

## STRESZCZENIE

Niewydolność serca (ang. *heart failure* - HF) jest jednostką chorobową charakteryzującą się niską jakością życia, wysoką częstością hospitalizacji i niekorzystnym rokowaniem. Choroba dotyka ok. 1-2% populacji, a częstość jej występowania systematycznie zwiększa się. Podczas gdy zapadalność na niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory spada (ang. *heart failure with reduced ejection fraction* - HFrEF), częstość występowania niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with preserved ejection fraction* - HFpEF) rośnie i stanowi wyzwanie dla współczesnej kardiologii.

W HF dominującym i najbardziej ograniczającym objawem jest nietolerancja wysiłku fizycznego. Patogeneza tego zjawiska jest wieloczynnikowa i niezbyt dobrze poznana, a nieprawidłowości w zakresie regulacji odruchowej (w tym nadmierna aktywacja układu współczulnego oraz zwiększona wrażliwość chemoreceptorów obwodowych) są elementami tego złożonego procesu.

Główną rolę chemoreceptorów obwodowych (ang. *peripheral chemoreceptors* - PChRs) jest utrzymywanie odpowiedniego stężenia tlenu we krwi obwodowej. W odpowiedzi na hipoksję dochodzi do ich pobudzenia, co w kolejnym etapie stymuluje ośrodki regulatorowe w podwzgórzu i rdzeniu przedłużonym prowadząc do zwiększenia wentylacji minutowej, częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego.

Działanie PChRs obejmuje: 1) aktywność toniczną (ang. *tonic activity* - PChT) - spoczynkową aktywność PChRs w warunkach normoksji przy nieobecności czynnika stymulującego oraz 2) aktywność ostrą (ang. *acute sensitivity* - PChS) - będącą odpowiedzią na działający bodziec.

Udział obu składowych w kontroli procesów oddechowych i hemodynamicznych w czasie wysiłku fizycznego w HF jak dotąd nie został dobrze poznany. Dostępne doniesienia naukowe pokazują, że u pacjentów z HFrEF farmakologiczne zablokowanie lub resekcja PChRs prowadziły do poprawy tolerancji wysiłku fizycznego. Dlatego można przypuszczać, że podobne mechanizmy występują również u chorych z HFpEF.

Głównym celem przedstawionych publikacji była analiza złożonych patofizjologicznych mechanizmów odpowiedzialnych za nietolerancję wysiłku fizycznego u chorych z HF oraz weryfikacja hipotezy, że PChRs uczestniczą w patogenezie duszności wysiłkowej u chorych z HFpEF. Kolejną hipotezą było udowodnienie, że farmakologiczne zablokowanie ww. struktur przy pomocy małych dawek dopaminy prowadzi do poprawy tolerancji wysiłku fizycznego w badanej populacji.

W ramach publikacji pt. ***“Contribution of peripheral chemoreceptors to exercise intolerance in heart failure”*** kompleksowo przedstawiono znaczenie PChRs w wywoływaniu duszności wysiłkowej oraz zmęczenia - objawów najbardziej ograniczających tolerancję wysiłku fizycznego i najczęściej zgłaszanych przez pacjentów z HF. Opisano, w jaki sposób PChRs uczestniczą w wywoływaniu hiperwentylacji, dynamicznej hiperinflacji płuc, oddychania cyklicznego oraz jak modulują aktywność metaboreceptorów, prowadząc do wystąpienia i nasilenia duszności wysiłkowej. Ponadto podkreślono znaczenie zmniejszonego rzutu serca, ograniczenia perfuzji oraz strukturalnych i czynnościowych nieprawidłowości jako głównych determinant zmęczenia mięśni szkieletowych.

W ramach publikacji pt. *“Inhibition of peripheral chemoreceptors improves ventilatory efficiency during exercise in heart failure with preserved ejection fraction – a role of tonic activity and acute reflex response”* wykazano, że PChRs są zaangażowane w procesy regulujące oddychanie, a ich zahamowanie prowadzi do poprawy efektywności wentylacji w czasie wysiłku fizycznego u chorych z HFpEF. Co więcej, udowodniono, że w tej grupie aktywność PChRs była zwiększona, podobnie jak w HFrEF, pomimo prawidłowej frakcji wyrzutowej lewej komory. Unikatową wartością przedstawionego badania okazała się ocena zarówno aktywności ostrej jak i tonicznej u chorych z HFpEF oraz udział każdej komponenty w patogenezie duszności wysiłkowej. Udowodniono, że wyznacznikiem niskiej efektywności wentylacji definiowanej jako wysoki wskaźnik VE/VCO<sub>2</sub> (stosunek wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla) była wysoka PChS. Natomiast PChT odzwierciedlała potencjalną poprawę VE/VCO<sub>2</sub> po farmakologicznym zablokowaniu PChRs.

Zwiększona aktywność chemoreceptorów obwodowych jest udowodnionym czynnikiem odpowiedzialnym za złą tolerancję wysiłku fizycznego u chorych z HFrEF. Liczne interwencje (farmakologiczne i chirurgiczne) w tej grupie chorych prowadziły do poprawy wydolności wysiłkowej. Brak jest podobnych badań w HFpEF. Powyższe publikacje przedstawiają złożony proces regulacji wydolności wysiłkowej w HF, ze szczególnym naciskiem na rolę nadmiernej aktywności PChRs w populacji chorych z HFpEF. Na podstawie naszych obserwacji można przypuszczać, że pacjenci z wysoką toniczną aktywnością PChRs mogą potencjalnie odnieść korzyści z ich blokady, co przełoży się na poprawę tolerancji wysiłku fizycznego – w zakresie lepszej efektywności wentylacyjnej.