

Leczenie metaboliczne w niewydolności serca

Metabolic treatment in heart failure

Bartosz Kopeć, Mateusz Sikora, Bolesław Banach, Tomasz Sroczyński, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Terapia niewydolności serca pozostaje ciągle problemem do rozwiązania pomimo uzyskania zmniejszenia śmiertelności tej choroby w ciągu ostatnich lat. Obecnie poszukuje się terapii, które skupiałyby się na zwiększaniu wydajności pracy mięśnia sercowego i naprawie defektów mitochondriów w kardiomiocytach. Pojawiają się dowody, które sugerują, że zmniejszona dostępność adenozynotrifosforanu w niewydolnym mięśniu sercowym przypisana jest raczej dysfunkcjom w metabolizmie adenozynotrifosforanu niż brakowi dostępności substratów energetycznych. Rozwój leczenia metabolicznego w niewydolności serca rozpoczął się dzięki lekom takim jak: trimetazydyna, ranolazyna i perheksyliina. Ponadto rozwija się terapia dysfunkcji mitochondriów elamipretydem. Niezbędne są szeroko zakrojone, randomizowane, badania kliniczne, aby potwierdzić skuteczność tych leków w niewydolności serca. (*Farm Współ 2019; 12: 36-41*)

Słowa kluczowe: niewydolność serca, dysfunkcja mitochondriów, leczenie metaboliczne

Summary

Problem of the heart failure remains still difficult to resolve despite of significant improvement in reducing of mortality in heart failure. Currently alternatives for present treatment, which would focus on improving myocardium efficiency and repair of mitochondrial dysfunctions, are being searched. There are evidences which suggest that decreased availability of adenosine triphosphate in heart failure should be rather assigned to subnormal adenosine triphosphate metabolism than lack of energetic substrates. Development of metabolic treatment in heart failure has begun with: trimetazidine, ranolazine and perhexiline. Moreover aimed, mitochondrial therapy with elamipretide is developing. Large, randomised trials are still needed to confirm function of these drugs in heart failure treatment. (*Farm Współ 2019; 12: 36-41*)

Keywords: heart failure, mitochondrial dysfunction, metabolic therapy

Wstęp

Pomimo postępów w rozwoju nowoczesnej terapii i znacznego zredukowania zachorowalności, i śmiertelności problem niewydolności serca wciąż skłania do poszukiwania coraz to lepszych i skuteczniejszych metod terapeutycznych. Szacuje się, że na świecie 23 miliony ludzi choruje na niewydolność serca, a ryzyko wystąpienia niewydolności serca wynosi 20% niezależnie od płci. Niewydolność serca jest przyczyną około 5% wszystkich hospitalizacji dorosłych, a ponad 20% zgonów w 2013 roku, w USA, można przypisać tej chorobie [1]. Mimo stosowania konwencjonalnej terapii przy użyciu leków blokujących układ RAA (ang. *renin-angiotensin-aldosterone*; renina-angioten-

syna-aldosteron) oraz antagonistów receptorów beta-adrenergicznych, śmiertelność w tej chorobie nadal pozostaje wysoka. Skłania to do poszukiwania nowych strategii farmakologicznych. Obecnie leczenie niewydolności serca skupia się na modyfikacji procesów hemodynamicznych i przemian neurohormonalnych. Poglębianie wiedzy o patofizjologii niewydolności serca jest niezbędne wobec niezadowalających efektów leczenia tej choroby przy użyciu konwencjonalnych terapii [2]. Doprowadziło to do rozwoju terapii skupiającej się na zwiększaniu wydajności energetycznej mięśnia sercowego. Najnowsze leki poprawiają funkcję mitochondriów zwiększając produkcję energii, co skutkuje mniejszym zużyciem tlenu na wyprodu-

kowanie 1 mola ATP (ang. *adenosine triphosphate*; adenosynotrifosforan). Praca ta ma na celu przedstawienie metabolicznych i mitochondrialnych zmian występujących w niewydolności serca oraz postępów w leczeniu metabolicznym tej choroby.

Patofizjologia w rozwoju niewydolności serca

Zmiany metabolizmu w mięśniu sercowym u chorych z niewydolnością serca nie zostały w pełni poznane [3]. W przebiegu niewydolności serca może dojść do powstania nadmiaru krążących w ustroju FFA (ang. *free fatty acids*; wolne kwasy tłuszczowe), co przyczynia się do rozwoju insulinooporności i zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Istnieje wiele teorii, które starają się tłumaczyć zmiany gospodarki węglowodanowej u chorych z niewydolnością krążenia [3]. Jedna z teorii przypisuje upośledzoną oksydację glukozy w niewydolności serca mnogim dysfunkcjom występującym w obrębie mitochondriów, zmniejszeniu ekspresji genów odpowiedzialnych za glikolizę i oksydację glukozy oraz zmniejszeniu ekspresji kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej [4]. Oksydacja kwasów tłuszczowych wymaga większej podaży tlenu i skutkuje zmniejszoną mechaniczną wydolnością serca i redukcją produkcji ATP w porównaniu do utleniania glukozy. Zużycie tlenu przy metabolizmie kwasów tłuszczowych w porównaniu do metabolizmu glukozy jest większe o około 30–50%. W przebiegu cukrzycy, która jest chorobą cywilizacyjną, również może dojść do uszkodzenia kardiomiocytów i rozwinięcia niewydolności serca. Kardiomiopatia cukrzycowa jest chorobą niezależną od naczyniowych powikłań cukrzycy. Przez swój patofizjologiczny związek z zaburzeniami metabolicznymi jest czynnikiem gorszego rokowania w przebiegu niewydolności serca. W trakcie rozwoju kardiomiopatii cukrzycowej można wcześniej zaobserwować hipertrofię lewej komory i remodeling struktury serca, co objawia się dysfunkcją rozkurczową i/lub skurczową oraz zmniejszeniem frakcji wyrzutowej. Na podstawie ostatnich badań można wysnuć wniosek, że zmiany metabolizmu mięśnia sercowego w przebiegu cukrzycy przyczyniają się do dysfunkcji skurczowej w wyniku wystąpienia insulinooporności [5]. W etiologii kardiomiopatii cukrzycowej wydaje się odgrywać ważną rolę translokaza kwasów tłuszczowych, której synteza w przebiegu cukrzycy ulega zwiększeniu [6].

Ostatnie badania wykazały istotną rolę, jaką odgrywa dysfunkcja mitochondriów w patogenezie

niewydolności serca [7]. Rola ta nie jest w pełni poznana i istnieją pewne sprzeczne doniesienia na ten temat. Jednakże jest prawdopodobne, że wiele różnych czynników przyczynia się do dysfunkcji mitochondriów, która ostatecznie prowadzi do niewydolności serca.

Jednym z możliwych mechanizmów zmieniającym funkcję mitochondriów jest zaburzenie ich biogenezy. Zarówno u ludzi, jak i u szczurów wykazano zmniejszenie ilości mtDNA (ang. *mitochondrial DNA*; mitochondrialne DNA) oraz liczby mitochondriów w niewydolnym sercu. Co więcej, wczesne odwrócenie tego procesu okazało się mieć działanie kardioprotekcyjne. Produkcja nowych mitochondriów jest stymulowana przez PGC1 α (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α* ; koaktywator 1 α receptora gamma aktywowanego proliferatorami peroksysomów) jądrowo kodowane białko, którego produkcja zwiększa się w stanach zwiększonego zapotrzebowania na energię. Prowadzi to do pobudzenia proliferacji mitochondriów [7].

Nadprodukcja ROS (ang. *reactive oxygen species*; reaktywne formy tlenu) została powiązana z rozwojem strukturalnych i funkcjonalnych zmian zachodzących w niewydolnym sercu. Stres oksydacyjny, spowodowany występowaniem nadmiaru reaktywnych form tlenu został przyczynowo powiązany z progresją niewydolności serca. Wiele wewnątrzkomórkowych ROS, włączając w to ponadtlenki, rodniki hydroksylowe i nadtlenek wodoru, fizjologicznie powstaje jako produkty uboczne procesów energetycznych zachodzących w mitochondriach. Różnorodność czynników przyczyniających się do nadmiaru produkcji reaktywnych form tlenu skutkuje rozwojem niewydolności serca. Stres oksydacyjny zwiększa aktywność oksydaz, które częściowo są odpowiedzialne za wzrost stężenia ROS. Wiele badań wskazało kolejne czynniki prowadzące do akumulacji ROS w niewydolności serca o różnej etiologii, włączając w to hiperglikemię, niedobór antyoksydantów i stres oksydacyjny w trakcie niedokrwienia [8]. Co więcej, gdy pojawia się nadmiar ROS, następuje uszkodzenie kardiolipiny, kluczowego fosfolipidu błony mitochondrialnej, niezbędnego do produkcji energii w mitochondrium. Mitochondria i mtDNA to najbardziej podatne na uszkodzenie przez ROS struktury z powodu braku w mitochondriach histonów, które chronią przed skutkami działania ROS [9]. W konsekwencji uszkodzenia przez ROS mitochondriów następuje ich dysfunkcja, włączając w to zmniejszoną transkrypcję kodowanych w mito-

chondrium podjednostek łańcucha oddechowego i zmniejszoną wydajność fosforylacji oksydacyjnej. To uszkodzenie i dysfunkcja jeszcze bardziej pogarszają już zmniejszony metabolizm energetyczny obserwowany w niewydolności serca i nasilają wcześniejsze zmiany metaboliczne. W związku z uszkodzeniem przez ROS mitochondriów funkcja kardiomiocytów zostaje zaburzona. Dochodzi do zaburzeń kurczliwości i zaburzeń transportu jonów, szczególnie wapnia. Dodatkowo ROS regulują aktywność kaskad sygnałowych, takich jak PKC (ang. *protein kinase C*; kinaza białkowa C) MAPK (ang. *mitogen-activated protein kinases*; kinazy aktywowane mitogenami) i białka Ras. Wszystkie wymienione kinazy przyczyniają się do przerostu mięśnia sercowego [10]. Badania na myszach wykazały, że w wyniku dysfunkcji mitochondriów i stresu metabolicznego w niewydolności serca dochodzi do zmniejszenia ilości kardiolipiny, co nie jest składową normalnego procesu starzenia bez obecności patologii w obrębie kardiomiocytów [11].

Leki wpływające na metabolizm mięśnia sercowego stosowane w terapii niewydolności serca

Trimetazydyna

Mechanizmem działania trimetazydyny jest hamowanie tiolazy długłańcuchowego mitochondrialnego 3-ketoacylo koenzymu A, co skutkuje redukcją oksydacji kwasów tłuszczowych w mitochondriach. Mechanizm ten częściowo wzmacnia utlenianie glukozy, zwiększając przy tym efektywną produkcję ATP. Innym korzystnym mechanizmem działania jest bezpośrednie hamowanie przez trimetazydynę akumulacji kolagenu oraz zmniejszenie syntezy CTGF (ang. *connective tissue growth factor*; czynnik wzrostu tkanki łącznej), co zmniejsza włóknienie serca [12]. Zapobieganie procesowi remodelingu mięśnia sercowego skutkuje poprawą kurczliwości serca, zwiększeniem frakcji wyrzutowej oraz zmniejszeniem objawów niewydolności serca. Trimetazydyna zwiększa także metabolizm fosfolipidów błonowych kardiomiocytów w trakcie niedokrwienia, co zwiększa tolerancję komórek na uszkodzenia związane z niedokrwieniem [13]. Trimetazydyna pomaga zachować prawidłowy metabolizm energetyczny kardiomiocytów, zwiększając stosunek PCr/ATP (ang. *phosphocreatine/adenosine triphosphate*; fosfokreatyna/adenozynotrifosforan) o 33% [14]. Z przeprowadzonych badań wynika, że trimetazydyna zwiększa frakcję wyrzutową lewej komory

u pacjentów z niewydolnością serca, po jej dodaniu do standardowej terapii, w porównaniu do *placebo* [15]. Wykazano również, że trimetazydyna zwiększa odpowiedź na dobutaminę u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną oraz zwiększa $\text{VO}_2 \text{ max}$ (ang. *maximal oxygen consumption*; maksymalna wartość poboru tlenu) [16]. W wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu retrospektywnym, obejmującym 699 pacjentów z niewydolnością serca w skali NYHA od II do IV, z frakcją wyrzutową < 45%, wykazano, że trimetazydyna zwiększyła pięcioletnie przeżycie o 11,3% [12]. Obecnie, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) zaleca stosowanie trimetazydyny w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej, jeżeli objawy utrzymują się mimo leczenia lekami β -adrenolitycznymi. Stosowanie trimetazydyny uważane jest za bezpieczne w leczeniu niewydolności serca [17].

Ranolazyna

Ranolazyna jest modulatorem metabolizmu kardiomiocytów o budowie chemicznej podobnej do trimetazydyny. Farmakologicznym mechanizmem działania ranolazyny jest hamowanie późnych prądów sodowych w kardiomiocytach, co prowadzi do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia sodu. Powoduje to obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia. Klinikcznym wyrażeniem tych zmian na poziomie metabolicznym jest skrócenie odstępu QTc (ang. *corrected QT interval*; skorygowany odstęp QT), a także poprawa relaksacji i zmniejszenie sztywności rozkurczowej lewej komory. Ranolazyna wykazuje potencjalną skuteczność w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych i komorowych. Ranolazyna wykazuje szerokie spektrum działań niepożądanych, które ograniczają jej zastosowanie, najczęściej są to: zawroty głowy, nudności, astenia i zaparcia [18]. Badano korzyści ze stosowania ranolazyny w skurczowej i rozkurczowej niewydolności serca. Wykazano, że lek ten zwiększa frakcję wyrzutową w obu badanych grupach. Inną korzyścią okazało się zmniejszenie liczby incydentów sercowo – naczyniowych, hospitalizacji i śmiertelności [19]. Obecnie ESC zaleca stosowanie ranolazyny w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, którzy nie tolerują leków β -adrenolitycznych [17].

Perheksylina

Perheksylina jest kolejnym lekiem działającym metabolicznie, który pierwotnie był używany jako lek przeciwdusznicy. Jest inhibitorem CPT-1 (ang.

carnitine palmitoyltransferase-1; palmitoilottransferaza karnitynowa-1). Lee i wsp. przeprowadzili badanie kliniczne w celu ustalenia skuteczności perheksyliny w leczeniu niewydolności serca, szczególnie jej wpływu na VO_2 max [20]. Pomimo małej grupy badanej i krótkiego okresu badania (8 tygodni), udowodniono zwiększenie VO_2 max w grupie leczonej perheksyliną w porównaniu do pacjentów otrzymujących *placebo*. Poprawa stanu badanych, jaka była zaobserwowana przy leczeniu perheksyliną była większa niż przy terapii ACEI (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors*; inhibitory konwertazy angiotensyny). Dodatkowo wykazano, że perheksylina zwiększa frakcję wyrzutową oraz spoczynkową wartość poboru tlenu. Wykazano także, że terapia tym lekiem poprawia stan energetyczny serca obrazowany wskaźnikiem fosfokreatyna/adenozynotrifosforan, co koreluje z poprawą wydolności chorych wg skali NYHA [21]. Dane te sugerują, że perheksylina może znaleźć zastosowanie jako lek wpływający na metabolizm w niewydolności serca, jednakże, aby to potwierdzić potrzebne są wielośrodkowe badania. Aktualnie perheksylina pomimo potencjalnie korzystnego działania w leczeniu niewydolności serca, nie jest stosowana w praktyce klinicznej, ze względu na działania niepożądane: zawroty głowy, nudności, wymioty, bóle brzucha, ból głowy, wywołanie neuropatii obwodowej i działanie hepatotoksyczne.

Etoximir

Etoximir podobnie jak perheksylina jest inhibitorem CPT-1. Początkowe badania na zwierzętach sugerowały, że etoximir poprawia metabolizm serca u szczurów z cukrzycą. Niestety badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku u chorych z niewydolnością krążenia musiało zostać przedwcześnie zakończone z powodu działania hepatotoksycznego tego leku [22]. Z tego powodu etoximir nie jest stosowany w leczeniu niewydolności serca.

Elamipretyd

Elamipretyd jest lekiem wpływającym na łańcuch oddechowy, jego działanie pomaga w przywróceniu optymalnej bioenergetyki komórki [23]. Sabbah i wsp. wykazali, że lek ten podawany przez okres trzech miesięcy zwiększa frakcję wyrzutową serca psów z niewydolnością krążenia [24].

Do tej pory nie przeprowadzono wielu badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku w niewydolności krążenia u ludzi. Daubert

i wsp. w dwóch badaniach oceniali bezpieczeństwo terapii elamipretydem u pacjentów z niewydolnością serca z frakcją wyrzutową $\leq 35\%$ [25,26]. Po podaniu pojedynczej dawki leku nie obserwowano u chorych istotnych działań niepożądanych. Hemodynamiczne parametry serca i ciśnienia krwi pozostawały stabilne u wszystkich pacjentów, co sugeruje, że elamipretyd może być stosowany łącznie z lekami używanymi powszechnie w leczeniu niewydolności serca. Podanie elamipretydu w 4-godzinnej infuzji dożylniej powodowało zmniejszenie objętości późnorozkurczowej i późnorozkurczowej lewej komory wraz ze wzrostem frakcji wyrzutowej. Badacze ci sugerują, że lek ten może być pomocny u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Potrzebne są jednak dalsze wielośrodkowe badania kliniczne w celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania elamipretydu u chorych z niewydolnością serca.

Obecnie oczekuje się wyników badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wielokrotnych iniekcji elamipretydu u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową [27].

Rola koenzymu Q_{10} u chorych z niewydolnością serca

Koenzym Q_{10} jest lipofilną substancją wchodzącą w skład większości błon komórkowych. Jego najważniejszą rolą jest udział w reakcjach utleniania i redukcji prowadzących do powstania ATP, zachodzących w mitochondriach [28]. Koenzym Q_{10} wykazuje właściwości antyoksydacyjne. Wykazano, że substancja ta hamuje peroksydację lipidów błony komórkowej i zmniejsza utlenianie lipoprotein [29]. Korzystne działanie koenzymu Q_{10} u chorych z niewydolnością serca potwierdzono w badaniu Q-SYMBIO, w którym oceniano skuteczność podawania koenzymu Q_{10} u pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu do *placebo*. Do badania zakwalifikowano 420 pacjentów chorujących na niewydolność serca. Koenzym Q_{10} podawano 3 razy dziennie po 100 mg. Suplementacja istotnie zmniejszała ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca i śmiertelność niezależnie od przyczyny [30]. Wyniki badania sugerują korzystną rolę koenzymu Q_{10} w leczeniu niewydolności serca.

Wnioski

Pogłębienie wiedzy dotyczącej patofizjologii niewydolności serca doprowadziło do opracowania nowych, nowoczesnych terapii. Niewydolność serca cechuje się zaburzeniami metabolicznymi i energetycznymi w kardiomiocytach. Leki takie jak trimetazydyna, ranolazyna i perheksylina wpływają na procesy metaboliczne w mięśniu sercowym. Elamipretyd jest prawdopodobnie pierwszym lekiem przeciwdziałającym powstawaniu dysfunkcji mitochondriów w niewydolności krążenia. Lek ten powoduje poprawę funkcji lewej komory wraz ze zwiększeniem frakcji wyrzutowej. Warto również zwrócić uwagę na korzystną rolę koenzymu Q_{10} w leczeniu niewydolności serca.

Potrzebne są jednak wieloośrodkowe badania kliniczne w celu potwierdzenia roli elamipretydu i innych leków modulujących metabolizm w terapii tej choroby.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Andrzej Pawlik
Katedra i Zakład Fizjologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin
☎ (+48 91) 466 16 11
✉ pawand@poczta.onet.pl

Pismienictwo/References

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447-54.
2. Lang CC, Struthers AD. Targeting the renin–angiotensin–aldosterone system in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):125-34.
3. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac Metabolism in Heart Failure: Implications Beyond ATP Production. *Circ Res*. 2013;113(6):709-24.
4. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):1489-506.
5. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, et al. Diabetic cardiomyopathy: A metabolic perspective. *Am J Cardiol*. 2004;93(8A):13-6.
6. Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: Some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease. *Drugs*. 2014;74:971-80.
7. Bayeva M, Gheorghiade M, Ardehali H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(6):599-610.
8. Zhang M, Shah AM. Reactive oxygen species in heart failure. W: Mebazaa A, Gheorghiade M, Zannad F (red.). *Acute Heart Failure*. Londyn: Wydawnictwo Springer; 2008. ss. 118-23.
9. Parseghian MH, Luhrs KA. Beyond the walls of the nucleus: The role of histones in cellular signaling and innate immunity. *Biochem Cell Biol*. 2006;84(4):589-604.
10. Marquez J, Lee SR, Kim NJ, et al. Rescue of heart failure by mitochondrial recovery. *Int Neurourol J*. 2016;20(1):5-12.
11. Sparagna GC, Chicco AJ, Murphy RC, et al. Loss of cardiac tetralinoleoyl cardiolipin in human and experimental heart failure. *J Lipid Res*. 2007;48(7):1559-70.
12. Fragasso G, Rosano G, Baek SH, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):320-5.
13. Narayanan S, Bhuvaneshwaran JS. Early metabolic intervention in the management of coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2008;18:421-5.
14. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(8):942-8.
15. Brottier L, Barat JL, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1990;11(3):207-12.
16. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2164-70.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, i wsp. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska*. 2016;74,10:1037-147.
18. Codolosa JN, Acharjee M, Figueredo VM. Update on ranolazine in the management of angina. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:353-62.
19. Sossalla S, Maier LS. Role of ranolazine in angina, heart failure, arrhythmias and diabetes. *Pharmacol Ther*. 2012;133(3):311-23.
20. Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M, et al. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment. *Circulation*. 2005;112(21):3280-8.

21. Beadle RM, Williams LK, Kuehl M, et al. Improvement in cardiac energetics by perhexiline in heart failure due to dilated cardiomyopathy. *JACC: Heart Fail.* 2015;3(3):202-11.
22. Holubarsch CJ, Rohrbach M, Karrasch M, et al. Double-blind randomized multicentre clinical trial to evaluate the efficacy and safety of two doses of etomoxir in comparison with placebo in patients with moderate congestive heart failure: The ERGO (etomoxir for the recovery of glucose oxidation) study. *Clin Sci (Lond).* 2007;113(4):205-12.
23. Szeto HH, Birk AV. Serendipity and the discovery of novel compounds that restore mitochondrial plasticity. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(6):672-83.
24. Sabbah HN, Gupta RC, Kohli S, et al. Chronic Therapy With Elamipretide (MTP-131), a Novel Mitochondria-Targeting Peptide, Improves Left Ventricular and Mitochondrial Function in Dogs With Advanced Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9(2):e002206.
25. Daubert MA, Yow E, Dunn G, et al. Effects of a Novel Tetrapeptide in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFREF): A Phase I Randomized, Placebo-Controlled Trial of Elamipretide. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1283.
26. Daubert MA, Yow E, Dunn G, et al. Novel Mitochondria-Targeting Peptide in Heart Failure Treatment: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Elamipretide. *Circ Heart Fail.* 2017;10(12):e004389.
27. Mann J. The Effect of Multiple Injections of Elamipretide on Various Measures of Heart Function in Patients With Chronic Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *BioPortfolio.* 2016, NCT02788747.
28. Cadenas E. Mechanisms of oxygen activation and reactive oxygen species detoxification. W: Ahmad S (red.). *Oxidative Stress and Antioxidant Defenses in Biology.* Boston: Wydawnictwo Springer; 1995. ss.1-61.
29. Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alphanatocopherol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(5):1646-50.
30. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, et al. Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail.* 2014;2(6):641-9.