

WPLYW NITROGLICERYNY NA CHEMOWRAZLIWOSC OBWODOWA U PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA Z OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ LEWEJ KOMORY

STRESZCZENIE

Wstęp i uzasadnienie podjęcia badań

Niewydolność serca (NS) jest powszechną chorobą dotykającą od 1 do 2,4% populacji, z zapadalnością szacowaną na poziomie 5 zachorowań na 1000 osób rocznie. Współcześnie pacjenci z NS średnio raz w roku wymagają hospitalizacji związanej z chorobą, a przewiduje się, że liczba pobyków w szpitalu spowodowanych NS w ciągu najbliższych 25 lat zwiększy się o połowę. Pomimo współcześnie stosowanego, złożonego leczenia NS, choroba ta prowadzi do pogorszenia jakości życia i skrócenia jego długości, z roczną umieralnością w krajach europejskich na poziomie 23,6% w ostrej i 6,3-8,8% w przewlekłej NS.

Niewydolności serca towarzyszy aktywacja szeregu łuków odruchowych prowadzących do nadmiernej aktywacji układu współczulnego, która w długofalowej perspektywie skutkuje dalszą progresją choroby i gorszym rokowaniem. Dokładne poznanie i opracowanie metod modyfikacji tych mechanizmów patofizjologicznych stwarza szansę na wprowadzenie nowych rozwiązań terapeutycznych. Jednym z patologicznych odruchów prowadzących do zaburzenia równowagi autonomicznej w NS jest zwiększona impulsacja z chemoreceptorów obwodowych, określana mianem wzmożonej chemowrażliwości obwodowej. Chemoreceptory obwodowe zlokalizowane są u ludzi głównie w kłębkach szyjnych znajdujących się bilateralnie w rozwidleniu tętnicy szyjnej wspólnej. Ich fizjologiczną rolą jest detekcja hipoksemii oraz hiperkapnii, a ich pobudzenie prowadzi do hiperwentylacji, wzrostu częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego. Ma to na celu poprawę efektywności wymiany gazowej i odczuwane jest przez pacjentów jako subiektywne poczucie duszności. W warunkach normoksji chemoreceptory obwodowe wykazują ciągłą aktywność toniczną. Podwyższona chemowrażliwość obwodowa występuje u 40-61% chorych z NS. Pacjenci z wysoką chemowrażliwością mają gorszą tolerancję wysiłku, niższą frakcją wyrzutową lewej komory, częściej występują u nich arytmie i rokują gorzej. Dlatego też modyfikacja odpowiedzi z kłębków szyjnych wydaje się być obiecującym celem terapeutycznym w NS.

Za chemopercepcję w kłębkach szyjnych odpowiadają głównie komórki typu I, które w odpowiedzi na bodziec uwalniają szereg przekaźników o działaniu stymulującym sąsiednie, aferentne zakończenia nerwowe. Poza przekaźnikami pobudzającymi do szczeliny synaptycznej uwalniane są również przekaźniki o działaniu modulującym, w tym tlenek azotu (NO), który odpowiada za samoograniczenie aktywacji zarówno komórek kłębka jak i zakończeń nerwowych. Na modelach zwierzęcych wykazano, że NS prowadzi do spadku aktywności syntetaz NO m.in. w chemoreceptorach obwodowych i związanego z tym niedoboru NO. Udowodniono również, że podaż donorów NO powoduje odwrócenie nadmiernej aktywacji chemoreceptorów obwodowych. Preparaty będące źródłem NO są stosowane w kardiologii od wielu lat, również w leczeniu ostrej NS, na przykład w postaci dożylnych wlewów nitrogliceryny (NTG). Jednak wpływ NTG na chemowrażliwość obwodową u pacjentów z niewydolnością serca nie był dotychczas oceniany.

Cel pracy

Głównym celem niniejszej pracy jest ocena wpływu dożylniej suplementacji NO, w postaci wlewu NTG w małej dawce, na odpowiedź wentylacyjną (chemowrażliwość obwodową) i hemodynamiczną na hipoksję u chorych z NS z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Ponadto przeanalizowano wpływ dożylniej podaży NTG na zmienność rytmu serca i odpowiedź z baroreceptorów tętnicznych w tej grupie chorych.

Materiały i metody

Do badania włączono 15 mężczyzn w wieku 62 [IQR 59-68] lat z NS z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą średnio 27 (± 6)%. U każdego pacjenta dwukrotnie wykonano badanie ostrej odpowiedzi z chemoreceptorów obwodowych metodą przejściowej hipoksji, oddzielnie w trakcie wlewu placebo (sól fizjologiczna) i NTG (Perlinganit). Odpowiedź wentylacyjną na hipoksję (HVR) obliczano jako współczynnik regresji funkcji opisującej zależność pomiędzy wartościami wentylacji minutowej i odpowiadającymi im minimalnymi wartościami SpO₂. Nachylenie krzywej regresji używano analogicznie do określenia odpowiedzi częstości akcji serca (HRR), ciśnienia skurczowego (SBPR) i ciśnienia rozkurczowego (DBPR) na hipoksję. Parametry zmienności rytmu serca i barowrażliwości

metodą sekwencyjną oceniano podczas rejestracji parametrów spoczynkowych przed i w trakcie wlewu NTG/placebo.

Wyniki i wnioski

W badanej grupie chorych wykazano istotną redukcję chemowrażliwości obwodowej podczas dożyłnej podaży NTG – z 1,02 [IQR 0,44-1,35] do 0,54 [IQR 0,40-1,07] L/min/SpO₂ ($p=0,017$). Spadek HVR był tym większy im wyższa była spoczynkowa wentylacja minutowa (MV R= -0,68; $p=0,007$) i HVR (R= -0,72; $p=0,003$) na wlewie placebo, a także im niższe odchylenie standardowe odstępów NN (SDNN R= 0,62; $p=0,03$) – parametr zmienności rytmu serca, którego obniżenie świadczy o przesunięciu równowagi autonomicznej w kierunku nadmiernej aktywności układu współczulnego. Odnotowano również redukcję odpowiedzi DBR na hipoksję w trakcie wlewu NTG z 0,31 [IQR 0,18-0,42] do 0,19 [IQR 0,13-0,29] mmHg/SpO₂ ($p=0,047$). Nie wykazano istotnego wpływu wlewu NTG na HRR, SBPR, zmienność rytmu serca, jednak obserwowano trend w kierunku zmniejszania odpowiedzi z baroreceptorów tętnicznych mierzonej metodą sekwencyjną.

Uzyskane wyniki potwierdzają doniesienia z badań na modelach zwierzęcych. Suplementacja NO u pacjentów z NS obniża chemowrażliwość obwodową, a siła tego efektu rośnie wraz z wyjściową wartością tego parametru. Odwracalne hamowanie odpowiedzi z kłębków szyjnych z zastosowaniem NO może być alternatywą dla trwałej destrukcji tych struktur, która była już wykonywana u chorych z NS. Chirurgiczne usunięcie kłębków szyjnych w tej grupie pacjentów skutkowało spadkiem chemowrażliwości obwodowej i napięcia układu współczulnego oraz poprawą tolerancji wysiłku fizycznego. Jednak u części badanych pacjentów modyfikacja odpowiedzi z chemoreceptorów była związana z nasileniem zaburzeń oddychania podczas snu. W grupie pacjentów kwalifikowanych do usunięcia kłębków szyjnych wlew NTG mógłby posłużyć jako badanie skринingowe, mające na celu wyłonienie grupy chorych, którzy mogliby odnieść największe korzyści z resekcji kłębków szyjnych oraz oceny ryzyka wystąpienia potencjalnych powikłań, przykładowo poprzez ocenę nocnych desaturacji podczas wlewu NTG. Jedną z inspiracji do podjęcia mojego badania były dane o skuteczności podaży standaryzowanego soku z buraka jako donora NO w redukcji chemowrażliwości obwodowej u starszych, zdrowych osób, u których z racji wieku, podobnie

jak u osób z NS, należy się spodziewać zmniejszonej aktywności syntetaz NO w obrębie kłębków szyjnych. W świetle tych doniesień przewlekła terapia azotanami lub wprowadzenie do diety pacjentów z NS standaryzowanych bogatych w NO produktów mogłoby być wykorzystane jako alternatywa do leczenia zabiegowego. Należy jednak wziąć pod uwagę aspekty związane z wchłanianiem NO drogą pokarmową, które zależy m.in. od pH żołądka czy flory bakteryjnej jamy ustnej, co może utrudniać efektywność takiej terapii w codziennej praktyce.

Przeprowadzony przeze mnie eksperyment stanowi wstęp do dalszych badań nad możliwościami farmakologicznej redukcji nadwrażliwości chemoreceptorów obwodowych u pacjentów z NS poprzez ingerencję w biodostępność NO. Celem kolejnych projektów będzie zbadanie wpływu podaży donorów NO na toniczną aktywność chemoreceptorów, a także ocena odległych efektów takiej terapii w postaci wpływu na jakość życia i rokowanie pacjentów z NS.

EFFECT OF NITROGLYCERIN ON PERIPHERAL CHEMOSENSITIVITY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

SUMMARY

Background and rationale for undertaking the study

Heart failure (HF) is a common disease affecting between 1 and 2.4% of the population, with an incidence estimated at 5 cases per 1,000 people per year. Today, patients with HF require disease-related hospitalization on average once a year, and the number of hospital stays due to HF is expected to increase by half in the next 25 years. Despite contemporary, complex treatments for HF, the disease leads to a deterioration in quality of life and shortened life expectancy, with annual mortality in European countries at 23.6% in acute and 6.3-8.8% in chronic HF.

Heart failure is accompanied by the activation of several reflexes, leading to overactivation of the sympathetic nervous system, which, in the long term, results in further disease progression and a worse prognosis. A thorough understanding and development of methods to modify these pathophysiological mechanisms provides an opportunity to introduce new therapeutic solutions. One of the pathological reflexes leading to autonomic imbalance in HF is increased sensitivity of peripheral chemoreceptors, defined as increased peripheral chemosensitivity. Peripheral chemoreceptors are located mainly in the carotid body in the bifurcation of the common carotid artery. Its physiological role is to detect hypoxemia and hypercapnia, and its stimulation leads to hyperventilation, increased heart rate, and blood pressure. This results in improvement efficiency of gas exchange and is experienced by patients as a subjective sense of dyspnea. Under normoxia, peripheral chemoreceptors show continuous tonic activity. Elevated peripheral chemosensitivity occurs in 40-61% of patients with HF. Patients with high chemosensitivity have poorer exercise tolerance, lower left ventricular ejection fraction, more frequent arrhythmias, and a worse prognosis. Therefore, modifying the response from the carotid body appears to be a promising therapeutic target in HF.

Type I cells of carotid bodies play the main role in chemoreception. They, in response to a stimulus, release several neurotransmitters with the effect of stimulating neighboring afferent nerve endings. In addition to excitatory transmitters, modulatory transmitters are released into the synaptic gap, including nitric oxide (NO). Nitric oxide by inhibiting the activation of both carotid body cells and nerve endings is responsible for the self-limiting activation. In animal models, HF has been shown to lead to a decrease in NO synthase activity in peripheral chemoreceptors and an associated NO deficiency. The supply of NO has also been shown to reverse the excessive activation of peripheral chemoreceptors. Preparations that are a source of NO have been used in cardiology for many years, including in the treatment of acute HF, for example, in the form of intravenous nitroglycerin (NTG) infusions. However, the effect of NTG on peripheral chemosensitivity in patients with heart failure has not yet been evaluated.

Aim of the study

The main objective of this study was to evaluate the effect of intravenous NO supplementation, in the form of low-dose NTG infusion, on the ventilatory (peripheral chemosensitivity) and hemodynamic response to hypoxia in HF patients with reduced left ventricular ejection fraction. In addition, the effect of intravenous NTG supply on heart rate variability and response from arterial baroreceptors in this group of patients were analyzed.

Materials and methods

Fifteen men aged 62 [IQR 59-68] years with HF with a reduced left ventricular ejection fraction averaging 27 ($\pm 6\%$) were included in the study. The acute response from peripheral chemoreceptors by transient hypoxia was observed twice in each patient, separately during the infusion of placebo (saline) and NTG (Perlinganite). The ventilatory response to hypoxia (HVR) was calculated as the regression coefficient of a function describing the correlation between minute ventilation values and the corresponding minimum SpO₂ values. The slope of the regression curve was used analogously to determine the heart rate response (HRR), systolic blood pressure response (SBPR), and diastolic blood pressure response (DBPR) to hypoxia. Parameters of heart rate variability and baroreflex sensitivity by the sequential method were assessed during the recording of resting parameters before and during NTG/placebo infusion.

Results and conclusions

The study group showed a significant reduction in peripheral chemosensitivity during the intravenous supply of NTG - from 1.02 [IQR 0.44-1.35] to 0.54 [IQR 0.40-1.07] L/min/SpO₂ ($p=0.017$). The decrease in HVR was greater the higher the resting minute ventilation (MV $R= -0,68$; $p=0,007$) and HVR ($R= -0,72$; $p=0,003$) on the placebo infusion, as well as the lower the standard deviation of NN intervals (SDNN $R= 0,62$; $p=0,03$), a parameter of heart rate variability whose decrease indicates a shift in autonomic balance toward sympathetic overactivity. There was also a reduction in the DBPR to hypoxia during NTG infusion from 0.31 [IQR 0.18-0.42] to 0.19 [IQR 0.13-0.29] mmHg/SpO₂ ($p=0.047$). There was no significant effect of NTG infusion on HRR, SBPR, or heart rate variability, but there was a trend toward decreased response from arterial baroreceptors as measured by the sequential method.

The results confirm reports from animal model studies. NO supplementation in HF patients reduces peripheral chemosensitivity, and the strength of this effect increases with the baseline value of this parameter. Reversible inhibition of the response from the carotid body using NO may be an alternative to the permanent destruction of these structures, which has already been performed in patients with HF. Surgical removal of the carotid body in this group of patients resulted in a decrease in peripheral chemosensitivity and sympathetic nervous system tone, as well as improved exercise tolerance. However, in some of the patients studied, modification of responses from chemoreceptors was associated with an increase in sleep apnea. In a group of patients qualified for carotid body resection, NTG infusion could serve as a screening study to identify a group of patients who could benefit most from carotid body resection and assess the risk of potential complications, for example, by evaluating nocturnal desaturations during NTG infusion. The efficacy of the supply of standardized beetroot juice as an NO source in reducing peripheral chemosensitivity were also proven in older, healthy individuals, who, due to their age, like patients with HF, are expected to have reduced NO synthase activity within the carotid body. Considering these reports, chronic nitrate therapy or the introduction of standardized NO-rich foods into the diet of HF patients could be used as an alternative to surgical treatment. However, aspects related to NO absorption via the gastrointestinal route, which depends on gastric pH or oral bacterial flora, should be considered, as alterations may hinder the effectiveness of such therapy in daily practice.

This study is a prelude to further research into the possibilities of pharmacologically reducing peripheral chemoreceptor hypersensitivity in HF patients by interfering with NO bioavailability. Subsequent projects will aim to analyze the effects of NO delivery on tonic chemoreceptor activity, as well as to assess the long-term effects of such therapy in terms of impact on quality of life and prognosis of patients with HF.