarli oraz poddani zostali transplantacji serca. Wskazuje to na fakt, że u chorych z zaawansowaną NS pod wpływem wysiłku fizycznego dochodzi do nadmiernej wentylacji minutowej jednakże wydalanie dwutlenku węgla oraz pochłanianie tlenu w płucach jest obniżone. Według Chua i wsp. [21], Clark i wsp. [24] oraz Metra i wsp. [81] podwyższone wartości wskaźnika VE/VCO_2 świadczą o wzmożonym wysiłku oddechowym i korelują z stopniem zaawansowania NS.

Chorzy z NS skarżą się przede wszystkim na złą tolerancję wysiłku fizycznego odczuwaną jako duszność i/lub zmęczenie. Początkowo objawy te pojawiają się tylko przy dużym wysiłku, następnie podczas codziennych czynności życiowych, a w końcu występują również w spoczynku.

U wszystkich obserwowanych przeze mnie chorych WTS kończono z powodu nasilonej duszności i zmęczenia. Analiza parametrów WTS na szczycie wysiłku wykazała u chorych z grupy II znacznie krótszy czas trwania wysiłku fizycznego. Nie obserwowano natomiast różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania duszności i zmęczenia. Również Clark i wsp. [25] nie stwierdzili istotnych różnic w parametrach oceniających stopień zaawansowania NS pomiędzy chorymi, którzy przerwali próbę wysiłkową z powodu narastającego zmęczenia a grupą chorych, którzy przerwali wysiłek z powodu

duszności. Badania ostatnich lat wskazują na możliwość występowania jednego, wspólnego patomechanizmu tych objawów. Według „hipotezy mięśniowej” istotnym ogniwem łączącym zmiany w mięśniach szkieletowych z objawami NS są ergoreceptory mięśniowe. Ich pobudzenie, prawdopodobnie przez metabolity powstałe w czasie wysiłku prowadzi do odruchowej odpowiedzi w układzie krążenia i oddychania. Dochodzi do nadmiernego pobudzenia układu współczulnego i wentylacji, co manifestuje się uczuciem duszności i zmęczeniem.

W przedstawionych wynikach badań w grupie II stwierdzono mniejszą rezerwę sercową oraz niższe SBP_{peak} nie obserwowano natomiast istotnych różnic w HR_{peak} pomiędzy badanymi grupami, co może wskazywać na większe zaawansowanie NS w tej grupie chorych. Pod wpływem obciążenia wysiłkiem dochodzi do spadku objętości wyrzutowej serca, a pojemność minutowa utrzymywana jest przez przyśpieszenie częstości akcji serca [17]. Spośród chorych z grupy II w czasie wysiłku u 5 chorych stwierdzono spadek skurczowego ciśnienia tętniczego o ponad 20 mmHg, któremu towarzyszyło silne uczucie zmęczenia. Obserwacje te są zgodne z badaniami Osada i wsp. [91], według których wartość skurczowego ciśnienia tętniczego na szczycie wysiłku poniżej 120 mmHg jest niezależnym wskaźnikiem złego rokowania w grupie chorych z ciężką NS.

Badanie WTS wykazało również, w grupie chorych o złym rokowaniu niższe minutowe zużycie tlenu na szczycie wysiłku, wyrażone w przeliczeniu na kilogram masy ciała oraz jako procent obliczonej normy VO_{2max} . W piśmiennictwie liczne doniesienia [18, 29, 32, 34, 44, 48, 77, 90, 91, 119, 122, 128] podkreślają przydatność szczytowego zużycia tlenu na minutę w ocenie rokowania u chorych z NS oraz w kwalifikacji do przeszczepu serca. Podobnie jak w innych badaniach [77, 86, 90] w przedstawionym materiale chorzy zakwalifikowani do klasy C według Webera, czyli, u których zużycie tlenu na szczycie

wysiłku wynosiło poniżej 10 ml/kg/min cechowali się bardzo złym rokowaniem. Przeżycie roczne w tej grupie chorych wynosiło zaledwie 50%, a dwuletnie 38%.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała różnicy w przeżyciu chorych w klasie B i C według Webera, czyli w przedziale zużycia tlenu na szczycie wysiłku od 10 do 20 ml/kg/min, co jest zgodne z badania Francis i wsp. [44]. Podobnie inni autorzy wskazują na ograniczenie wartości rokowniczej VO_{2peak} w przedziałach od 12 do 17 ml/kg/min [65] oraz od 10 do 18 ml/kg/min [90]. Według Osada i wsp. [91] oraz Stelken i wsp. [119] większą wartość w ocenie rokowania w grupie chorych z NS ma zużycie tlenu wyrażone jako procent obliczonej normy VO_{2max} , które uwzględnia wiek, płeć oraz wagę badanego. Również wyniki własnych badań wykazały niższe $VO_{2peak}\%N$ w grupie chorych, którzy zmarli i poddani zostali transplantacji serca. Ponadto parametr ten w wieloczynnikowej analizie regresji w modelu Cox'a podobnie jak w badaniach De Groote i wsp. [48] oraz Stelkena i wsp. [119] wyodrębniony został jako niezależny wskaźnik prognostyczny u chorych z NS.

Przedstawione w pracy spostrzeżenia oraz dane z piśmiennictwa wskazują na wysoką wartość rokowniczą zużycia tlenu na szczycie wysiłku $>40\%$ obliczonej normy VO_{2max} [48, 91]. Roczne i dwuletnie przeżycie w tej grupie chorych wynosiło odpowiednio 94% i 90%, a u chorych z $VO_{2peak} \leq 40\%$ obliczonej normy VO_{2max} jedynie 68% i 54%. Natomiast w przypadkach, w którym VO_{2peak} osiągnęło wartość $>50\%$ obliczonej normy VO_{2max} przeżycie roczne i dwuletnie wynosiło 97% i 90%, a u chorych z $\leq 50\%$ normy VO_{2max} 78% oraz 68%.

Wyniki własnych badań wykazały w grupie II niższą wartość pulsu tlenowego, jednak zgodnie z wcześniejszymi badaniami Cohen-Solal i wsp. [29] oraz de Vries i wsp. [127] w wieloczynnikowej analizie w modelu regresji Coxa nie potwierdzono wartości tego parametru jako niezależnego czynnika prognostycznego w NS.

U chorych z grupy II w porównaniu z grupą I stwierdzono znamienne zwiększenie na szczycie wysiłku wskaźnika przestrzeni martwej do objętości oddechowej (VD/VT_{peak}). Według Wassermana i wsp. [130] zwiększenie VD/VT_{peak} u chorych z NS jest wynikiem zastoju krwi w krążeniu płucnym oraz wzrostu oporu naczyń płucnych, które prowadzą do wentylacji gorzej ukrwionych pęcherzyków płucnych. Przeprowadzona w pracy analiza statystyczna nie wykazała różnic w częstości oddechów na minutę, wentylacji minutowej, objętości oddechowej oraz w rezerwie oddechowej pomiędzy grupami. Należy podkreślić, że czas trwania wysiłku w grupie II był istotnie krótszy, co wskazywać może na nadmierne zwiększenie wentylacji w czasie wysiłku u chorych z zaawansowaną NS.

Wyniki przedstawionych badań udowodniły bardzo dużą wartość wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla w prognozowaniu odległych losów chorych z NS. Parametr ten charakteryzuje odpowiedź układu oddechowego na wysiłek fizyczny. U osób zdrowych w czasie wysiłku o wzrastającym obciążeniu, wraz ze wzrostem produkcji dwutlenku węgla, w sposób liniowy wzrasta również wentylacja [129]. U chorych z NS obserwuje się wysokie wartości wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla, które wynikają z faktu, że ze względu na nieskuteczną wentylację wydalanie dwutlenku węgla w płucach jest obniżone. W oparciu o publikowane w ostatnich latach wyniki badań, uważa się, że wzmożona wentylacja w odpowiedzi na wysiłek fizyczny jest spowodowana w tej grupie chorych między innymi zwiększoną objętością przestrzeni martwej płuc, zaburzoną równowagą pomiędzy wentylacją i perfuzją w płucach, upośledzoną zdolnością dyfuzyjną płuc, zaburzeniami w krążeniu płucnym oraz nieprawidłowymi mechanizmami odruchowej kontroli oddychania wynikającymi z nadmiernej aktywności chemoreceptorów i ergoreceptorów mięśniowych [9, 26, 51, 94, 101]. Przeprowadzone badania wskazują, że parametr ten ma szczególne znaczenie u chorych z ciężką NS, którzy nie osiągają poziomu wysiłku potrzebnego do wiarygodnego obliczenia VO_{2peak} oraz u chorych

z łagodną NS [21, 34, 44, 102, 103]. Ponikowski i wsp. [102] obserwując chorych z łagodną NS (klasa I-II NYHA, VO_{2peak} 23 ml/kg/min) stwierdzili istotnie gorsze rokowanie u chorych, u których wartość VE/VCO_{2peak} przekroczyła 34. Śmiertelność 6-miesięczna wynosiła 20%, a 3-letnia ponad 40%.

W przedstawionym materiale podobnie jak w doniesieniach Chua i wsp. [21] oraz Ponikowski i wsp. [102] stwierdzono niekorzystne rokowanie w grupie chorych z wartością wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla na szczycie wysiłku powyżej 34, w porównaniu z chorymi z wartością VE/VCO_{2peak} poniżej 34. Ponadto w wieloczynnikowej analizie regresji w modelu Cox'a VE/VCO_{2peak} został wyodrębniony jako najsilniejszy, niezależny wskaźnik rokowniczy u chorych z NS, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [21, 34, 44, 102].

Również wartość wentylacyjnego równoważnika tlenu była istotnie większa w grupie chorych o złym rokowaniu. Według Bola i wsp. [14] VE/VO_{2peak} koreluje ze stopniem zaawansowania NS i jest istotnym wskaźnikiem rokowniczym. Zwiększoną wartość tego parametru u chorych z ciężką NS można tłumaczyć zarówno wzrostem wentylacji minutowej jak i mniejszym zużyciem tlenu przez pracujące mięśnie.

Wyniki WTS wykazały na szczycie wysiłku w grupie II podobnie jak w spoczynku i w AT niższe wartości ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla oraz wyższe wartości ciśnienia parcjalnego tlenu w powietrzu wydychanym. Dane z piśmiennictwa wskazują na istotne znaczenie $PETCO_{2peak}$ w ocenie stopnia zaawansowania NS [79, 123, 130]. Tanabe i wsp. [123] analizując ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla na szczycie wysiłku u chorych z NS stwierdzili ujemną korelację pomiędzy badanym parametrem a wentylacyjnym równoważnikiem dwutlenku węgla i wskaźnikiem przestrzeni martwej płuc do objętości oddechowej oraz dodatnią korelację z objawami NS i nietolerancją wysiłku fizycznego. Według Matsumoto i wsp. [79], Tanabe i wsp. [123], Wassermana i wsp. [130]

zmniejszenie PETCO₂ w czasie wysiłku u chorych z NS wynika ze zwiększenia się przestrzeni martwej płuc, nadmiernej wentylacji gorzej ukrwionych pęcherzyków płucnych i upośledzonej wymiany gazowej w płucach.

W obserwowanej grupie 110 chorych przeżycie roczne i dwuletnie, bez konieczności wykonania przeszczepu wynosiło odpowiednio 87% i 79% co jest zgodne z badaniami Ankeri i wsp. [6], de Groote i wsp. [48], Grzybowskiego i wsp. [49], de Vries i wsp. [127]. W opublikowanych wynikach badań CIBIS-II [22] oraz MERIT-HF [80] przeżycie chorych było wyższe, jednak należy zaznaczyć, że do badań tych nie włączano chorych kwalifikowanych do przeszczepu serca. Natomiast w obserwacjach Bogdan i wsp. [13] przeżycie roczne chorych było niższe w porównaniu do przedstawionych wyników własnych i wynosiło zaledwie 65%. Różnice mogą wynikać z większego zaawansowania NS u chorych w badaniach Bogdan i wsp. [13], w których aż 55% stanowili chorzy zakwalifikowani do IV klasy NYHA.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej w modelu regresji Cox'a wykazano, że niezależnymi parametrami rokowniczymi w badanej grupie chorych z NS są: VE/VCO_{2peak}, VO_{2peak}%N, choroba niedokrwienna jako przyczyna NS, OKS_{LK} oraz obecność bloku lewej odnogi pęczka Hisa.

WNIOSKI

1. U chorych z niewydolnością serca, z obniżoną $\leq 45\%$ frakcją wyrzutową lewej komory występowanie objawów zastoinowej NS, III tonu serca, bloku lewej odnogi pęczka Hisa oraz złośliwych arytmii komorowych jest związane z niepomyślnym rokowaniem.
2. Badania echokardiograficzne są pomocne w ocenie odległych losów chorych z niewydolnością serca. Zmniejszenie $< 40\%$ frakcji wyrzutowej lewej komory, zwiększenie wymiarów jam serca, podwyższenie ciśnienia skurczowego w prawej komorze oraz współistnienie niedomykalności zastawki mitralnej świadczą o zaawansowaniu procesu chorobowego.
3. Wysiłkowe testy spiroergometryczne obiektywizują ocenę stopnia zaawansowania niewydolności serca. Zużycie tlenu na szczycie wysiłku $< 10\text{ml/kg/min}$ lub $\leq 40\%$ normy $\text{VO}_{2\text{max}}$ oraz zwiększenie na szczycie wysiłku wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla > 34 są niekorzystnymi wskaźnikami prognostycznymi u chorych z NS.
4. Zastosowanie wieloczynnikowej analizy regresji w modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a pozwoliło na wyodrębnienie spośród wszystkich analizowanych parametrów: wentylacyjnego równoważnika dwutlenku węgla na szczycie wysiłku, zużycia tlenu na szczycie wysiłku wyrażonego jako procent normy $\text{VO}_{2\text{max}}$, etiologii niedokrwiennej NS, objętości końcowo-skurczowej lewej komory oraz obecności bloku lewej odnogi pęczka Hisa jako niezależnych czynników prognostycznych u chorych z niewydolnością serca.

5. Ocena stopnia zaawansowania niewydolności serca oraz kwalifikacja chorych do przeszczepu serca powinna uwzględniać wyniki badań klinicznych, echokardiograficznych, elektrokardiograficznych oraz wysiłkowych testów spiroergometrycznych.

STRESZCZENIE

Niewydolność serca stanowi ważny problem kliniczny i społeczny. Pomimo postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w leczeniu oraz zapobieganiu chorobom układu sercowo – naczyniowego częstość występowania NS wzrasta. Nadal istnieją trudności w ocenie rokowania u chorych z NS oraz kwalifikacji do przeszczepu serca.

Wysiłkowe testy spiroergometryczne (WTS) pozwalają na ocenę rezerwy układu krążenia i oddychania oraz obwodowej adaptacji do zmniejszonego rzutu serca.

W przedstawionej pracy przeprowadzono ocenę wartości WTS w określeniu stopnia zaawansowania NS oraz dokonano analizy parametrów badań klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych i WTS w celu wyodrębnienia wskaźników o największej wartości rokowniczej.

Przedmiotem opracowania była grupa 110 chorych w wieku od 19 do 74 lat; średnio $52,1 \pm 11,1$ z NS w przebiegu choroby niedokrwiennej serca oraz kardiomiopatii rozstrzeniowej, leczonych w Klinice Chorób Serca i Naczyń w latach 1997 - 2001.

U wszystkich chorych wykonano badania kliniczne, echokardiograficzne, elektrokardiograficzne oraz WTS na bieżni ruchomej. Okresie obserwacji wynosił średnio $28,5 \pm 12$ miesięcy. Przeprowadzono analizę wyników badań w grupach chorych:

Grupa I – 78 chorych z niewydolnością serca, u których farmakoterapią uzyskano stabilizację stanu klinicznego.

Grupa II – 32 chorych z niewydolnością serca:

Podgrupa II A: 20 chorych, którzy zmarli w czasie obserwacji bez przeszczepu
serca,

Podgrupa II B: 12 chorych, u których został dokonany przeszczep serca

W badaniu klinicznym uwzględniano następujące parametry: wiek, płeć, klasę czynnościową według NYHA, czas trwania objawów NS, etiologię NS, przebyty zawał mięśnia serca, częstość występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzyca, obecność objawów zastoinowej NS oraz III tonu serca.

W badaniu elektrokardiograficznym oceniano występowanie zaburzeń rytmu i przewodzenia.

Analizowano również parametry echokardiograficzne: wymiar skurczowy i rozkurczowy lewej komory (WS_{LK} , WR_{LK}), objętość końcowo – skurczową i końcowo – rozkurczową lewej komory (OKS_{LK} , OKR_{LK}), wskaźnik objętości końcowo – skurczowej i końcowo – rozkurczowej lewej komory ($WOKS_{LK}$, $WOKR_{LK}$), wymiar końcowo- skurczowy i końcowo – rozkurczowy przegrody międzykomorowej oraz tylnej ściany lewej komory (WR_{PMK} , WS_{PMK} , WR_{TS} , WS_{TS}), wymiar lewego przedsionka (W_{LP}), wymiar prawej komory (W_{PK}), frakcję wyrzutową lewej komory (FW), zasięg fali zwrotnej przez zastawkę mitralną, wielkość ciśnienia skurczowego w prawej komorze ($RVSP$).

Analizą objęto następujące parametry WTS:

- Spoczynkowe: natężona pojemność życiową płuc (FVC), natężona pojemność życiową płuc wyrażoną jako procent normy ($FVC\%N$), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV_1), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową wyrażoną jako procent normy ($FEV_1\%N$), wskaźnik Tiffeneau (FEV_1/FVC), zużycie tlenu na minutę (VO_{2rest}), ilość wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO_{2rest}), puls tlenowy ($Puls-O_{2rest}$), wentylacja minutowa (VE_{rest}), objętość oddechowa (VT_{rest}), wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_{2rest}), wentylacyjny równoważnik tlenu (VE/VO_{2rest}), częstość oddechów na minutę (f_{rest}), wartość ciśnienia parcjalnego tlenu ($PETO_{2rest}$) i dwutlenku węgla ($PETCO_{2rest}$) w powietrzu wydychanym, wskaźnik przestrzeni martwej do objętości

oddechowej (VD/VT_{rest}), częstość akcji serca (HR_{rest}), skurczowe (SBP_{rest}) oraz rozkurczowe (DBP_{rest}) ciśnienie tętnicze.

- Na szczycie wysiłku: zużycie tlenu na minutę (VO_{2peak}), zużycie tlenu wyrażone jako procent przewidywanej normy VO_{2max} ($VO_{2peak}\%N$), ilość wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO_{2peak}), puls tlenowy ($Puls-O_{2peak}$), wentylacja minutowa (VE_{peak}), objętość oddechowa (VT_{peak}), wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_{2peak}), wentylacyjny równoważnik tlenu (VE/VO_{2peak}), częstość oddechów na minutę (f_{peak}), wartość ciśnienia parcjalnego tlenu ($PETO_{2peak}$) i dwutlenku węgla ($PETCO_{2peak}$) w powietrzu wydychanym, wskaźnik przestrzeni martwej do objętości oddechowej (VD/VT_{peak}), częstość akcji serca (HR_{peak}), częstość akcji serca wyrażona jako procent częstości akcji serca maksymalnej ($HR\%N$), skurczowe (SBP_{peak}) oraz rozkurczowe (DBP_{peak}) ciśnienie tętnicze, rezerwa sercowa (RS) oraz rezerwa oddechowa (RO), czas trwania wysiłku (T), równoważnik oddechowy (RQ_{peak}).
- W AT: zużycie tlenu na minutę (VO_{2AT}), zużycie tlenu wyrażone jako procent przewidywanej normy VO_{2max} ($VO_{2AT}\%N$), ilość wydychanego dwutlenku węgla na minutę (VCO_{2AT}), puls tlenowy ($Puls-O_{2AT}$), wentylacja minutowa (VE_{AT}), objętość oddechowa (VT_{AT}), wentylacyjny równoważnik dwutlenku węgla (VE/VCO_{2AT}), wentylacyjny równoważnik tlenu (VE/VO_{2AT}), częstość oddechów na minutę (f_{AT}), wartość ciśnienia parcjalnego tlenu ($PETO_{2AT}$) i dwutlenku węgla ($PETCO_{2AT}$) w powietrzu wydychanym, czas, w którym osiągnięto AT (T_{AT}).

W ocenie zaawansowania NS w oparciu o wielkość zużytego tlenu na szczycie wysiłku oraz w progu beztlenowym stosowano klasyfikację Webera.

Przedstawione wyniki badań wskazują na większe zaawansowanie niewydolności serca w grupie II w porównaniu z grupą I. W grupie II stwierdzono istotnie większą liczbę

chorych zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej NYHA, z kolei mniejszą liczbę w klasie II NYHA, częstsze występowanie objawów zastoinowej NS oraz III tonu serca. Przyczyną NS w grupie II znacznie częściej była choroba niedokrwienna serca jak również częściej rozpoznawano przebyty zawał mięśnia serca. Czas trwania objawów NS przed rozpoczęciem obserwacji w grupie II był istotnie krótszy w porównaniu z grupą I. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wieku, płci, występowania nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy.

Na podstawie wykonanych badań elektrokardiograficznych u 8 chorych z powodu bloku przedsionkowo – komorowego II lub III stopnia ustalono wskazania do wszczepienia stałej stymulacji serca. U jednego chorego z grupy I, z utrwalonym częstoskurczem komorowym, po zatrzymaniu krążenia w mechanizmie migotania komór został wszczepiony kardiowerter – defibrylator. Obserwowano istotnie częstsze występowanie złośliwych arytmii komorowych oraz bloku lewej odnogi pęczka Hisa w grupie II w porównaniu z grupą I. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania potencjalnie złośliwych arytmii komorowych oraz migotania przedsionków pomiędzy badanymi grupami.

Badaniem echokardiograficznym stwierdzono większe wartości WS_{LK} , OKR_{LK} , OKS_{LK} , $WOKR_{LK}$, $WOKS_{LK}$, W_{LP} , W_{PK} , $RVSP$. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wielkości WR_{LK} , WR_{PMK} , WS_{PMK} , WR_{TS} , WS_{TS} pomiędzy badanymi grupami.

Przedstawione w pracy spoczynkowe parametry WTS wskazują na niższe wartości FVC , $FVC\%N$, FEV_1 , $FEV_1\%N$, $PETCO_{2rest}$, SBP_{rest} , DBP_{rest} oraz na wyższe wartości $PETO_{2rest}$ w grupie II w porównaniu z grupą I. Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic w zakresie FEV_1/FVC , VD/VT_{rest} , f_{rest} , VE_{rest} , VT_{rest} , VE/VCO_{2rest} , VE/VO_{2rest} , HR_{rest} , VO_{2rest} , VCO_{2rest} , $Puls-O_{2rest}$ pomiędzy grupami. Chorzy z grupy II wcześniej osiągnęli próg beztlenowy. Analiza statystyczna wykazała, że chorzy z grupy II mieli

istotnie niższe wartości VO_{2AT} , $VO_{2AT}\%N$, Puls- O_{2AT} , $PETCO_{2AT}$, VCO_{2AT} , VT_{AT} oraz istotnie większe wartości $PETO_{2AT}$ oraz VE/VCO_{2AT} . Badane grupy chorych nie różniły się pomiędzy sobą w zakresie VE_{AT} .

Tolerancja wysiłku fizycznego u chorych w grupie II była gorsza w porównaniu z chorymi z grupy I. Nie stwierdzono znamienych różnic w liczbie chorych, u których przerwano wysiłek z powodu zmęczenia i duszności pomiędzy badanymi grupami. Czas trwania wysiłku w grupie II był istotnie krótszy. Analiza parametrów WTS na szczycie wysiłku wykazała, że chorzy z grupy II osiągnęli znamienne niższe wartości VO_{2peak} , $VO_{2peak}\%N$, VCO_{2peak} , RS, SBP_{peak} , Puls- O_{2peak} , $PETCO_{2peak}$ oraz wyższe wartości VD/VT_{peak} , VE/VCO_{2peak} , VE/VO_{2peak} , $PETO_{2peak}$. Nie stwierdzono istotnych różnic w HR_{peak} , $HR_{peak}\%N$, DBP_{peak} , f_{peak} , VE_{peak} , VT_{peak} , RO, RQ pomiędzy grupami.

Nie stwierdzono znamienych różnic w zakresie parametrów badań klinicznych, elektrokardiograficznych, echokardiograficznych oraz WTS pomiędzy grupą chorych, którzy zmarli w czasie trwania obserwacji, a chorymi, u których zaistniała konieczność przeszczepu serca.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej w modelu regresji Cox'a wykazano, że niezależnymi parametrami rokowniczymi w obserwowanej grupie chorych z NS są: VE/VCO_{2peak} , $VO_{2peak}\%N$, choroba niedokrwienna jako przyczyna NS, OKS_{LK}, blok lewej odnogi pęczka Hisa.

W czasie trwania obserwacji zmarło 20 chorych. Nagłe zgony wystąpiły u 14 (70%) chorych, a zgony w mechanizmie krańcowej NS jako pompy u 6 (30%) chorych. W badanej grupie chorych przeżycie 1 i 2-letnie bez przeszczepu serca wynosiło odpowiednio 87% i 79%. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z klasy A wg klasyfikacji Webera było istotnie większe w porównaniu z klasą B, C i D. Podobnie przeżycie chorych z klasy B było znamienne wyższe w porównaniu z klasą D.

Nie stwierdzono znamienych różnic w przeżyciu chorych w klasie B i C wg. Webera. Analiza statystyczna wykazała u chorych, którzy osiągnęli na szczycie wysiłku $VO_{2peak} > 40\%$ obliczonej normy VO_{2max} istotnie korzystniejsze przeżycie roczne i dwuletnie w porównaniu z chorymi z $VO_{2peak} \leq 40\%$ obliczonej normy VO_{2max} , które wynosiło odpowiednio 94% i 90% v.s. 68% i 54%. Natomiast u chorych, którzy z $VO_{2peak} > 50\%$ obliczonej normy VO_{2max} przeżycie roczne i dwuletnie było równe 97% i 90%, a z $VO_{2peak} \leq 50\%$ normy VO_{2max} - 78% i 68%. U chorych z podwyższonym powyżej 34 VE/VCO_{2peak} przeżycie roczne i dwuletnie wynosiło 60% oraz 44% i było istotnie gorsze w porównaniu z chorymi z wartością VE/VCO_{2peak} poniżej 34 – 97% i 93%.

Wyniki przedstawionych badań wskazują, że u chorych z NS, z obniżoną $\leq 45\%$ frakcją wyrzutową lewej komory największą wartość w prognozowaniu odległych losów chorych wykazują następujące parametry: VE/VCO_{2peak} , $VO_{2peak}\%N$, choroba niedokrwienna jako przyczyna NS, zwiększenie OXS_{LK} oraz obecność bloku lewej odnogi pęczka Hisa.

PIŚMIENICTWO

1. Adams K.F., Dunlap S.H., Sueta C.A., Clarke S.W., Patterson J.H., Blauwet M.B., Jensen L.R., Tomasko L., Koch G. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1781-1788.
2. Adams K.F., Sueta C.A., Gheorgghiade M., O'Connor C.M., Schwartz T.A., Koch G.G., Uretsky B., Swedberg K., McKenna W., Soler-Soler J., Califf R.M. Gender differences in survival in advanced heart failure. In sights from the FIRST Study. *Circulation* 1999; 99: 1816-1821.
3. Agostoni P.G., Cattadori G., Guazzi M., Palermo P., Bussotti M., Marenzi G. Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in patients with heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 24 – 29.
4. Alla F., Briancon S., Juuilliere Y., Mertes P., Villemot J., Zannad F. Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: The EPICAL study. *Am Heart J* 2000; 139: 895-904.
5. Andreas S., Vonhof S., Kreuzer H., Figulla H.R. Ventilation and dyspnoea during exercise in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16:1886-1891.
6. Anker S.D., Ponikowski P., Varney S., Chua T.P., Clark A.L., Webb-Peploe K.M., Harrington D., Kox W.J., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-1053.
7. Anker S.D., Swan J.W., Volterrani M., Chua T.P., Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J.S. The influence of muscle mass, strength, fatigability, and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 18: 259-269.

8. Baker B.J., Wilen M.M., Boyd C.M., Dinh H.A., Franciosa J.A. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol* 1984; 54: 596-599.
9. Banning A.P., Lewis N.P., Northridge D.B., Elborn J.S., Henderson A.H. Perfusion/ventilation mismatch during exercise in chronic heart failure: an investigation of circulatory determinants. *Br Heart J* 1995; 74: 27-33.
10. Bellotti P., Badano L.P., Acquarone N., Griffo R., Lo Pinto G., Maggioni A.P., Mattiauda C., Menardo G., Mombelloni P. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. The OSCUR study. *Eur Heart J* 2001; 22: 596-604.
11. Blondheim D.S., Jacobs L.E., Kotler N.M., Costacurta G.A., Parry W.R. Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: Decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J* 1991; 122-127.
12. Bochenek A., Morawski W. Rola kardiochirurga w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. *Medipress Kardiologia* 2000; 7: 3-11.
13. Bogdan M., Nartowicz E., Grąbczewska Z. Analiza retrospektywna czynników prognostycznych jednorocznej umieralności u 97 chorych z przewlekłą niewydolnością serca. *Wiad Lek* 2000; 53: 372-378.
14. Bol E., de Vries W.R., Mosterd W. L., Wielenga R.P., Coats A.J. Cardiopulmonary exercise parameters in relation to all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000; 72: 255-263.
15. Bourassa M.G., Gurne O., Bangdivala S.I. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 14A-19A.

16. Bowling N., Walsh R.A., Song G., Estridge T., Sandusky G.E., Fouts R.L., Mintze K., Pickard T., Roden R., Bristow M.R., Sabbah H.N., Mizrahi J.L., Gromo G., King G. L., Vlahos C.J. Increased protein kinase C activity and expression of Ca²⁺- sensitive isoforms in the failing human heart. *Circulation* 1999; 99: 384-391.
17. Braunwald Z.L. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6-th edition. Harcourt International Edition 2001.
18. Van den Broek S.A.J., van Veldhuisen D.J., de Graeff P.A., Landsman M.L.J., Hillege H., Lie K.I. Comparison between New York Heart Association Classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 359-363.
19. Ceremużyński L. Nagły zgon w niewydolności serca. Udział czynników jatrogenny? *Kardiologia Polska* 2000; 53: 425-428.
20. Chua T.P., Anker S.D., Harrington D., Coats A.J.S. Inspiratory muscle strength is a determinant of maximum oxygen consumption in chronic heart failure. *Br Heart J* 1995; 74: 381-385.
21. Chua T.P., Ponikowski P., Harrington D., Anker S.D., Webb-Peploe K., Clark A.L., Poole-Wilson F.A., Coats A.J.S. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1585-1590.
22. CIBIS-II: Investigators and Committees The cardiac insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
23. Clark A.L., Chua T.P., Coats A.J.S. Anatomical dead space, ventilatory pattern, and exercise capacity in chronic heart failure. *Br Heart J* 1995; 74: 377-380.

24. Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J.S. Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1326-1332.
25. Clark A.L., Sparrow J.L., Coats A.J.S. Muscle fatigue and dyspnoea in chronic heart failure: two side of the same coin? *Eur Heart J* 1995; 16: 49-52.
26. Clark A.L., Volterrani M., Swan J.W., Coats A.J.S. The increased ventilatory response to exercise in chronic heart failure: relation to pulmonary pathology. *Heart* 1997; 77: 138-146.
27. Cleland J.G.F., Khand A., Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22: 623-626.
28. Coats A.J.S., Clark A.L., Piepoli M. Symptoms and quality of life in heart failure. *Br Heart J* 1994; 72: S36-S39.
29. Cohen-Solal A., Barnier P., Pessione F., Seknadji P., Logeaart D., Laperche T., Gourgon R. Comparison of the long term prognostic value of peak exercise oxygen pulse and peak oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Heart* 1997; 78: 572-576.
30. Cohn J.N., Johnson G.R., Shabetai R., Loeb H., Tristani F., Rector T., Smith R., Fletcher R. For the V-HeFT Cooperative Studies Group: Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87: VI5-VI16.
31. Costanzo M.R., Augustine S., Bourge R., Bristow M., O'Connell J.B., 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: 359-362.

32. Cowburn P.J., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 696-710.
33. Dąbrowski M. Inwazyjne, nieoperacyjne leczenie niewydolności serca. *Medipress Kardiologia* 2000; 7: 25-31.
34. Davies L.C., Francis D.P., Piepoli M., Scott A.C., Ponikowski P., Coats A.J.S. Chronic heart failure in the elderly: value of cardiopulmonary exercise testing in risk stratification. *Heart* 2000; 83: 147-151.
35. Davis R.C., Hobbs F.D., Lip G.Y. ABC of heart failure: History and epidemiology. *Br MJ* 2000; 320: 39-42.
36. Di Salvo T.G., Mathier M., Semigran M. J., Dec G.W. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1145-1153.
37. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2652-2655.
38. Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J., Domanski M.J., Waclawiw M.A., Stevenson L. W. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.
39. Exner D.V. Dries D.L., Waclawiw M.A., Sheelton B., Domanski M. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 916-923.

40. Faggiano P., D'Aloia D., Gualeni A., Giordano A. Relative contribution of resting hemodynamic profile and lung function to exercise tolerance in male patients with chronic heart failure. *Heart* 2001; 85: 179-184.
41. Fleg J.L., Pina I.L., Balady G.J., Chaitman B.R., Fletcher B., Lavie C., Limacher M. C., Stein R.A., Williams M., Bazzarre T. Assessment of functional capacity in clinical and research applications. An Advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 1591-1597.
42. Fox K.F., Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.S., Gibbs J.S.R., Underwood S.R., Turner R.M., Poole-Wilson P.A., Davies S.W., Sutton G.C. Coronary artery diseases as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 221-236.
43. Franciosa J.A., Park M., Levine T.B. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33-39.
44. Francis D.P., Shamim W., Davies L.C., Piepoli M.F., Ponikowski P., Anker S.D., Coats A.J.S. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000; 21: 154-161.
45. Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E. For the SOLVD investigators: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
46. Freudenberger R., Hoffman-Sikora J.A., Gottlieb S., Robinson S., Fisher M. Characteristics of patients referred for cardiac transplantation: Implication for the donor organ shortage. *Am Heart J* 2000; 140: 857-860.

47. Grajek S. Przebudowa serca na poziomie narządowym definicje i klasyfikacje. *Kardiologia Polonica* 2000; 53: III28-III32.
48. de Groote P., Millaire A., Decoux E., Nugue O., Guimier P., Ducloux G. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 168-175.
49. Grzybowski J., Bilińska Z., Skwarek M., Michalak E., Kupść W., Szcześniewska D., Kwiatkowska D., Popławska W., Rydlewska- Sadowska W., Rużyło W. Kardiomiopatia rozstrzeniowa. Znaczenie rokownicze wybranych wskaźników zaawansowania niewydolności serca. *Kardiologia Polonica* 1998; 48: 395-402.
50. Grzybowski J., Rużyło W., Bilińska Z.T., Lubiszewska B., Chojnowska L. Losy chorych zakwalifikowanych do transplantacji serca. Doświadczenia ośrodka kardiologicznego. *Kardiologia Polonica* 1994; 41: 450-455.
51. Guazzi M., Agostoni P., Guazzi M.D. Alveolar-capillary gas exchange and exercise performance in heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88: 452-457.
52. Gullestad L., Ueland T., Brunsvig A., Kjekshus J., Simonsen S., Froland S.S., Aukrust P. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure – A substudy in the metoprolol. Controlled-Released Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Am Heart J* 2001; 141: 418-421.
53. Harrington D., Anker S.D., Coats A.J.S. Preservation of exercise capacity and lack of peripheral changes in asymptomatic patients with severely impaired left ventricular function. *Eur Heart J* 2001; 22: 392-399.
54. Harrington D., Clark A.L., Chua T.P., Anker S.D., Poole-Wilson P.A., Coats A.J.S. Effect of reduced muscle bulk on the ventilatory response to exercise in chronic

- congestive heart failure secondary to idiopathic dilated and ischaemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 80: 90-93.
55. 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: 6A-13A.
56. Houser S.R., Lakatt E.G. Function of cardiac myocyte in conundrum of end-stage, dilated human heart failure. *Circulation* 1999; 99: 600-604.
57. Hughes C.V., Wong M., Johnson G., Cohn J.N. Influence of age on mechanisms and prognosis of heart failure. *Circulation* 1993; 87: VI 111- VI 117.
58. Hung J., Koelling T., Semigran M.J., Dec G.W., Levine R.A., Di Salvo T.G. Usefulness of echocardiographic determined tricuspid regurgitation in predicting event-free survival in severe heart failure secondary to idiopathic- dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1301-1303.
59. Jackson G, Gibbs C.R., Davies M.K., Lip G.Y. ABC of heart failure. Pathophysiology. *Br M J* 2000; 320: 167-170.
60. Johns R., Boivin V., Siegmund C., Inselmann G., Lohse M., Boege F. Autoantibodies activating human β_1 - adrenergetic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 649-654.
61. Jones N.L., Killian K.J.: Mechanisms of disease: exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 632-641.
62. Juilliere Y., Barbier G., Feldmann L., Grentzinger A., Danchin N., Cherrier F. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fraction on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18: 276-280.
63. Kalon K.L., Anderson K.M., Kannel W.B., Grossman W., Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study Subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115.

64. Kang P.M., Izumo S. Apoptosis and heart failure. *Circ Res* 2000; 86: 1107-1113.
65. Kao W., Winkel E.M., Johnson M.R., Piccione W., Lichtenberg R., Costanzo M.R. Role of maximal oxygen consumption in establishment of heart transplant candidacy for heart failure patients with intermediate exercise tolerance. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1124-1127.
66. Katz S.D., Berkowitz R., LeJemtel T.H. Anaerobic threshold detection in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1565-1569.
67. Kemp G.J., Thompson C.H., Stratton J.R., Brunotte F., Conway M., Adamopoulos S., Arnolda L., Radda G.K., Rajagopalan B. Abnormalities in exercising skeletal muscle in congestive heart failure can be explained terms of decreased mitochondrial ATP synthesis, reduce metabolic efficiency and increased glycogenolysis. *Heart* 1996; 76: 35-41.
68. Keogh A.M., Baron D.W., Hickie J.B. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903-908.
69. Khand A., Gemmel I., Clark A., Cleland J.G.F. Is the prognosis of heart failure improving ? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2284-2286.
70. Kozłowski S., Nazar K. Wprowadzenie do fizjologii klinicznej. Wydawnictwo lekarskie PZWL Warszawa. 1995.
71. LeeT.H., Hamilton M.A., Stevenson L.W., Moriguchi J.D., Fonarow G.C., Child J.S., Laks H., Walden J.A. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 672-676.
72. Lewartowski B. Zmiany fenotypu komórkowego w przeroście i niewydolności serca. *Kardiologia Pol* 2000; 53: III33-III45.

73. Lip G.Y., Gibbs C.R., Beevers D.G. ABC of heart failure: aetiology. *Br M J* 2000; 320: 104-107.
74. Lucas C., Jonsons W., Hamilton M.A., Fonarow G.C., Woo M.A., Flawell C.M., Creaser J.A., Stevenson L.W. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 840-847.
75. Madsen B.K., Videbaek R., Stockholm H., Mortensen L.S., Hansen J.F. Prognostic value of echocardiography in 190 patients with chronic heart failure. A comparison with New York Heart Association functional classes and radionuclide ventriculography. *Cardiology* 1996; 87: 250-256.
76. Mancini D., Katz S., Donchez L., Aronson K. Coupling of hemodynamic measurements with oxygen consumption during exercise does not improve risk stratification in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2492-2496.
77. Mancini D.M., Eisen H., Kausmal 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.
78. Marti V., Ballester M., Marrugat J., Augè J.M., Padrò J.M., Narula J., Caralps J. M. Assessment of the appropriateness of the decision of heart transplantation in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 746-750.
79. Matsumoto A., Itoh H., Eto Y., Kobayashi T., Kato M., Omata M., Watanabe H., Kato K., Momomura S. End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 242-249.
80. MERIT-HF: Study Group Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.

81. Metra M., Dei Cas L., Panina G., Visioli O. Exercise hyperventilation in chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol* 1992; 70: 622-628.
82. Metra M., Raddino R., Dei Cas L., Visioli O. Assessment of peak oxygen consumption, lactate and ventilatory thresholds and correlation with resting and exercise hemodynamic data in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1127-1133.
83. Millane T., Jackson G., Gibbs C.R., Lip G.Y. ABC of heart failure. Acute and chronic management strategies. *Br M J* 2000; 320: 559-562.
84. Miyaata S., Minobe W., Bristow M.R., Leinwand L.A. Myosin heavy chain isoform expression in the failing and non failing human heart. *Circ Res* 2000; 86: 386-390.
85. Murdoch D.R., Love M.P., Robb S.D., McDonagh T.A., Davie A.P., Ford I., Capewell S., Morrison C.E., McMurray J.J.V. Importance of heart failure as a cause of death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1829-1835.
86. Myers J., Gullestrad L., Vagelos R., Bellin D., Ross H., Fowler M. B. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 ml/kg/min revisited. *Am Heart J* 2000; 139: 78-84.
87. Näveri H.K., Leinonen H., Kiilavuori K., Härkönen M. Skeletal muscle lactate accumulation and creatine phosphate depletion during heavy exercise in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 1937-1945.
88. Nessler J., Piwowarska W., Broda K., Nessler B., Matysek J., Czubek U., Garlicki M., Dziatkowiak A. Przebieg krańcowej choroby serca u 152 chorych zakwalifikowanych do transplantacji serca w obserwacji czteroletniej. *Przegląd Lek* 1999; 56: 557-561.

89. Okita K., Yonezawa H., Nishijima H., Hanada A., Ohtsubo M., Kohya T., Murakami T., Kitabatake A. Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 1886-1891.
90. Opasich C., Pinna G.D., Bobbio M., Sisti M., Demichelis B., Febo O., Forni G., Riccardi R., Riccardi G., Capomolla S., Cobelli F., Tavazzi L. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 766-775.
91. Osada N., Chaitman B.R., Miller F.L.W., Yip D., Cishek M.B., Wolford T.L., Donohue T.J. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 577-782.
92. Parameshwar J., Keegan J., Sparrow J., Sutton G.C., Poole-Wilson P.A. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 421-426.
93. Petrie M.C., Dawson N.F., Murdoch D.R., Davie A.P., McMurray J.J. Failure of women's heart. *Circulation* 1999; 99: 2334-2341.
94. Piepoli M., Ponikowski P., Clark A.L., Banasiak W., Capucci A., Coats A.J.S. A neural link to explain the „muscle hypothesis” of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 137: 1050-1056.
95. Piepoli M.F., Ponikowski P., Volterrani M., Francis D., Coats A.J.S. Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 946-953.
96. Pilis W., Zarzeczny R., Langfort J. Próg przemian beztlenowych. Wydawnictwo Akademii Wychowania Fizycznego Katowice 1996.
97. Piwowarska W., Matysek J. Kwalifikacja chorych do transplantacji serca w świetle współczesnych poglądów i własnych doświadczeń. *Przegląd Lek* 1997; 54: 812-818.

98. Podolec P., Tomkiewicz L., Szczeńsiak J., Tracz W. Badania wysiłkowe z analizą gazów wydechowych w kardiologii. Schemat badania i wybrane parametry konieczne do oceny układu krążenia. *Przegląd Lek* 1998; 55: 57-63.
99. Podolec P., Tomkiewicz L., Tracz W. Testy wysiłkowe z pomiarami gazów wydechowych. Algorytm postępowania różnicującego schorzenia układu krążenia i oddechowego oraz przydatność w kardiologii. *Nowa Medycyna* 1998; 13: 9-13.
100. Ponikowski P., Anker S.D., Chua P.T. Deprest heart rate variability as an independent predictor of death in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1645-1650.
101. Ponikowski P., Chua T.P., Anker S.D., Francis D.P., Doehner W., Banasiak W., Poole-Wilson P.A., Piepoli M.F., Coats A.J. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104: 544-549.
102. Ponikowski P., Francis D.P., Piepoli M.F., Davies L.C., Chua T.P., Davos C.H., Florea V., Banasiak W., Poole-Wilson P.A., Coats A.J.S., Anker S.D. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with heart failure and preserved exercise tolerance marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103: 967-972.
103. Ponikowski P., Petrug-Kowalczyk J., Banasiak W. Udział mięśni szkieletowych w patogenezie nietolerancji wysiłku w niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 2000; 53: III101-III108.
104. Ponikowski P., Reczuch K., Banasiak W., Bednarz B., Coats A.J.S. Niewydolność serca u kobiet. *Kardiologia Polska* 2000; 52: 73-79.
105. Puri S., Baker B.L., Dutka D.P., Oakley C.M., Hughes J.M.B., Cleland J.G.F. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. Its

- pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation* 1995; 91: 2769-2774.
106. Pytkowski B. Mechanizm zmniejszonej wrażliwości niewydolnego mięśnia sercowego na stymulację katecholaminową. *Kardiologia Polonica* 2000; 53: III46-III53.
107. Reindl I., Wernecke K-D., Opitz C., Wensel R., König D., Dengler T., Schimke I., Kleber F.X. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J* 1998; 136: 778-785.
108. Rihal C.S., Nishimura R.A., Hatle L.K., Bailey K.R., Tajik A.J. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90: 2772-2779.
109. Rocca H.P.B., Vaddadi G., Esler M.D. Ostatnie poglądy na temat leczenia zastoinowej niewydolności serca ze szczególnym uwzględnieniem działania inhibitorów ACE oraz antagonistów angiotensyny II. *J Am Coll Cardiol -Pl* 1999; 33: 1163-1173.
110. Rydlewska-Sadowska W. Echokardiografia kliniczna. Biblioteka Instytutu Kardiologii. 1991.
111. Rywik S., Broda G., Jasiński B. Niewydolność serca – umieralność i chorobowość szpitalna ludności Polski. *Kardiologia Polonica* 1999; 50: 30-34.
112. Sawyer D.B., Colucci W.S. Mitochondrial oxidative stress in heart failure “oxygen wastage” revisited. *Circ Res* 2000; 86: 119-120.
113. Schaufelberger M., Eriksson B.O., Grimby G., Held P., Swedberg K.: Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 971-980.

114. Schaufelberger M., Eriksson B.O., Grimby G., Held P., Swedberg K. Skeletal muscle metabolism during exercise in patients with chronic heart failure. *Heart* 1996; 76: 29-34.
115. Sener G.G.N., Cecioni I., Vanni S., Paniccia R., Bandinelli B., Vetere A., Janming X., Bertolozzi I., Boddi M., Lisi G.F., Sani G., Modesti P.A. Selective upregulation of cardiac endothelin system in patients with ischemic but not idiopathic dilated cardiomyopathy Endothelin –1 system in the human failing heart. *Circ Res* 2000; 86: 377-385.
116. Standardy Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego *Kardiol Pol* 1997; 66, Supl. I
117. Stangl K., Dschietzig T., Richter C., Laule M., Stangl V., Tanis E., Baumann G., Felix S.B. Pulmonary release and coronary and peripheral consumption of big endothelin and endothelin-1 in severe heart failure. Acute effects of vasodilator therapy. *Circulation* 2000; 102: 1132-1138.
118. Steimle A.S., Stevenson L.W., Fonarow G.C., Hamilton M.A., Moriguchi J.D. Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy after referral for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 553-559.
119. Stelken A.M., Younis L.T., Jennison S.H., Miller D.D., Miller L.W., Shaw L. J., Kargl D., Chaitman 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.
120. Steward S., MacIntyre K., MacLeod M.M.C., Bailey A.E.M., Capewell S., McMurray J.J.V. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1990-1996. *Eur Heart J* 2001; 22: 209-217.
121. Suskin N., McKelvie R.S., Burns J.R., Latini R., Pericak D., Probstfield J., Rouleau J.L., Sigouin C., Solymoss C.B., Tsuyuki R., White M., Yusuf S. Glucose and insulin

- abnormalities related to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1368-1375.
122. Szlachcic J., Massie B.M., Kramer B.L., Topic N, Tubau J. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1037-1042.
123. Tanabe Y., Hosaka Y., Ito M., Ito E., Suzuki K. Significance of end-tidal PCO₂ response to exercise and its relation to functional capacity in patients with chronic heart failure. *Chest* 2001; 119: 811-817.
124. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 192-195.
125. Timmis A.D., Davies S.V. Niewydolność serca. Medical Press Gdańsk 1999.
126. Vatner S. F., Vatner D. E., Homcy C. J. β -adrenergic receptor signaling: an acute compensatory adjustment- inappropriate for the chronic stress of heart failure? *Circ Res* 2000; 86: 502-506.
127. de Vries R.J.M., van Veldhuisen D.J., van der Veer D.N., Crijna H.J.G. Physiological parameters during the initial stages of cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 1921-1930.
128. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendation for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 37-45.
129. Wasserman K. Exercise testing and interpretation. Philadelphia, Lea & Febiger 1994.
130. Wasserman K., Zhang Y-Y., Gitt A., Belardinelli R., Koike A., Lubarsky L., Agostoni P.G. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2221-2227.

131. Weber K.T., Kinasewitz G.T., Janicki J.S., Fishman A.P. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982; 65: 1213-1223.
132. Wiener D.H., Fink L.I., Maris J., Jones R.A., Chance B., Wilson J.R. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. *Circulation* 1986; 73: 1127-1136.
133. Wilson J.R. Exercise intolerance in heart failure. Importance of skeletal muscle. *Circulation* 1995; 91: 559-561.
134. Wilson J.R., Louis I.F., Ferraro N., Dunkman W.B., Jones R.A. Use of maximal bicycle exercise testing with respiratory gas analysis to assess exercise performance in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 58: 601-606.
135. Witt C., Borges A.C., Haake H., Reindl I., Kleber F.X., Baumann G. Respiratory muscle weakness and normal ventilatory drive in dilative cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18: 1322-1328.
136. Wong M., Jahson G., Shabetai R., Hughes V., Bhat G., Lopez B., Cohn J. N. Echocardiographic variables as prognostic indicators and therapeutic monitors in chronic congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: VI65-VI70.
137. Zannad F. Have we jugulated the epidemic of heart failure? One swallow does not make a summer...*Eur Heart J* 2001; 22: 188-190.

