

Instytut Chorób Serca, Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ROZPRAWA DOKTORSKA

Wpływ nitrogliceryny na chemowrażliwość obwodową u pacjentów
z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

lek. Anna Langner-Hetmańczuk

Promotor

Prof. dr hab. Piotr Ponikowski

Wrocław 2024

PODZIĘKOWANIA

Mojemu Promotorowi - Prof. dr hab. n. med. Piotrowi Ponikowskiemu - za inspirację,
motywację i pomoc w pracy naukowej

Kolegom z Pracowni Elektrofizjologii Instytutu Chorób Serca, a w szczególności
dr n. med. Stanisławowi Tubkowi - za wszelką pomoc, cierpliwą edukację i serdeczność

Mojej Rodzinie - za nieustające wsparcie na wszystkich etapach kształcenia

Mojemu Mężowi - za siłę i wiarę we mnie

SPIS TREŚCI

1. WPROWADZENIE

1.1 Chemoreceptory obwodowe

1.1.1 Chemoreceptory obwodowe - rys historyczny

1.1.2 Znaczenie fizjologiczne, lokalizacja i budowa chemoreceptorów obwodowych

1.1.3 Komórki typu I i II oraz chemopercepcja

1.1.4 Neuroprzekaźniki

a) Acetylocholina

b) Adenozyna i trifosforan adenozyny

c) Dopamina

d) Tlenek azotu - szczególna rola

1.1.5 Odpowiedź wentylacyjna i hemodynamiczna na pobudzenie chemoreceptorów obwodowych

1.2 Niewydolność serca

1.2.1 Niewydolność serca jako powszechna choroba o niekorzystnym rokowaniu

1.2.2 Teoria hemodynamiczna i neurohumoralna a farmakoterapia niewydolności serca

1.2.3 Aktywacja układu współczulnego w niewydolności serca

1.3 Chemowrażliwość obwodowa a niewydolność serca

1.3.1 Mechanizmy prowadzące do zwiększonej chemowrażliwości obwodowej w niewydolności serca

1.3.2 Częstość występowania zwiększonej chemowrażliwości obwodowej w niewydolności serca i jej znaczenie kliniczne

1.4 Chemoreceptory obwodowe jako cel terapeutyczny

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

3. GRUPA BADANA I METODY BADAŃ

3.1 Grupa badana

3.2. Schemat badania

3.3. Metodyka badań

3.3.1 Badania laboratoryjne

3.3.2. Przezklatkowe badanie echokardiograficzne

3.3.3. Protokół badania oceniającego wpływ nitrogliceryny na chemowrażliwość obwodową

3.3.4. Parametry oceniane w czasie badania

3.3.5 Ocena chemowrażliwości obwodowej metodą przejściowej hipoksji

3.3.6. Ocena odpowiedzi hemodynamicznej na pobudzenie chemoreceptorów obwodowych metodą przejściowej hipoksji

3.3.7. Ocena zmienności rytmu serca

3.3.8. Ocena odruchu z baroreceptorów tętniczych

3.3.9. Analiza statystyczna

4. WYNIKI BADAŃ

4.1. Charakterystyka badanej populacji

4.2 Wyjściowe parametry oddechowe i hemodynamiczne oraz ich zmiany pod wpływem dożylniej podaży badanych substancji

4.2.1. Wpływ placebo na spoczynkowe parametry wentylacyjne i hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca

4.2.2. Wpływ nitrogliceryny na spoczynkowe parametry wentylacyjne i hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca

4.3. Wpływ nitrogliceryny na chemowrażliwość obwodową i odpowiedź hemodynamiczną na hipoksję

4.4. Zależności pomiędzy parametrami klinicznymi, echokardiograficznymi i wynikami podstawowych badań laboratoryjnych a chemowrażliwością obwodową i odpowiedzią hemodynamiczną na hipoksję

4.5. Zależności pomiędzy spoczynkowymi parametrami oddechowymi i hemodynamicznymi a chemowrażliwością obwodową i odpowiedzią hemodynamiczną na hipoksję

4.6. Zależności pomiędzy chemowrażliwością obwodową i odpowiedzią hemodynamiczną na hipoksję

4.7. Ocena zmienności rytmu serca

4.7.1. Wpływ placebo na zmienność rytmu serca

4.7.2. Wpływ nitrogliceryny na zmienność rytmu serca

4.7.3. Zależności pomiędzy spoczynkowymi parametrami zmienności rytmu serca a chemowrażliwością obwodową i zmianą chemowrażliwości na wlewie nitrogliceryny

4.8. Ocena odpowiedzi z baroreceptorów tętniczych

5. DYSKUSJA

5.1. Grupa badana

5.2. Wpływ nitrogliceryny na parametry spoczynkowe

5.3. Spoczynkowa zmienność rytmu serca i wpływ nitrogliceryny na mierzone parametry

5.4. Spoczynkowa odpowiedź z baroreceptorów tętniczych i wpływ nitrogliceryny

5.5. Chemowrażliwość obwodowa i wpływ nitrogliceryny

5.6. Odpowiedź hemodynamiczna na hipoksję i wpływ nitrogliceryny

5.7. Czynniki predykcyjne dla redukcji chemowrażliwości obwodowej w trakcie podaży nitrogliceryny

6. PODSUMOWANIE

7. WNIOSKI

8. WYKAZ SKRÓTÓW

9. BIBLIOGRAFIA

10. STRESZCZENIE

11. SUMMARY

1. WPROWADZENIE

1.1. Chemoreceptory obwodowe

1.1.1. Chemoreceptory obwodowe - rys historyczny

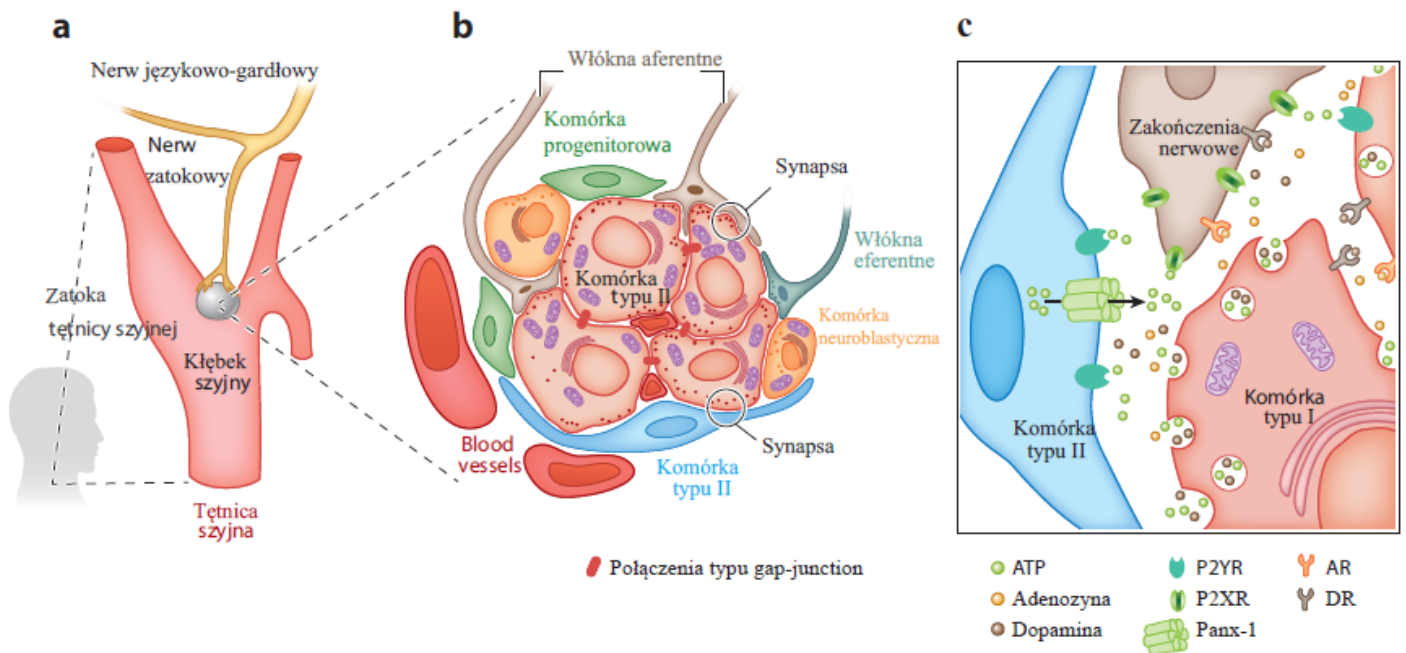
Poznanie fizjologii człowieka leży u podstaw medycyny i stanowi niezbędny element w opracowywaniu nowych metod terapii. Choć obecność kłębków szyjnych opisano na podstawie badań autopsyjnych już w XVIII wieku, długo uważano, że za regulację częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego i wentylacji odpowiada bezpośrednio centralny układ nerwowy. Pierwsze doniesienia obalające tę teorię pochodziły z 1900 r. od Pagano i Siciliano, którzy, obserwując reakcję naczyń krwionośnych na roztwór cyjanku potasu, odkryli, że okolica rozdwojenia tętnicy szyjnej jest szczególnie podatna na stymulację o ogólnoustrojowych skutkach [1,2]. Ostatecznych dowodów na występowanie w tym miejscu baroreceptorów obwodowych, dostarczył w latach 1923-1927 Henrich Hering [3]. Dowiódł on, że mechaniczna lub elektryczna stymulacja okolicy rozdwojenia tętnicy szyjnej wspólnej prowadzi do bradykardii i hipotonii, a opracowany przez niego test masażu zatoki szyjnej jest do dziś używany w praktyce klinicznej [3]. Niemal jednocześnie Jean-François i Corneille Heymans wykazali na parabiotycznym modelu dwóch połączonych ze sobą psów, że regulacja oddychania jest krytycznie zależna od składu krwi przepływającej przez rejon szyjno-aortalny [4,5]. Na podstawie szczegółowej analizy anatomii i histologii kłębków szyjnych u wielu gatunków ssaków, w tym u człowieka, hiszpański badacz, Fernando da Castro, zaproponował hipotezę o dwoistej funkcji struktur znajdujących się w obrębie zatoki tętnicy szyjnej. Postulował on, że część z nich stanowi baroreceptory odpowiadające za natychmiastową reakcję na zmiany ciśnienia krwi, a detekcja składu chemicznego krwi odbywa się dzięki chemoreceptorom kłębków szyjnych [6]. Dalsze eksperymenty da Castro zostały przerwane przez hiszpańską wojnę domową, ale belgijska grupa badaczy pod przewodnictwem Heymans'a potwierdziła, że początek łuku odruchowego regulującego częstość oddychania znajduje się w chemoreceptorach kłębków szyjnych [7]. Ukoronowaniem tego dokonania, podkreślającym znaczenie odkrycia chemoreceptorów obwodowych było przyznanie Heymans'owi nagrody Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii w 1938 r. Belgijski naukowiec, odbierając nagrodę po zakończeniu II wojny światowej, w mowie noblowskiej wspominał znaczenie dokonań poprzedników, w tym da Castro, dla jego odkrycia. Choć noblista nie podzielił się swoją nagrodą, źródła donoszą, że obaj naukowcy do końca życia pozostawali w przyjaźni i wzajemnej afirmacji, a skala złożoności przedmiotu

ich rozważań sprawia, iż chemowrażliwość obwodowa wciąż pozostaje celem badań wielu grup naukowców [8].

1.1.2 Znaczenie fizjologiczne, lokalizacja i budowa chemoreceptorów obwodowych

Chemoreceptory obwodowe odpowiadają za odruchową kontrolę wentylacji. W odpowiedzi na spadek stężenia tlenu we krwi lub obniżenie pH krwi dochodzi do ich pobudzenia i w efekcie do wzrostu częstości oddechów oraz ciśnienia tętniczego przez skurcz łożyska naczyniowego w obrębie mięśni szkieletowych, nerek i trzewi. W warunkach normoksji chemoreceptory obwodowe wykazują toniczną aktywność stymulującą wentylację, która przy oddychaniu 100% tlenem (hiperoksji) ulega zahamowaniu [9].

Chemoreceptory obwodowe znajdują się wzdłuż aorty (kłębki aortalne) i dużych naczyń tętniczych – tętnicy płucnej, tętnic szyjnych, podobojczykowych, a u niektórych gatunków również w obrębie tętnic trzewnych. W toku ewolucji kręgowców, w związku z adaptacją do oddychania powietrzem atmosferycznym i zanikaniem połączeń żylnotętniczych, kluczowymi „punktami kontrolnymi” stały się kłębki szyjne zlokalizowane bilateralnie w rozwidleniu tętnicy szyjnej wspólnej na tętnicę szyjną wewnętrzną i zewnętrzną – vide Ryc.1a [10]. Wielkość kłębków szyjnych jest proporcjonalna do rozmiaru zwierzęcia i wynosi 50 µg (750 µm długości) u szczura, 600 µg (1,5mm) u kota i do 20 mg (2-3 mm) u dorosłego człowieka [11,12]. W trakcie wzrostu osobniczego rozmiar kłębka szyjnego zwiększa się nawet 3-krotnie, z zachowaniem stałej proporcji tkanki budującej naczynia do pozostałej tkanki kłębka, a regulacja dopływu krwi z tętnic szyjnych (wspólnej, wewnętrznej i zewnętrznej) jest niezależna od przepływu systemowego [13]. Mimo niewielkich rozmiarów tkanki przez każdy jej gram przepływa 10-20 ml krwi na minutę czyli 10 razy więcej niż przez taką samą masę tkanki mózgowej, co czyni kłębki szyjne najlepiej ukrwioną częścią ciała [14-16]. Unerwienie aferentne stanowią zakończenia neuronów zwoju skalistego, które tworzą nerw zatoki szyjnej. Biegają one razem z IX nerwem czaszkowym (językowo-gardłowym) i prowadzą do ośrodka oddechowego w części doogonowej jądra pasma samotnego w obrębie rdzenia przedłużonego. Stymulacja tych nerwów prowadzi również do zwiększonej aktywności kłębków szyjnych, co dowodzi, że część włókien z tego szlaku ma także zdolności przewodzenia w kierunku zstępującym [17]. Włókna eferentne pochodzą od górnego zwoju szyjnego, a główną domeną ich oddziaływania jest regulacja przepływu krwi przez kłębek [18].



Rycina 1. Lokalizacja i budowa kłębka szyjnego

a) rozdzwojenie tętnicy szyjnej wspólnej i lokalizacja kłębka szyjnego b) schematyczna budowa kłębka szyjnego c) potrójna synapsa; skróty: AR – receptor dla adenozyzny, DR – receptor dla dopaminy, Panx-1 – kanał panneksyny-1, P2YR – purynergiczny receptor jonotropowy 2Y, P2XR – purynergiczny receptor metabotropowy 2X. Zmodyfikowano na podstawie Ortega-Sáenz, P., & López-Barneo, J. (2020). *Physiology of the carotid body: from molecules to disease. Annual review of physiology*, 82, 127-149 [19]

1.1.3. Komórki typu I i II oraz chemopercepcja

Zręb kłębka szyjnego budują neuronalne komórki typu I, a każda z nich otoczona jest kilkoma komórkami podporowymi (podobnymi do glejowych) określanymi jako komórki typu II – Ryc. 1b [20]. Właściwa chemopercepcja odbywa się z udziałem komórek typu I, a komórkom typu II początkowo przypisywano jedynie „wspierającą”, odżywczą rolę dla komórek typu I. Tymczasem oprócz tego komórki typu II uczestniczą we wzmocnieniu sygnału pobudzającego przez uwalnianie trifosforanu adenozyzny (ATP) indukowane przez ATP[21]. Ponadto pod wpływem endoteliny-1 w warunkach hipoksji są przekształcane do komórek typu I [22]. Komórki typu I i II wraz z zakończeniami neuronów zwoju skalistego tworzą potrójną synapsę przekazującą za pośrednictwem nerwu językowo-gardłowego impulsację do jądra pasma samotnego w rdzeniu przedłużonym – Ryc.1c [19].

Chemoreceptory obwodowe ulegają pobudzeniu nie tylko w odpowiedzi na hipoksję, ale również na wzrost stężenia jonów wodorowych (H^+) [9]. Ten drugi stymulant może być pochodzenia metabolicznego lub powstawać z rozpadu dwutlenku węgla (CO_2) rozpuszczonego w osoczu, gdzie jest natychmiastowo rozkładany przez anhidrazę węglanową do jonu wodorotlenkowego (CO_2-H^+) oraz jonów wodorowych (H^+). Uważa się, że 20-30%

odpowiedzi na wysokie stężenie CO₂ we krwi zależy od chemoreceptorów obwodowych, a za pozostałe 70-80% odpowiadają chemoreceptory ośrodkowe [21].

Molekularny model chemopercepcji nie został dotychczas precyzyjnie poznany. Zgodnie z jedną z teorii, zwaną teorią błonową, skutek hipoksji w komórkach typu I dochodzi do zahamowania aktywności kanałów potasowych, następczej depolaryzacji błony komórkowej, napływu jonów wapniowych i w efekcie uwolnienia neurotransmiterów [23,24]. Z kolei wysokie stężenie jonów wodorowych hamuje kanały potasowe TASK (TWIK-Related Acid-sensitive K⁺) i sodowe ASIC (Acid-Sensing Ion Channels), co skutkuje depolaryzacją komórek i zależną od jonów wapnia egzocytozą neuroprzebieżników [25,26].

Natomiast według drugiej teorii, nazywanej teorią metaboliczną, spadek ciśnienia parcjalnego tlenu powoduje zahamowanie fosforylacji oksydacyjnej z wtórnym niedoborem ATP prowadzącym do depolaryzacji mitochondriów i sekrecji jonów wapniowych [27]. Jednak żadna z powyższych koncepcji nie tłumaczy w pełni procesów zachodzących w komórkach kłębków szyjnych, a najnowsze doniesienia sugerują mechanizm łączący rolę mitochondriów i błony komórkowej [28].

1.1.4. Neuroprzebieżniki biorące udział w chemopercepcji

Rolę głównych przebieżników pobudzających w obrębie kłębków szyjnych spełniają acetylocholina (ACh) i ATP. Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci w wyniku badań na różnych gatunkach ssaków odkryto również wiele substancji o działaniu modulującym odpowiedź z kłębków szyjnych, takich jak dopamina (DA), histamina, noradrenalina, serotonina, tlenek azotu (NO), tlenek węgla, siarkowodór czy endotelina-1 [21].

a) Acetylocholina

Już w latach 60-tych ubiegłego wieku zidentyfikowano ACh jako główny neuroprzebieżnik stymulujący wydzielany przez komórki typu I kłębków szyjnych i aortalnych w odpowiedzi na hipoksję i hiperkapnię [29-31]. Egzogenna ACh podana w okolicę rozdwojenia tętnicy szyjnej wspólnej prowadzi do wzrostu impulsacji aferentnej z nerwu zatoki szyjnej oraz zwiększenia wentylacji w odpowiedzi na hipoksję [32]. Pobudzający efekt ACh jest wynikiem aktywacji receptorów nikotynowych w zakończeniach nerwowych budujących potrójną synapsę. U niektórych gatunków np. u królików w obrębie neuronów zwoju skalistego, oprócz receptorów nikotynowych, wykazano również obecność receptorów muskarynowych dla ACh. W badaniach *in vitro* blokada tych receptorów przez atropinę okazała się potęgować

pobudzenie powodowane Ach [33]. W wyniku oddziaływania Ach na receptory muskarynowe obserwowane jest więc zmniejszenie, ale nie całkowite zahamowanie pobudzenia nerwu zatoki szyjnej wywołanego aktywacją receptorów nikotynowych. [33,34].

b) Adenozyna i trifosforan adenozyny

ATP jest uwalniany z komórek typu I w odpowiedzi na hipoksję i hiperkapnię [35]. Podobnie jak egzogenna adenozyna, ATP pobudza bezpośrednio zakończenia neuronów zwoju skalistego przez receptory purynergiczne P2X2/3 oraz bierze udział w regulacji przepływu krwi przez kłębek – Ryc. 1c [36]. Ponadto neuroprzebieznik ten oddziałuje na komórki typu II poprzez receptory metabotropowe P2Y2 otwierające kanały panneksyny-1. Prowadzi to do dodatkowego uwalniania ATP z komórek typu II i w ten sposób do amplifikacji sygnału [37]. Reyers i wsp. wykazali, że łączna blokada receptorów dla Ach i P2X2/3 dla ATP nie powoduje całkowitego zniesienia odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję i nie hamuje tonicznej aktywności chemoreceptorów obwodowych, a jedynie ją osłabia [32]. Fakt ten, łącznie z obserwacją o dwukierunkowym rozchodzeniu się prądu hiperpolaryzującego między komórkami typu I a zakończeniami neuronów zwoju skalistego, potwierdza doniesienia o przekazywaniu sygnału również przez bezpośrednie połączenia typu gap-junction w obrębie potrójnej synapsy [32,38].

c) Dopamina

Rola DA w przekaznictwie w obrębie chemoreceptorów obwodowych zależy od jej stężenia i miejsca działania. Receptory D2 dla dopaminy znajdują się zarówno w obrębie komórek typu I kłębka szyjnego jak i w zakończeniach neuronów zwoju skalistego [38,39]. U większości gatunków ssaków (z wyjątkiem królika) podanie egzogennej DA hamuje impulsację nerwu zatoki szyjnej i odpowiedź wentylacyjną na hipoksję i hiperkapnię [40-42]. Działając na presynaptyczne receptory D2 w komórkach typu I DA powoduje zahamowanie tonicznej aktywności kłębków szyjnych przez zatrzymywanie zależnej od wapnia egzocytozy neuroprzebiezników [38]. Natomiast wpływ DA na receptory postsynaptyczne w zakończeniach neuronów zwoju skalistego polega na zależnej od dawki modulacji odpowiedzi na Ach [43,44]. Małe dawki tego przebieznika, przez receptory D2 o dużym powinowactwie do DA, powodują nasilenie pobudzającego działania Ach, a duże dawki, aktywując zarówno receptory D2 jak i D1, jego osłabienie [43,44].

d) Tlenek azotu – szczególna rola

Istotnym modulatorem obwodowej chemopercepcji jest NO. Jako przekaźnik gazowy ma on unikalne możliwości dyfuzji przez błonę komórkową. W związku z tym nie wymaga specyficznego receptora, a mechanizm jego działania polega na modyfikacji białek przez S-nitrozylację cysteiny [21]. Modulowanie odpowiedzi na hipoksję przez NO w obrębie kłębków szyjnych odbywa się na kilku poziomach: 1) naczyń krwionośnych kłębków – przez zależną od cyklicznego guanozynomonofosforanu wazodylatację, skutkującą wzrostem perfuzji i spadkiem chemowrażliwości obwodowej; 2) komórek typu I – przez modyfikację kanałów błonowych oraz wiązanie się z podjednostką oksydazy cytochromowej w mitochondriach, co prowadzi do osłabienia odpowiedzi na hipoksję komórek typu I; 3) zakończeń neuronów zwoju skalistego - przez hiperpolaryzację błon komórkowych i hamowanie pobudliwości [45,46]. NO ulega rozpadowi w ciągu kilku sekund, więc dla efektywnego działania tego przekaźnika konieczna jest jego ciągła synteza [47]. Już w 1993 r. Prabhakar postulował, że wzrost impulsacji z kłębków szyjnych podczas hipoksji jest spowodowany utratą hamującego działania endogennego NO będącego wynikiem spadku aktywności syntetazy tlenku azotu (NOS) [48]. Z kolei przewlekła hipoksja prowadzi do kompensacyjnej nadprodukcji NO i w ten sposób ogranicza przewlekłą aktywację kłębków szyjnych [49,50]. Na podstawie badań z zastosowaniem selektywnych inhibitorów NOS Valdes i wsp. wykazali, że kluczowa w tym mechanizmie jest endotelialna izoforma syntetazy (eNOS) [51]. Natomiast neuronalna forma NOS (nNOS), znajdująca się w obrębie zakończeń neuronów zwoju skalistego, uczestniczy w procesie autoregulacji odpowiedzi z kłębków szyjnych [52]. Podczas hipoksji dochodzi do uwolnienia ATP pobudzającego receptory P2X, które poza przekazaniem impulsacji aferentnej do ośrodków w centralnym układzie nerwowym, odpowiadają również za pobudzenie nNOS do syntezy NO. W tym przypadku NO pełni tu rolę zwrotnego sygnału hamującego aktywację komórek typu I i samoogranicza odpowiedź kłębków szyjnych na hipoksję [53].

Nie tylko endogenne, ale również egzogenne NO powoduje spadek pobudliwości kłębków szyjnych, co potwierdzono w licznych badaniach na modelach zwierzęcych [46,51,54,55]. Odmienne doniesienia pochodzą tylko z jednego eksperymentu, w którym Itturiaga i wsp. wykazali *in vitro* dwoisty, zależny od stężenia tlenu w środowisku, wpływ NO na kłębek szyjny kota [56]. W badaniu tym w warunkach hipoksji NO powodował spadek impulsacji z kłębków szyjnych, a w czasie normoksji obserwowano odwrotny efekt, co może być związane z działaniem NO w obrębie mitochondriów jako wolnego rodnika [45,56].

1.1.5. Odpowiedź wentylacyjna i hemodynamiczna na pobudzenie chemoreceptorów obwodowych

Zarówno hipoksja jak i hiperkapnia prowadzi do pobudzenia komórek typu I kłębków szyjnych. Stamtąd impulsacja aferentna dociera za pośrednictwem nerwu językowo-gardłowego do ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym i dalej do narządów efektorowych, czyli mięśni oddechowych. W efekcie dochodzi do wzrostu częstości i objętości oddechów, czego efektem jest zwiększenie ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi oraz wydalenie dwutlenku węgla [9]. Natężenie odpowiedzi wentylacyjnej w odpowiedzi na stymulację chemoreceptorów obwodowych określa się mianem chemowrażliwości obwodowej, która jest miarą czułości chemoreceptorów. W celu jej określenia u ludzi najczęściej stosuje się pomiar odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję – z ang. *hypoxic ventilatory respons* (HVR), wyrażający stosunek minutowej objętości oddechowej do spadku saturacji krwi tlenem, szczegółowo opisany w rozdziale „Metody” - który określa ostrą odpowiedź na bodziec [57]. Z kolei do wyrażenia tonicznej aktywności chemoreceptorów obwodowych wykorzystuje się pomiar aktywności współczulnej nerwów dochodzących do mięśni szkieletowych (MSNA) w czasie hamowania chemoreceptorów przez oddychanie 100% tlenem [57]. Innym sposobem oceny odpowiedzi z chemoreceptorów obwodowych jest bezpośredni mikroneurograficzny pomiar wyładowań z nerwu zatoki szyjnej, który z uwagi na inwazyjny charakter, częściej stosowany jest w badaniach na zwierzętach [51,58].

Wzrost wentylacji minutowej to nie jedyne następstwo pobudzenia chemoreceptorów obwodowych. Dla utrzymania homeostazy organizmu i zapewnienia tkankom optymalnej podaży tlenu konieczna jest integracja odruchów układu oddechowego - odpowiedzialnego za jego pobieranie ze środowiska - jak i układu krążenia –warunkującego jego dystrybucję. Stymulacja kłębków szyjnych i aortalnych, poprzez aktywację ośrodków współczulnych w pniu mózgu, prowadzi do zwiększonego napięcia układu sympatycznego i wtórnej wazokonstrykcji, która u człowieka i innych dużych ssaków przeważa nad pierwotną, lokalną wazodylatacją będącą wynikiem hipoksji tkankowej [21].

Najbardziej złożony i najmniej poznany jest wpływ pobudzenia chemoreceptorów obwodowych na akcję serca. Aktywacja tych struktur na skutek hipoksji i hiperkapnii wynikających z bezdechu lub hipowentylacji prowadzi do wzrostu oddziaływania parasympatycznej części autonomicznego układu nerwowego na serce i następcej bradykardii [59]. W efekcie opisanego procesu nazywanego „odruchem nurkowania”, kiedy

nie ma możliwości kompensacyjnej hiperwentylacji, zmniejsza się zapotrzebowanie organizmu na tlen. Za bradykardię indukowaną przez hipoksję z hipowentylacją odpowiadają najprawdopodobniej kłębki szyjne, gdyż selektywna aktywacja tych struktur u ludzi z użyciem adenozyiny podawanej do tętnicy szyjnej wspólnej, skutkuje wzrostem wentylacji, ciśnienia tętniczego i spadkiem częstości akcji serca [60].

Z kolei hipoksja będąca wynikiem oddychania powietrzem o zmniejszonej zawartości tlenu np. w czasie przebywania na dużych wysokościach, czemu towarzyszy odruchowa hiperwentylacja, prowadzi do tachykardii i w efekcie do wzrostu rzutu serca, który wraz z obwodową wazokonstrykcją ma poprawić dystrybucję tlenu do krytycznych dla przeżycia narządów [61]. Za indukowaną hipoksją tachykardię odpowiadają najprawdopodobniej kłębki aortalne. Izolowana stymulacja tych struktur u psów prowadzi bowiem do zwiększenia ciśnienia tętniczego i tętna, ale nie wpływa na oddychanie [62]. Efekt ten obserwowano również u ludzi po obustronnej resekcji kłębków szyjnych, u których wykazano indukowany hipoksją wzrost częstości akcji serca pomimo braku odpowiedzi wentylacyjnej [63,64]. Innym potencjalnym odruchem fizjologicznym prowadzącym do przejściowej tachykardii podczas hiperwentylacji jest aktywacja mechanoreceptorów płucnych w czasie wdechu, z następczym osłabieniem hamującego wpływu nerwu błędnego na częstość akcji serca (odruch Heringa-Breuera). Jednak w świetle ostatnich badań wpływ tego odruchu oddechowego u ludzi nie wydaje się mieć istotnego wpływu na odpowiedź sercową w czasie hipoksji [65,66].

1.2. Niewydolność serca

1.2.1 Niewydolność serca jako powszechna choroba o niekorzystnym rokowaniu

Niewydolność serca (NS) definiowana jest jako zespół klinicznych objawów podmiotowych (takich jak duszność i zwiększona męczliwość), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. zmiany osłuchowe nad płucami, obrzęki obwodowe), spowodowanych nieprawidłową budową i/lub funkcją serca, przekładającą się na zwiększone ciśnienie wewnątrzsercowe i/lub obniżony rzut serca [67]. Zgodnie z aktualnym podziałem wyróżniamy NS z zachowaną, łagodnie obniżoną i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF), z punktami odcięcia odpowiednio 50% i więcej, 41-49%, 40% i mniej [67]. Natomiast ze względu na dynamikę objawów NS możemy podzielić na ostrą i przewlekłą.

Szacuje się, że NS dotyczy od 1 do 2,4% populacji osób dorosłych, a ponad połowa z nich to chorzy z NS z obniżoną LVEF [68]. Zapadalność na NS rzędu 5/1000 osób rocznie odnotowaną w brytyjskim badaniu populacyjnym można porównać do liczby nowo wykrytych przypadków najczęściej występujących nowotworów złośliwych (płuca, piersi, jelita grubego i gruczołu krokowego) [69]. Każdy z tych pacjentów co najmniej raz w roku wymaga hospitalizacji, a szacuje się, że ze względu na starzejącą się populację i wzrost częstości występowania chorób współistniejących, w ciągu najbliższych 25 lat liczba pobyków w szpitalu spowodowanych bezpośrednio NS może się zwiększyć nawet o 50% [68,69]. W skali globalnej NS jest więc ogromnym obciążeniem dla systemów opieki zdrowotnej. Natomiast z punktu widzenia chorego NS to przede wszystkim obniżenie jakości życia i, mimo stosowanego leczenia, skrócenie jego długości z roczną umieralnością na poziomie 17,4% do 25,6%, a nawet wyższą u pacjentów z NS z obniżoną LVEF [67,70].

1.2.2 Teoria hemodynamiczna i neurohumoralna a farmakoterapia w niewydolności serca

Obecnie wiadomo, że obniżenie rzutu serca w przebiegu niewydolności układu krążenia uruchamia szereg mechanizmów kompensacyjnych, związanych z aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron i zwiększonym napięciem układu współczulnego, które krótkoterminowo pozwala utrzymać homeostazę organizmu, jednak w dalszej perspektywie uruchamia spiralę dekompensacji, niewydolności wielonarządowej i zgonu. Wraz z poznawaniem tych zależności zmieniało się też podejście do farmakoterapii NS. Początkowo podstawę leczenia stanowiły preparaty zwiększające siłę skurczu mięśnia sercowego (glikozydy naporstnicy, beta-agoniści) oraz powodujące redukcję obciążenia wstępnego i następczego (wazodilatory) – terapia wg tzw. teorii hemodynamicznej [71,72]. Jednak pomimo krótkotrwałej poprawy wydolności układu krążenia w wyniku zastosowania takiego leczenia, nie obserwowano długotrwałego efektu w postaci wydłużenia przeżycia u pacjentów z NS [71]. Dopiero wykazanie związku między zwiększonym stężeniem noradrenaliny oraz angiotensyny i aldosteronu w osoczu, będącymi konsekwencją wzmożonej aktywności współczulnej, a progresją NS (teoria neurohumoralna) pozwoliło na opracowanie metod leczenia prowadzących do poprawy rokowania [71]. Do farmakoterapii NS wprowadzono dawniej przeciwwskazane beta-adrenolityki zmniejszające negatywny wpływ nadmiernej aktywności adrenergicznej na układ krążenia, a także inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora dla angiotensyny II i antagonistów aldosteronu, które hamują

oś renina-angiotensyna-aldosteron [67]. W ostatnim dziesięcioleciu wprowadzono sakubitryl - inhibitor neprylizyny, enzymu rozkładającego między innymi peptydy natriuretyczne [67,73]. Działanie tej cząsteczki polega na zwiększaniu stężenia peptydów natriuretycznych wytwarzanych przez kardiomiocyty w odpowiedzi na rozciąganie ścian serca, powodujących wazodilatację, natriurezę i obniżenie ciśnienia napełniania lewej komory [74]. Kolejnym filarem współczesnej farmakoterapii NS są inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i), które poza bezpośrednim działaniem moczopędnym przez glukozurię i natriurezę, redukują stres oksydacyjny, optymalizują metabolizm kardiomiocytów i zmniejszają włóknienie [75]. Ponadto, jak wykazano w badaniu EMBODY, empagliflozyna u pacjentów z cukrzycą i pozawałową niewydolnością serca obniża turbulencję rytmu serca (heart rate turbulence – HRT), która jako odpowiedź ciśnienia tętniczego na przedwczesne pobudzenia komorowe, jest miarą odpowiedzi z baroreceptorów tętniczych i świadczy o aktywności układu autonomicznego [76]. Koncepcje terapeutyczne są nieodzownie powiązane z teoriami patofizjologicznymi, a wciąż wysoka, mimo terapii, śmiertelność u chorych z NS, skłania do poszukiwania nowych paradygmatów leczenia.

1.2.3. Aktywacja układu współczulnego w niewydolności serca

Według aktualnej wiedzy, do mechanizmów prowadzących do zaburzenia równowagi autonomicznej w NS, które już są lub mogą być potencjalnymi punktami uchwytu dla wprowadzania nowych terapii, można zaliczyć:

1. Wzrost chemowrażliwości obwodowej i centralnej, który prowadzi do odruchowego pobudzenia współczulnego [77,78] – szczegółowe mechanizmy tego zjawiska zostaną omówione poniżej.
2. Osłabioną odpowiedź z baroreceptorów tętniczych, będącą adaptacją do zredukowanej objętości wyrzutowej, co skutkuje zwiększoną aktywacją współczulną, wyrażaną między innymi wzrostem MSNA [72].
3. Zwiększoną aktywność odruchu z efektorów mięśniowych wrażliwych na metabolity mięśni szkieletowych, z następczym wzrostem odpowiedzi wentylacyjnej i współczulnej na wysiłek [79].
4. Paradoksalną reakcję odruchową polegającą na nasileniu, a nie osłabieniu MSNA w odpowiedzi na wzrost obciążenia wstępnego [80].

5. Nasilenie impulsacji aferentnej z sercowych włókien współczulnych pobudzanych przez uszkodzony mięsień sercowy, która stymuluje ośrodkowy układ nerwowy i prowadzi do zahamowania układu parasympatycznego, nadmiernej aktywacji sympatycznej i systemowej reakcji zapalnej [⁸¹].
6. Osłabienie odruchu z mechanoreceptorów płucnych w wyniku tachypnoe i mniejszej objętości oddechów, co prowadzi do przesunięcia równowagi autonomicznej w kierunku nadmiernej aktywacji współczulnej [⁸²].
7. Nasilenie impulsacji aferentnej z nerkowych włókien współczulnych pobudzanych przez podwyższone ciśnienie perfuzji nerek, niedotlenienie nerek oraz takie substancje jak bradykinina, adenozyne i mocznik [^{83,84}].

1.3 Chemowrażliwość obwodowa w niewydolności serca

1.3.1 Mechanizmy prowadzące do zwiększonej chemowrażliwości obwodowej w niewydolności serca

Patomechanizm rozwoju nadreaktywności obwodowych chemoreceptorów tętniczych w przebiegu NS jest wciąż przedmiotem badań i nie został w pełni poznany. Najprawdopodobniej jest on wieloczynnikowy, obejmuje zmiany będące wynikiem zmniejszonej perfuzji kłębków, przewlekłego niedotlenienia, stresu oksydacyjnego oraz eferentnej aktywności współczulnej [²¹].

Na modelach zwierzęcych NS dowiedziono, że w kłębkach szyjnych dochodzi do spadku ekspresji NOS i w efekcie niedoboru NO (substancji o działaniu hamującym), a także wzrostu ekspresji receptora dla angiotensyny AT-1 (uwrażliwienia tkanek kłębka na działanie modulatora o wpływie aktywującym) [⁸⁵⁻⁸⁸]. Yu-Long i wsp. opisali z kolei skutki niedoboru NO w komórkach typu I kłębków szyjnych u królików z NS [⁸⁹]. Niedobór NO prowadzi do zahamowania kanałów potasowych z następczą depolaryzacją błon komórkowych i egzocytozą nasilającą pobudzenie neuroprzekazników [⁸⁹]. W kolejnym eksperymencie Ding i wsp. badali wpływ ograniczenia przepływu krwi przez kłębki szyjne stosując opaskowanie tętnicy szyjnej wspólnej. Redukcja przepływu skutkowałą wzrostem HVR oraz takimi samymi zmianami molekularnymi w obrębie kłębków szyjnych jakie obserwowano w grupie królików z NS [⁸⁷]. Co szczególnie ciekawe, indukowany hipoperfuzją wzrost HVR można było odwrócić podając donor NO oraz antagonistę receptora AT-1 [⁸⁷].

Poza opisywanymi powyżej zmianami molekularnymi, w kłębkach szyjnych pozyskanych ze zwierzęcych modeli NS wykazano również zmniejszoną ekspresję hemooksygenazy syntetyzującej tlenek węgla (CO) [85]. Tlenek węgla, podobnie jak NO jest przekaźnikiem o wpływie hamującym na komórki kłębków szyjnych [85]. Natomiast odwrotne działanie do NO i CO ma siarkowodór. Hamowanie jego syntezy u szczurów z NS powodowało zmniejszenie nadmiernej aktywacji układu autonomicznego i HVR [90].

Innym zjawiskiem prowadzącym do wzrostu HVR w modelach zwierzęcych NS jest stres oksydacyjny i związane z nim podwyższone stężenie reaktywnych form tlenu [91]. Yu Long i in. dowiedli, że przez zahamowanie enzymu syntetyzującego reaktywne formy tlenu dochodzi do osłabienia pobudzającego wpływu endogennej angiotensyny II na HVR [92]. Ponadto wykazano, że redukcja stężenia wolnych rodników, poprzez transfer genu dysmutazy ponadtlenkowej miedziowo-cynkowej (głównego enzymu rozkładającego rodniki ponadtlenkowe), powoduje redukcję chemowrażliwości obwodowej i napięcia układu współczulnego [92,93].



Rycina 2. Kliniczne implikacje zwiększonej chemowrażliwości obwodowej w niewydolności serca [94-98].

1.3.2. Częstość występowania zwiększonej chemowrażliwości obwodowej w niewydolności serca i jej znaczenie kliniczne – ryc. 2

Chorzy z NS mają wyższą chemowrażliwość obwodową niż zdrowa populacja, a częstość występowania zwiększonej odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję, definiowanej jako przekraczająca o co najmniej dwa odchylenia standardowe wartość średniej dla zdrowej populacji, w grupie pacjentów z NS z obniżoną LVEF raportowano na poziomie 40-61% [77,96,97,99]. W grupie chorych badanych przez Chua i wsp. wysoka chemowrażliwość obwodowa wiązała się z niższym szczytowym zużyciem tlenu w teście spiroergometrycznym, mniejszą LVEF, bardziej nasilonymi objawami i częstszym występowaniem arytmii komorowej [99]. Niewiński i wsp. wykazali ponadto wyższe stężenie N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B (NTproBNP) i częstsze występowanie migotania przedsionków u pacjentów z NS i wysoką chemowrażliwością [77]. Podobne wyniki uzyskali Giannoni i wsp., którzy badali wpływ podwyższonej odpowiedzi wentylacyjnej na hiperkapniczną hipoksję (nieselektywne pobudzenie chemoreceptorów obwodowych i ośrodkowych) w grupie pacjentów z NS, którzy nie różnili się od siebie LVEF (wynosiła ona $31\% \pm 1\%$). Niezależnie więc od LVEF zwiększona odpowiedź na nieselektywne pobudzenie stref chemowrażliwych wiązała się z wyższym stężeniem noradrenaliny i peptydu natriuretycznego typu B w surowicy krwi, gorszą tolerancją wysiłku fizycznego, bardziej rozpowszechnionymi arytmiami komorowymi i migotaniem przedsionków, a także częstszym występowaniem oddychania Cheyne-Stokes'a [96]. Biorąc pod uwagę powyższe nie powinien dziwić negatywny wpływ nadmiernej pobudliwości chemoreceptorów na rokowanie. Ponikowski i wsp. wykazali, że podwyższona chemowrażliwość obwodowa wiąże się z obniżeniem 3-letniego przeżycia z 77% do 41%, a Giannoni i wsp. dowiedli, że zwiększona odpowiedź wentylacyjna na hiperkapniczną hipoksję wiąże się z 51% redukcją przeżycia 4-letniego w porównaniu z grupą pacjentów z NS i prawidłową chemowrażliwością [95,97]. Obserwacje dotyczące chorych z NS są spójne z danymi z badań przeprowadzanych na modelach zwierzęcych [86,100].

1.4. Chemoreceptory obwodowe jako cel terapeutyczny

W świetle przedstawionych powyżej zależności, modyfikacja chemowrażliwości obwodowej w NS stanowi potencjalny cel terapeutyczny [101]. Hipoteza ta była weryfikowana w grupie szczurów z niedokrwinnym uszkodzeniem mięśnia sercowego - ablacja kłębków

szyjnych we wczesnym okresie rozwoju NS powodowała odwrócenie nadmiernej aktywacji współczulnej, obniżenie HVR, normalizację barowrażliwości, odwrócenie remodelingu lewej komory i spadek częstości występowania arytmii, a przede wszystkim redukcję śmiertelności [102]. Za korzystnym wpływem modyfikacji chemowrażliwości w NS przemawia również badanie prowadzone u królików z indukowaną stymulacją dysfunkcją lewej komory. Odnierwienie kłębków szyjnych w tej grupie zwierząt nie tylko prowadziło do normalizacji napięcia współczulnego, ale dodatkowo redukowało oddychanie cykliczne i liczbę bezdechów śródsennych [100]. Korzystny wpływ dezaktywacji chemoreceptorów obwodowych na remodeling mięśnia sercowego i poprawę przeżycia potwierdzono również u szczurów z NS związaną z nadciśnieniem tętniczym [103]. Inwazyjna dezaktywacja kłębków szyjnych była też przeprowadzana, w warunkach eksperymentalnych, u zwierząt z innymi chorobami związanymi z nadmierną aktywacją układu współczulnego takimi jak: nadciśnienie tętnicze, bezdech śródsenny i zaburzenia metabolizmu glukozy [104–107].

Pierwsze lecznicze procedury chirurgicznego usuwania kłębków szyjnych u ludzi wykonywane były już ponad pół wieku temu [108,109]. Zabieg ten stosowano w celu zniwelowania odczucia braku powietrza, jako paliatywne leczenia objawowe w ciężkiej astmie oskrzelowej. Poza zmniejszeniem duszności, u pacjentów po usunięciu kłębków szyjnych, obserwowano długotrwałą redukcję HVR utrzymującą się nawet 20 lat po procedurze [108,109].

Współcześnie skuteczność chirurgicznej, jednostronnej dezaktywacji kłębków szyjnych w opornym na leczenie nadciśnieniu tętniczym badał Narkiewicz i wsp. [110]. W badaniu na grupie 15 pacjentów nie wykazano zmniejszenia ciśnienia tętniczego, aktywności układu współczulnego, ani redukcji odpowiedzi z chemoreceptorów obwodowych, co mogło mieć związek z przejściem funkcji przez kontrlateralny kłębek szyjny lub wynikać z uogólnionej niskiej wyjściowej HVR w tej grupie [110]. Jednak po przeanalizowaniu danych z podgrupy pacjentów z wyjściowo podwyższoną chemowrażliwością, po 3 miesiącach od zabiegu, stwierdzono poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego [110]. Podobny, ale endowaskularny zabieg jednostronnej destrukcji kłębków szyjnych metodą ablacji ultradźwiękowej przeprowadzał Neuzil i wsp., uzyskując spadek ciśnienia tętniczego oceniany w automatycznym monitorowaniu ciśnienia tętniczego [111]. Niestety w tym badaniu nie oceniano wpływu zabiegu na chemoreceptory i układ autonomiczny.

Bardziej obiecujące wyniki uzyskali Niewiński i wsp. w grupie chorych ze skurczową NS i podwyższoną HVR. Badacze przeprowadzili u części pacjentów jednostronną, a u części obustronną chirurgiczną resekcję kłębków szyjnych, co skutkowało redukcją chemowrażliwości obwodowej i spadkiem aktywności współczulnej wyrażanej jako MSNA [64]. Jako potencjalne działanie niepożądane obserwowano zwiększenie wskaźnika bezdechu - słyconego oddechu (apnea-hypopnea index AHI) u chorego z wyjściowo rozpoznawanym bezdechem śródsennym. Ponadto zarówno u pacjentów po resekcji jednego jak i obu kłębków szyjnych częściej obserwowano nocne desaturacje, wynikające najpewniej ze zniesienia stymulującego wpływu kłębków szyjnych na wentylację z zachowaniem hiperkapnicznego napędu oddechowego wtórnego do aktywności chemoreceptorów centralnych[64]. Brak HVR oraz skłonność do desaturacji w warunkach łagodnej hipoksji utrzymywały się po obustronnym usunięciu kłębków szyjnych po upływie 5 lat [112].

Biorąc pod uwagę możliwy szkodliwy wpływ całkowitego zniesienia odruchu z kłębków szyjnych, zasadnym wydaje się być opracowywanie metod leczenia polegających na ich częściowej lub odwracalnej dezaktywacji, w tym farmakologicznej [101]. Chociaż wiele leków ma udowodniony lub też hipotetyczny hamujący wpływ na chemoreceptory obwodowe, nie przeprowadzano dotychczas badań oceniających możliwości farmakologicznej modyfikacji odpowiedzi z kłębków szyjnych u pacjentów z NS [113,114]. Jednym z punktów uchwytu dla blokowania chemoreceptorów obwodowych są inhibitory purynergiczne P2X. Gefapiksant, ich selektywny bloker o działaniu obniżającym chemowrażliwość, został zarejestrowany w leczeniu przewlekłego kaszlu, jednak działanie tej cząsteczki u pacjentów z NS nie było badane [115,116]. Z kolei Bosh i wsp., biorąc pod uwagę obiecujące wyniki eksperymentów przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, zaprojektowali badanie, w którym wykazali, że doustna suplementacja NO w postaci soku z buraka obniża HVR u osób zdrowych w wieku 64-70 lat [117]. W tej grupie wiekowej naturalnie obserwuje się wyższą odpowiedź wentylacyjną na hipoksję i zmniejszoną biodostępność NO [118,119]. W innym eksperymencie Notay i wsp. w grupie osób zdrowych wykazali spadek MSNA po podaży bogatego w NO soku z buraka, który mógł wynikać z zahamowania tonicznej aktywności kłębków szyjnych, jednak HVR nie była tu oceniana [120]. Z kolei Hirai i wsp. badali wpływ przewlekłej suplementacji NO na tolerancję wysiłku fizycznego w grupie pacjentów z NS [121]. Wykazali, że podaż NO w postaci soku z buraka nie wpływała na poprawę parametrów spiroergometrycznych [121]. Mimo, iż donory NO mają od dziesięcioleci swoje miejsce w leczeniu ostrej i przewlekłej niewydolności serca w postaci

dożylnych wlewów NTG czy doustnego diazotanu izosorbidu, ich wpływ na odpowiedź mediowaną przez chemoreceptory obwodowe w tych grupach pacjentów pozostaje nieznany [67].

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Wysoka chemowrażliwość obwodowa u pacjentów z NS jest czynnikiem obciążającym rokowanie i pogarszającym przebieg choroby – ryc. 2 [^{94,95}]. Jednym z patomechanizmów prowadzących do wzrostu chemowrażliwości obwodowej w tej jednostce chorobowej jest niedobór NO wynikający ze spadku aktywności NOS [²¹]. W badaniach na modelach zwierzęcych NS wykazano, że podaż egzogenego NO obniża odpowiedź wentylacyjną na hipoksję [⁸⁷]. Podobnie suplementacja NO obniża chemowrażliwość obwodową w grupie starszych, zdrowych osób (pacjenci z obniżoną aktywnością NOS), więc podobnego działania można się spodziewać u pacjentów z NS, którzy również charakteryzują się obniżoną aktywnością tego enzymu i niedoborem NO [¹²²]. Ponadto donory tlenku azotu (np. NTG) podawane dożylnie, zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, są szeroko stosowane w ostrej fazie niewydolności serca [⁶⁷]. Jednak dokładny mechanizm ich korzystnego oddziaływania i potencjalny udział w nim komponenty odruchowej – z chemoreceptorów i baroreceptorów – nie został do końca poznany.

W związku z tym celem niniejszej pracy jest:

- ocena wpływu dożylniej podaży NTG w małej dawce na chemowrażliwość obwodową u pacjentów z NS z obniżoną LVEF,
- ocena wpływu dożylniej podaży NTG w małej dawce na zmienność rytmu serca i odpowiedź z baroreceptorów tętnicznych u pacjentów z NS z obniżoną LVEF,
- ocena wpływu wlewu dożylnego NTG w małej dawce na parametry hemodynamiczne i wentylacyjne u stabilnych chorych z NS z obniżoną LVEF
- określenie potencjalnych zmiennych klinicznych umożliwiających identyfikację pacjentów z NS z obniżoną LVEF, którzy odnoszą szczególne korzyści - w kontekście redukcji chemowrażliwości obwodowej – po wdrożeniu wlewu NTG.

3. GRUPA BADANA I METODY BADAŃ

3.1. Grupa badana

Grupę badaną stanowili mężczyźni, którzy w latach 2021-2023 byli planowo hospitalizowani w Instytucie Chorób Serca Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego lub byli pacjentami Poradni działających przy Instytucie. Projekt badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej działającej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Badanie było prowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania zapoznali się z jego celem i przebiegiem, otrzymali wyczerpujące odpowiedzi na zadawane pytania. Każdy chory włączony do grupy badanej wyraził świadomą zgodę na udział w formie pisemnej. Pacjenci spełniali niżej wymienione kryteria włączenia do badania i nie spełniali żadnego z kryteriów wyłączenia.

Kryteria włączenia do badania:

- rozpoznana niewydolność serca z LVEF \leq 40%
- wiek 18-80 lat
- płeć męska*
- świadoma zgoda na udział w badaniu

Kryteria wyłączenia z badania:

- hipotonia definiowana jako ciśnienie skurczowe $<$ 90 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe $<$ 60 mmHg
- uczulenie na NTG w wywiadzie
- ciężka stenoza zastawki aortalnej i/lub mitralnej
- kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory
- stosowanie w ciągu ostatnich 48 godzin inhibitorów 5-fosfodiesterazy
- stosowanie w ciągu ostatnich 12 godzin nitrogliceryny lub innych donorów tlenu azotu
- choroby przebiegające z wzrostem ciśnienia śródczaszkowego
- objawowa astma oskrzelowa
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) w stadium C lub D wg GOLD
- stan po endarterektomii lub angioplastyce tętnic szyjnych
- istotne hemodynamicznie zwężenie jednej lub obu tętnic szyjnych

- kliniczne cechy dekompensacji niewydolności serca w czasie trwania badania
- klasa czynnościowa NYHA IV
- choroba psychiczna/zaburzenia poznawcze, które mogą mieć wpływ na stosowanie się do zaleceń
- rozpoznawany bezdech śródsenny

*Ze względu na doniesienia potwierdzające wpływ hormonów płciowych u kobiet na HVR do badania byli włączani jedynie mężczyźni [¹²³⁻¹²⁵].

3.2 Schemat badania

Wszyscy pacjenci włączani do badania, przed rozpoczęciem właściwego pomiaru chemowrażliwości, byli badani fizykalnie, przeprowadzono również badanie podmiotowe z oceną nasilenia objawów, wywiadem dotyczącym chorób towarzyszących, stosowanych leków, używek, pomiarem masy ciała i wzrostu. U każdego pacjenta pobrano również krew żylną i wykonano badania laboratoryjne, w tym morfologię krwi, badania biochemiczne z oznaczeniem stężenia jonów sodu, potasu, ASPAT (aminotrasferazy asparginianowej), ALAT (aminotrasferazy alaninowej), bilirubiny, kreatyniny, mocznika, glukozy, kwasu moczowego, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL (frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, LDL-c), cholesterolu HDL (frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości, HDL-c) i trójglicerydów (TG), krzepnięcia krwi (INR, APTT) oraz pomiar TSH (hormonu tyreotropowego), NT-pro-BNP, CRP (białka C-reaktywnego). Następnie wykonano badanie echokardiograficzne i ocenę chemowrażliwości obwodowej z zastosowaniem metody przejściowej hipoksji w czasie wlewu NTG w małej dawce i w czasie wlewu placebo. Szczegóły wykonanych pomiarów opisano poniżej w rozdziale „Metodyka badań”.

3.3. Metodyka badań

3.3.1. Badania laboratoryjne

Krew żylna do wykonania oznaczeń była pobierana w godzinach porannych pacjentom będącym na czczo, po minimum dwunastu godzinach powstrzymywania się od spożywania posiłków. Badania laboratoryjne wykonywano w Laboratorium Analitycznym Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego przy ul. Borowskiej 213 we Wrocławiu

z zastosowaniem standardowych metod analitycznych. Wszystkie używane analizatory diagnostyczne posiadały aktualne certyfikaty jakości i powtarzalności oznaczeń.

3.3.2. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne

Przekłatkowe badanie echokardiograficzne było wykonywane w Zakładzie Obrazowania Układu Sercowo-Naczyniowego w Instytucie Chorób Serca Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu na aparacie Vivid (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) według standardowego protokołu. Parametry takie jak wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory (LVEDD), wymiar końcowo-skurczowy lewej komory (LVESD), objętość końcowo-rozkurczową lewej komory (LVEDV), objętość końcowo-skurczową lewej komory (LVESV), masę lewej komory (LVmass), grubość przegrody międzykomorowej (IVSD), wymiar lewego przedsionka (LA), wymiar drogi odpływu prawej komory w osi długiej przymostkowej (RVOT plax), amplitudę ruchu pierścienia trójdzielnego (TAPSE) oraz maksymalną prędkość skurczową bocznej części pierścienia trójdzielnego (S') określano zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami [126]. Funkcję skurczową lewej komory (LVEF) określano metodą Simpson'a (Simpson biplane method) na podstawie kalkulacji objętości skurczowej i rozkurczowej lewej komory w projekcji koniuszkowej cztero- i dwujamowej [126].

3.3.3. Protokół badania oceniającego wpływ nitrogliceryny na chemowrażliwość obwodową

Badanie mające na celu określenie wpływu dożylniej podaży NTG na chemowrażliwość obwodową składało się z dwóch etapów, które przeprowadzane były u poszczególnych pacjentów tego samego dnia i oddzielone 30-minutową przerwą. Oba etapy badania składały się z takich samych części – pomiaru spoczynkowego (P1/N1), pomiaru spoczynkowego w czasie dożylnego wlewu roztworu - w losowej kolejności NTG lub placebo (P2/N2), badania chemowrażliwości obwodowej w czasie wlewu substancji, ponownego pomiaru spoczynkowego w czasie wlewu (P3/N3) oraz pomiaru spoczynkowego po zakończeniu wlewu (P4/N4) - vide Ryc. 3. Roztwory były zaślepione przez osobę trzecią – osoba wykonującą badanie ani pacjent nie mieli wiedzy, w której części próby klinicznej pacjent otrzymywał substancję czynną, a w której placebo.

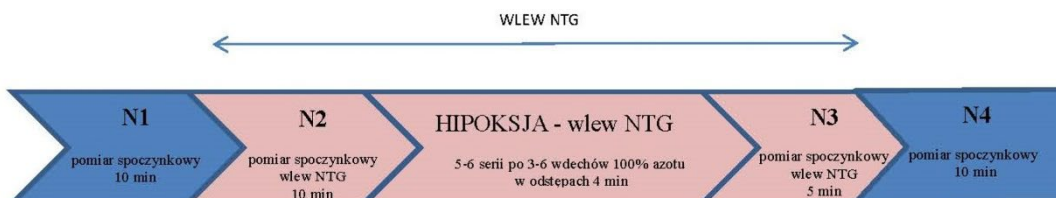
Każdy pacjent w ramach przygotowania do badania miał zakładaną kaniulę żylną do prawego lub lewego dołu łokciowego. W dniu badania pacjent stosował dotychczasową

farmakoterapię, był proszony o powstrzymanie się od spożywania kawy, mocnej herbaty i palenia papierosów.

BADANIE Z PLACEBO:



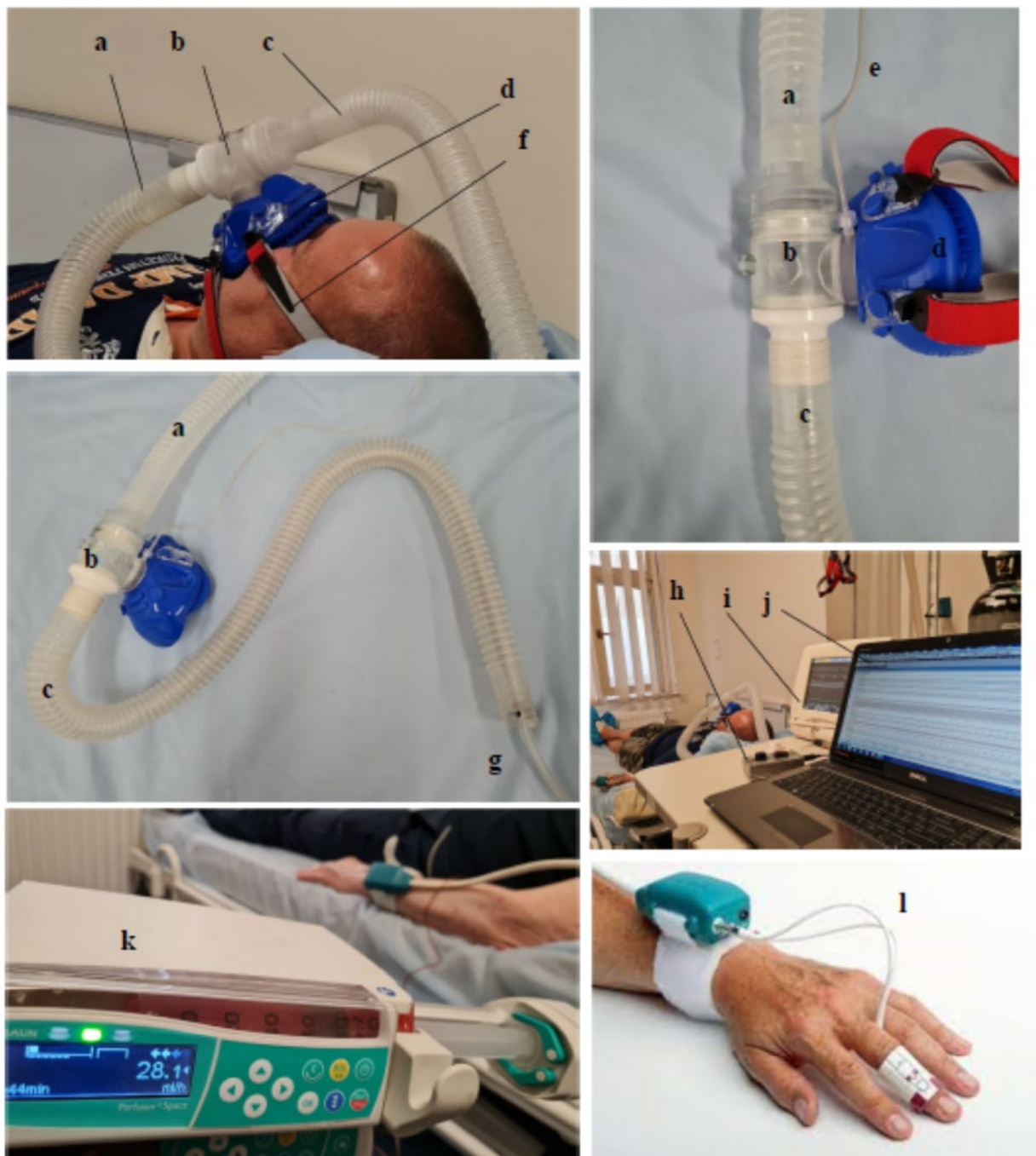
BADANIE Z NTG:



Rycina 3. Protokół badania. P1, P4 - pomiary spoczynkowe przed i po wlewie placebo, N1, N4 - pomiary spoczynkowe przed i po wlewie NTG; P2, P3 – pomiary spoczynkowe w trakcie wlewu placebo; N2, N3 – pomiary spoczynkowe w trakcie wlewu NTG. (NTG – nitrogliceryna).

Pacjenci byli badani w pozycji leżącej, w cichym pomieszczeniu, w temperaturze pokojowej. Po pierwszych 10-ciu minutach badania (pomiar spoczynkowy P1/N1) przez kaniulę żylną podłączoną przed rozpoczęciem pomiaru do pompy infuzyjnej Perfusor Space (B.Braun, Melsungen, Niemcy) rozpoczynano wlew ciągły NTG lub placebo – vide Ryc. 3. Dawka NTG wynosiła 0,24 ug/kg m.c./min, co stanowi odpowiednik dawki początkowej zalecanej w leczeniu ostrej niewydolności serca [67]. Celem uzyskania odpowiedniego roztworu 2 mg preparatu Perlinganit (substancja czynna - NTG) było rozpuszczanie w soli fizjologicznej tak, aby uzyskać objętość 50 ml. Dzięki takiemu rozcieńczeniu szybki przepływ roztworu, podawanego przez pompę infuzyjną, zmniejszał czas wysycenia pacjenta podawaną substancją (przyspieszenie powrotu żylnego z kończyny, do której podawany był lek, zmniejszenie bezwładności układu pompy infuzyjnej). Jako placebo zastosowano 0,9%

roztwór soli fizjologicznej (NaCl), który podawany był z taką samą prędkością przepływu jak wlew roztworu Perlinganitu. Czas od rozpoczęcia wlewu dożylnego do początku kolejnego etapu badania tj. badania chemowrażliwości obwodowej metodą przejściowej hipoksji nazywany był pomiarem spoczynkowym na wlewie roztworu – P2/N2. Następnie przeprowadzano pomiar chemowrażliwości obwodowej. Po zakończeniu pomiaru następował 5-minutowy okres odpoczynku w trakcie trwania wlewu (P3/N3), następnie zatrzymywano wlew i pacjenta poddawano 10-minutowej obserwacji (P4/N4).



Ryc. 4 Sprzęt wykorzystywany do oceny parametrów spoczynkowych i chemowrażliwości obwodowej: a) ramię wdechowe układu, b) zastawka jednokierunkowa, c) ramię wydechowe układu, d) maska ustno-nosowa, e) linia próbkująca kaponografu, f) uprząż mocująca maskę, g) przewód do podawania azotu, h) przełącznik gazów, i) monitor Nexfin, j) komputer z programem rejestrującym pomiary k) pompa infuzyjna, l) mankieta monitora Nexfin

3.3.4. Parametry oceniane w czasie badania

a) wentylacja minutowa (MV – minute ventilation, [L/min])

W celu pomiaru objętości oddechowych pacjent miał założoną odpowiednio dobraną do rozmiaru twarzy maskę ustno-nosową wykonaną z miękkiego silikonu (Hans Rudolph, Shawnee, Kansas, USA) szczelnie przylegającą do twarzy dzięki mocowaniu składającemu się z regulowanych pasków z klipsami zaczepionymi do rusztowania maski (Hans Rudolph, Shawnee, Kansas, USA) – vide Ryc.4. Maska połączona była z jednokierunkową zastawką oddzielającą gaz wdychany od wydychanego. Część wydechowa została połączona giętką rurą z przepływomierzem (MLT3000L, AD Instruments, Sydney, Australia) i spirometrem (FE141 Spirometer, AD Instruments, Sydney, Australia). Na podstawie analizy krzywej prędkości przepływu określano objętość oddechową (TV-tidal volume [L]), która po pomnożeniu przez liczbę oddechów na minutę (BR-breathing rate [rpm]) stanowiła miarę MV [L/min].

b) saturacja krwi tlenem (SpO₂, [%])

Ciągły pomiar saturacji przeprowadzono z wykorzystaniem założonego na płatek prawego ucha pulsoksymetru (Masimo Corp., Irvine, California, USA). Krzywa saturacji rejestrowana w programie LabChart była przesunięta wstecznie względem pozostałych o 15 sekund, by uwzględnić opóźnienie zależne od krążenia krwi między płucami a płatkiem ucha.

c) końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla (ETCO₂ – endtidal carbon dioxide concentration, [mmHg])

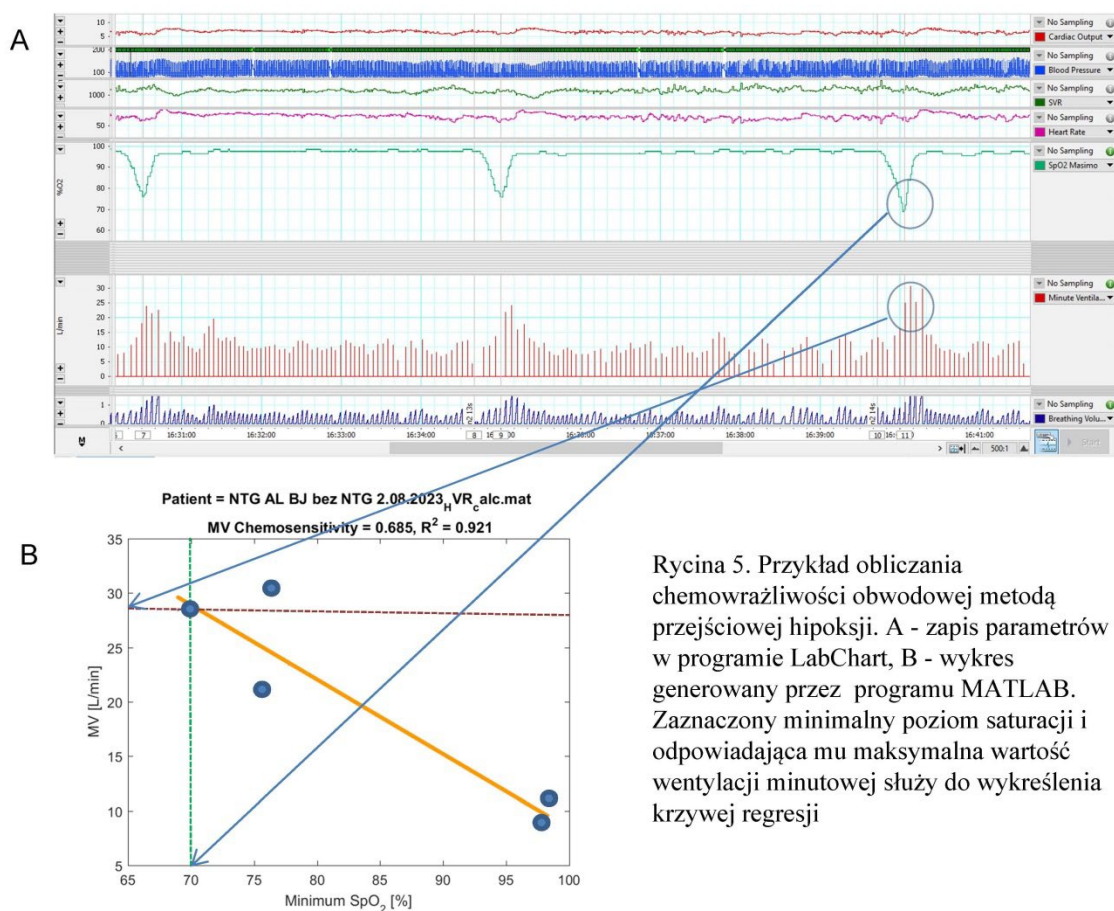
Krzywą kapnograficzną rejestrowano za pomocą kapnografu (Capstar 100, CWE, Ardmore, Pensylwania, USA) połączonego linią próbkującą z układem oddechowym na wysokości zastawki wydechowej – jak na ryc. 5.

d) częstość akcji serca (HR – heart rate, [bpm]), skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP- systolic blood pressure [mmHg]), rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP – diastolic blood pressure [mmHg]), systemowy opór naczyniowy (SVR – systemic vascular resistance, [dyn*s/cm⁻⁵]), rzut serca (CO – cardiac output, [L/min]).

Do ciągłego nieinwazyjnego pomiaru parametrów hemodynamicznych wykorzystano monitor Nexfin (BMEYE, Amsterdam, Holandia). Na środkowy palec palca wskazującego lewej ręki osoby badanej zakładano mankiety pletyzmograficzne w dostosowanym rozmiarze,

za pomocą którego urządzenie dokonywało analizy fali tętna – Ryc. 4. Metoda ta pozwala uzyskać pomiary z każdego uderzenia serca bez konieczności kaniulacji dużych naczyń i umieszczania czujników w jamach serca (jak w przypadku cewnika Swana-Ganza), ani dostępu tętniczego (jak w metodzie termodylucji przezpłucnej), a uzyskane z monitora Nexfin pomiary były walidowane także u pacjentów z NS [127,128].

Jednostką integrującą dane ze wszystkich wyżej wymienionych urządzeń był PowerLab 16/30 (AD Instruments, Sydney, Australia). Z każdego pomiaru spoczynkowego, tj. przed testem chemowrażliwości bez wlewu (P1/N1) i w trakcie wlewu (P2/N2) oraz po teście chemowrażliwości w trakcie wlewu (P3/N3) i po jego odstawieniu (P4/N4) wyodrębniano 2-minutowe pozbawione artefaktów fragmenty zapisu i obliczano z nich uśrednione wartości MV, SpO₂, SBP, DBP, ETCO₂, SVR, CO.



Rycina 5. Przykład obliczania chemowrażliwości obwodowej metodą przejściowej hipoksji. A - zapis parametrów w programie LabChart, B - wykres generowany przez programu MATLAB. Zaznaczony minimalny poziom saturacji i odpowiadająca mu maksymalna wartość wentylacji minutowej służy do wykreślenia krzywej regresji

3.3.5. Ocena chemowrażliwości obwodowej metodą przejściowej hipoksji

Po zarejestrowaniu pomiarów spoczynkowych przed i w trakcie wlewu badanego roztworu, dokonywano oceny chemowrażliwości obwodowej, którą definiowano jako

odpowiedź wentylacyjną na hipoksję (HVR – hypoxic ventilatory response) [129]. Badanie polegało na stymulacji kłębków szyjnych poprzez przejściowe obniżanie ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi pacjenta. W tym celu przez silikonową rurkę umieszczoną wewnątrz rury wdechowej, której koniec znajdował się w pobliżu zastawki wdechowej, podawano 100% azot z przepływem 15 l/min (vide ryc.4). Podaż gazu hipooksycznego była sterowana za pomocą elektronicznego przełącznika przez osobę wykonującą badanie w sposób niezauważalny przez chorego (vide ryc.4). Ekspozycję na azot trwającą 5-6 oddechów, powtarzano 4-7 razy, w co najmniej 4-minutowych odstępach, co pozwalało uzyskać różnorodne wartości spadku SpO₂. Celem obliczenia odpowiedzi oddechowej na hipoksję uśredniano wartość MV z 3 kolejnych największych oddechów następujących po minimalnej SpO₂. HVR obliczano za pomocą programu MATLAB jako współczynnik regresji funkcji opisującej zależność pomiędzy odpowiedziami oddechowymi na hipoksję i odpowiadającymi im wartościami SpO₂ z uwzględnieniem pomiarów bazowych – przykład przedstawiono na ryc. 5.

3.3.6. Ocena odpowiedzi hemodynamicznej na pobudzenie chemoreceptorów obwodowych metodą przejściowej hipoksji

Odpowiedź hemodynamiczna na hipoksję była oceniana jednocześnie z HVR. Zastosowano metodę analogiczną do oceny HVR. Na podstawie maksymalnych wartości HR, SBP i DBP następujących po ekspozycjach na azot oraz minimalnych wartości SpO₂ wykreślano za pomocą programu MATLAB krzywą regresji, której nachylenie interpretowano jako HRR (heart rate response – odpowiedź częstości akcji serca, [bpm/SpO₂]), SBPR (systolic blood pressure response – odpowiedź ciśnienia skurczowego, [mmHg/SpO₂]), DBPR (diastolic blood pressure response – odpowiedź ciśnienia rozkurczowego, [mmHg/SpO₂]). Parametry te określają nasilenie reakcji hemodynamicznej – tj. częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego - na pobudzenie chemoreceptorów obwodowych ostrą hipoksją [77,114].

3.3.7. Ocena zmienności rytmu serca

Ocenę zmienności rytmu serca w warunkach spoczynkowych przed (okresy P1 i N1) i w trakcie wlewu placebo/NTG (okresy P2 i N2) wykonano poddając analizie 7-minutowe zapisy EKG zebrane z użyciem monitora Nexfin (BMEYE, Amsterdam, Holandia) i zapisane

w programie LabChart Pro (AD Instruments, Sydney, Australia). Parametry zmienności rytmu serca obliczono zgodnie z zasadami ujętymi w zaleceniach [^{130,131}]. Obliczono SDNN (standard deviation of NN) czyli standardowe odchylenie wszystkich odstępów NN określające całkowitą zmienność rytmu zatokowego; wskaźnik rMSSD (root mean square of successive differences) czyli pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN, odzwierciedlający przede wszystkim aktywność układu przywspółczulnego. W ramach analizy spektralnej wyliczono moc widma dla poszczególnych częstotliwości: VLF (very low frequency) – widmo o bardzo niskiej częstotliwości, LF (low frequency) – widmo o niskiej częstotliwości, HF (high frequency) – widmo o wysokiej częstotliwości oraz iloraz LF/HF, który jest wskaźnikiem równowagi współczulno-przywspółczulnej [^{132,133}]. Z analizy zmienności akcji serca wykluczono pacjentów, którzy w trakcie badania mieli migotanie przedsionków (2 chorych) oraz pacjenta z liczną ekstrasystolią komorową (1 chory).

3.3.8. Ocena odruchu z baroreceptorów tętniczych

Odruch z baroreceptorów tętniczych, polegający na zmniejszeniu częstości uderzeń serca w odpowiedzi na wzrost ciśnienia tętniczego, oceniano w tych samych, co zmienność rytmu serca, 7-minutowych fragmentach pomiaru spoczynkowego, przed i w trakcie wlewu NRG/placebo. Z ciągłego zapisu EKG i ciśnienia tętniczego (Nexfin, BMEYE, Amsterdam, Holandia) wyodrębniano sekwencje składające się z co najmniej 3 kolejnych uderzeń serca, w których występował jednocześnie wzrost ciśnienia skurczowego powyżej 1,0 mmHg i odstępu RR powyżej 5,0 ms (obciążenie baroreceptorów) lub spadek SBP o więcej niż 1,0 mmHg i odstęp RR o więcej niż 5,0 ms (odbarczenie baroreceptorów). Z sekwencji tych wykreślono krzywe regresji liniowej zależności SBP do odstępu RR (z użyciem oprogramowania CardioSeries v. 2.7, www.danielpenteado.com). Średnia ze wszystkich tych sekwencji stanowiła miarę odpowiedzi z baroreceptorów. Z analizy barowrażliwości wykluczono pacjentów, którzy w trakcie badania mieli migotanie przedsionków (2 chorych) oraz pacjenta z liczną ekstrasystolią komorową (1 chory).

3.3.9. Analiza statystyczna

Obliczenie mocy statystycznej przeprowadzono na podstawie danych z badania Bock i wsp, gdzie opisano wpływ suplementacji doustnej NO na HVR [¹¹⁷]. Uwzględniając zastosowanie testu dla par zależnych, wielkość średnich z obu grup, odchylenie standardowe,

błąd pierwszego rodzaju na poziomie 0,05, a moc testu na poziomie 90%, minimalną liczbę N oszacowano na 5 osób.

Do analizy danych używano programu Statistica (StatSoft Inc.), LabChart 8 (ADInstruments) i MATLAB (MathWorks). Normalność rozkładu zmiennych sprawdzano testem Shapiro-Wilk'a. Dane o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnią z odchyleniem standardowym, a dane o rozkładzie innym niż normalny jako medianę z granicami pierwszego i trzeciego kwartyłu (rozstęp międzykwartyłowy - IQR). Do oceny różnic między parametrami na wlewie placebo i na wlewie NTG zastosowano w zależności od rozkładu test kolejności par Wilcoxon'a lub test t-Studenta dla par zależnych.

4. WYNIKI BADAŃ

4.1. Charakterystyka badanej populacji

Do badania zostało włączonych 15 mężczyzn z NS z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Mediana wieku populacji wynosiła 62 [IQR 59-68] lata, średnia BMI 28 ± 6 kg/m². Większość chorych miała umiarkowanie nasilone objawy NS – 87% z nich było w II klasie czynnościowej wg New York Health Association (NYHA). U 47% z pacjentów rozpoznawano również chorobę niedokrwienną serca, u 60% nadciśnienie tętnicze, a u kolejnych 60% przewlekłą chorobę nerek. U niemal wszystkich chorych (93%) występowały zaburzenia gospodarki lipidowej (tabl. 1).

Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji

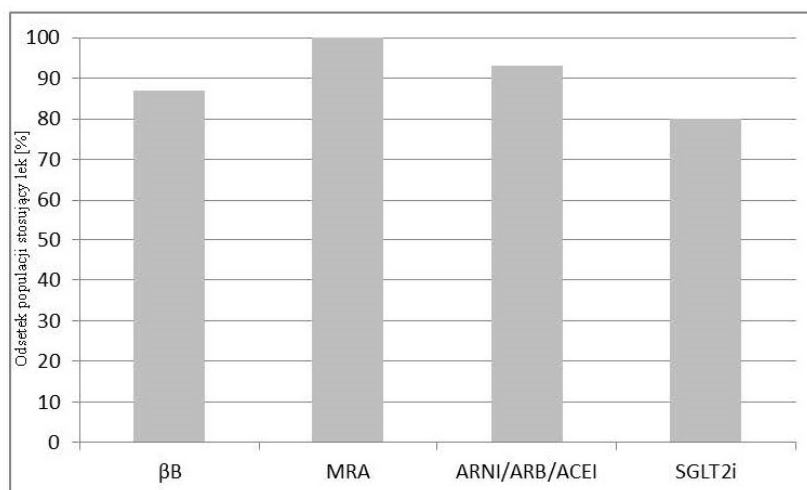
	Wartość średnia lub mediana lub odsetek w badanej populacji n=15
Wiek [lata]	62 [59-68]
Wzrost [cm]	175 (± 7)
Waga [kg]	87 (± 22)
BMI [kg/m ²]	28 (± 6)
Płeć męska [n (%)]	15 (100%)
Klasa NYHA I/II/III/IV [n (%)]	2(13%)/13(87%)/0/0
Choroba niedokrwienna serca [n (%)]	7 (47%)
Przebyty zawał serca [n (%)]	3 (20%)
Przebyta angioplastyka wieńcowa [n (%)]	4 (27%)
Migotanie przedsionków [n (%)]	3 (20%)
Arytmie komorowe [n (%)]	3 (20%)
Implantowany ICD [n (%)]	7 (47%)
Implantowany CRT-D [n (%)]	0
Przebyty epizod dekomensacji NS < 12 m-cy [n (%)]	4 (27%)
Nadciśnienie tętnicze [n (%)]	9 (60%)
Cukrzyca [n (%)]	5 (33%)
Hiperlipidemia [n (%)]	14 (93%)
Przebyty udar mózgu/TIA [n (%)]	0
Przewlekła choroba nerek [n (%)]	9 (60%)
Nikotyzizm [n (%)]	6 (40%)

Pacjenci włączeni do badania byli leczeni zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego – vide tab. 2 [67]. Większość z nich tj. 80% (n=12)

otrzymywała wszystkie z leków stanowiących filary wydłużającej przeżycie farmakoterapii NS. 87% (n=12) chorych otrzymywało beta-adrenolityk, 100% (n=15) antagonistę aldosteronu (MRA), 80% (n=12) inhibitor kotransportera glukozy-sodowego (SGLT2i), a 93% (n=14) sakubitryl/walsartan (ARNI) lub inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI), z czego 53% (n=8) lek pierwszego wyboru, czyli ARNI – vide ryc. 6.

Tabela 2. Farmakoterapia w badanej populacji (ARB – bloker receptora angiotensyny, ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, SGLT2i – inhibitor kotransportera glukozy-sodowego)

Farmakoterapia	Odsetek w badanej populacji n=15 [n (%)]
Beta-adrenolityk	13 (87%)
Metoprolol	2 (13%)
Bisoprolol	7 (47%)
Karwedilol	4 (27%)
Nebiwolol	0
Antagonista aldosteronu	15 (100%)
Sakubitryl/walsartan lub ACEI lub ARB	14 (93%)
Sakubitryl/walsartan	8 (53%)
ACEI	6 (40%)
ARB	0
SGLT2i	12 (80%)
Diuretyk pętłowy	13 (87%)
Iwabradyna	3 (20%)
Digoksyna	1 (7%)
Statyna	13 (87%)
Kwas acetylosalicylowy	6 (40%)
Klopidogrel	1 (7%)
Prasugrel	0
Tikagrelor	0
Doustny antykoagulant	4 (27%)
Inhibitor pompy protonowej	5 (33%)



Rycina 6. Odsetek populacji badanej stosujący leki poprawiające rokowanie w NS. (βB – beta-adrenolityk, MRA – antagonista aldosteronu, ARNI – bloker receptora angiotensyny i inhibitor neprylizyny, ARB – bloker receptora angiotensyny, ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, SGLT2i – inhibitor kotransportera glukozy-sodowego)

Grupa badana cechowała się podwyższonym stężeniem NTproBNP z medianą 1378 [IQR 481-3413] pg/ml, łagodnie obniżonym klirensiem kreatyniny. Wartości parametrów morfotycznych krwi, CRP, TSH, ASPAT, ALAT mieściły się w zakresie normy (tab. 3).

Tabela 3. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych w ocenianej populacji.

Badania laboratoryjne	
NTproBNP [pg/ml]	1378 (481-3413)
Hemoglobina [g/dL]	14,45 (±1,31)
WBC [$10^3/\mu\text{L}$]	7,27 (±0,74)
PLT [$10^3/\mu\text{L}$]	205 (190-265)
Kreatynina [mg/dL]	1,14 (±0,18)
Klirens kreatyniny [ml/min]	74 (65-88)
Sód [mmol/L]	139 (±2)
Potas [mmol/L]	4,6 (±0,5)
Glukoza [mg%]	113 (95-121)
Hemoglobina glikowana [%]	5,8 (5,8-6,0)
Cholesterol całkowity [mg/dL]	161 (±40)
LDL-C [mg/dL]	83 (±32)
HDL-C [mg/dl]	48 (±9)
TG [mg/dL]	136 (±50)
ALT ([U/L]	27 (±16)
ASPAT [IU/L]	30 (±14)
CRP [mg/L]	2,6 (0,74-4,01)
TSH [uIU/ml]	1,5 (±0,8)

Zgodnie z kryteriami włączenia do badania wszyscy pacjenci w ocenianej populacji mieli rozpoznaną NS z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Zgodnie z definicją tej jednostki chorobowej frakcja wyrzutowa u tych pacjentów powinna być mniejsza lub równa 40%^[67]. Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory obliczana metodą Biplane w grupie badanej wynosiła 27% (± 6), średni wymiar rozkurczowy lewej komory 66 mm (± 8), a objętość rozkurczowa 198 ml (± 55) - vide tab. 4.

Tabela 4. Podstawowe parametry echokardiograficzne w badanej populacji.

Parametry echokardiograficzne	
LVEF Biplane [%]	27 (± 6)
LVEDD [mm]	66 (± 8)
LVEDS [mm]	59 (± 9)
LVEDV [ml]	198 (± 55)
LVESV [ml]	131 [114-163]
LVmass [g]	337 (± 88)
IVSD [mm]	11 (± 2)
LA [mm]	46 (± 6)
RVOT Plax [mm]	32 (± 4)
TAPSE [mm]	21 (± 4)
S' [cm/s]	106 (± 34)

4.2 Wyjściowe parametry oddechowe i hemodynamiczne oraz ich zmiany pod wpływem dożylnej podaży badanych substancji

Wartości wyjściowe mierzonych paramaterów kalkulowane były odpowiednio z etapów P1 dla wlewu placebo i N1 dla wlewu NTG. Wpływ badanych substancji na parametry spoczynkowe oceniany był poprzez porównanie wartości poszczególnych parametrów pomiędzy etapami P1 i P2 dla placebo oraz N1 i N2 dla wlewu nitrogliceryny z użyciem odpowiednich testów statystycznych.

4.2.1. Wpływ placebo na spoczynkowe parametry wentylacyjne i hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca

Nie wykazano istotnych różnic między wartościami MV, BR, SBP, DBP, SVR, CO i HR zarejestrowanymi w czasie zapisów spoczynkowych przed podłączeniem i w trakcie wlewu placebo (tab. 5).

Tabela 5. Wpływ placebo na parametry spoczynkowe

Parametr	Pomiar spoczynkowy przed placebo (P1)	Pomiar spoczynkowy w trakcie placebo (P2)	<i>p</i>
MV [L/min]	10,70 ±2,15	10,70 ±2,59	1,0
BR [rpm]	16,98 ±9,91	16,99 ±4,07	0,98
SpO2 [%]	96,76 ±1,15	96,25 ±1,57	0,02
SBP [mmHg]	117,64 ±20,76	118,14 ±19,79	0,78
DBP [mmHg]	62,42 ±9,62	62,39 ±8,86	0,97
SVR [dyn*s/cm ⁵]	1303,19 ±255,99	1254,29 ±243,62	0,10
CO [L/min]	5,38 ±1,30	5,44 ±1,22	0,18
HR [bpm]	61,52 (56,55-68,39)	63,22 ±10,17	0,96

4.2.2. Wpływ nitrogliceryny na spoczynkowe parametry wentylacyjne i hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca

Wlew NTG w małej dawce w istotny sposób zwiększał częstość akcji serca - wzrost HR z 61 [IQR 56-67] do 67 (±6,53) bpm ($p=0,04$). Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy wartościami MV, BR, SBP, DBP, SVR i CO rejestrowanymi w czasie pomiarów przed i po podłączeniu wlewu NTG – vide tab. 6.

Tabela 6. Wpływ NTG na parametry spoczynkowe.

Parametr	Pomiar spoczynkowy przed NTG (N1)	Pomiar spoczynkowy w trakcie NTG (N2)	<i>p</i>
MV [L/min]	10,92 ±1,64	11,27 ±1,89	0,26
BR [rpm]	17,69 ±3,76	16,69 ±4,31	0,13
SpO2 [%]	96,89 ±1,31	95,67 ±1,45	<0,01
SBP [mmHg]	120,58 ±18,21	114,69 ±24,81	0,10
DBP [mmHg]	66,59 ±7,76	65,85 ±11,91	0,68
SVR [dyn*s/cm ⁵]	1473,72 ±357,09	1437,16 ±329,31	0,30
CO [L/min]	5,04 ±1,24	4,82 ±1,04	0,17
HR [bpm]	61 [56-67]	67 ±6,53	0,048

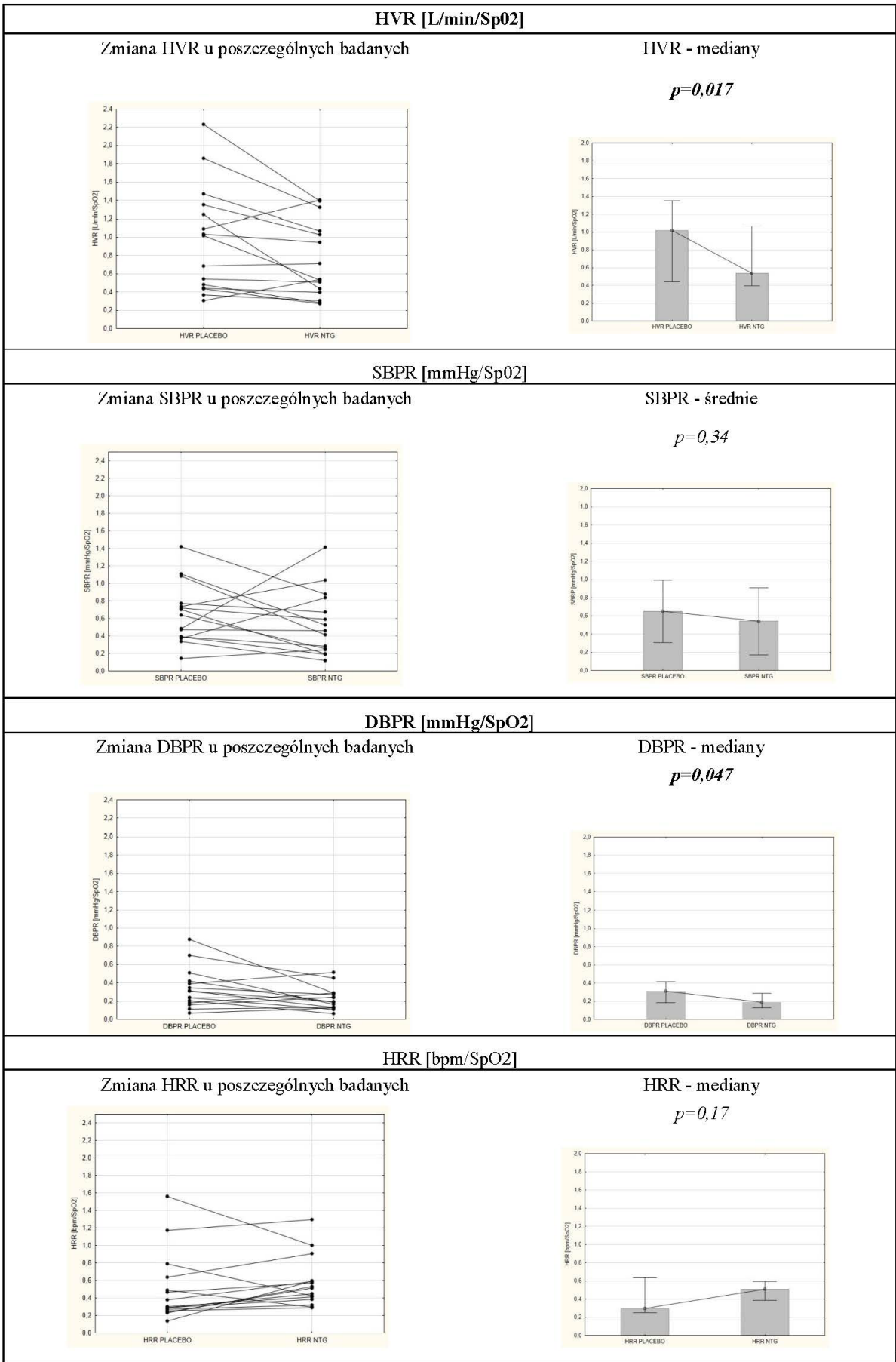
4.3. Wpływ nitrogliceryny na chemowrażliwość obwodową i odpowiedź hemodynamiczną na hipoksję

Dożylny wlew NTG istotnie zredukował chemowrażliwość obwodową ocenianą metodą przejściowej hipoksji - 1,02 [IQR 0,44-1,35] vs 0,54 [IQR 0,40-1,07] L/min/SpO₂; ($p=0,017$). Uśredniona zmiana chemowrażliwości obwodowej (Δ HVR) wyrażona jako różnica między pomiarem w trakcie podaży NTG a pomiarem w trakcie podaży placebo wynosiła $-0,23 (\pm 0,34)$ L/min/SpO₂

W odpowiedzi na przejściową hipoksję w trakcie wlewu NTG obserwowano również mniejszy wzrost ciśnienia rozkurczowego - 0,31 [IQR 0,18-0,42] vs 0,19 [IQR 0,13-0,29] mmHg/SpO₂; ($p=0,047$). Nie wykazano wpływu wlewu NTG na odpowiedź HR i SBP na hipoksję (tab. 7).

Tabela 7. Wpływ nitrogliceryny na chemowrażliwość obwodową i odpowiedź hemodynamiczną na hipoksję.

Parametr	Pomiar w trakcie placebo	Pomiar w trakcie NTG	<i>p</i>
HVR [L/min/SpO ₂]	1,02 [0,44-1,35]	0,54 [0,40-1,07]	0,017
DBPR [mmHg/SpO ₂]	0,31 [0,18-0,42]	0,19 [0,13-0,29]	0,047
HRR [bpm/SpO ₂]	0,30 [0,25-0,63]	0,51 [0,38-0,59]	0,17
SBPR [mmHg/SpO ₂]	0,65 \pm 0,34	0,54 \pm 0,37	0,34



Rycina 6. Wpływ podaży NTG na chemowrażliwość obwodową i odpowiedź hemodynamiczną na hipoksję.

4.4. Zależności pomiędzy parametrami klinicznymi, echokardiograficznymi i wynikami podstawowych badań laboratoryjnych a chemowrażliwością obwodową i odpowiedzią hemodynamiczną na hipoksję

Celem poszukiwania potencjalnych predyktorów zwiększonej chemowrażliwości i odpowiedzi hemodynamicznej na hipoksję, a także podatności tej odpowiedzi na NTG, przeprowadzono analizę korelacji z podstawowymi parametrami klinicznymi – vide tab. 8. Zmianę odpowiedzi hemodynamicznej na hipoksję definiowano jako różnicę między wartościami mierzonymi w trakcie wlewu NTG a w trakcie wlewu placebo i określono jako zmianę odpowiedzi ciśnienia skurczowego na hipoksję (Δ SBPR), zmianę odpowiedzi ciśnienia rozkurczowego na hipoksję (Δ DBPR) oraz zmianę odpowiedzi częstości akcji serca na hipoksję (Δ HRR).

Do istotnych korelacji ($p < 0,05$) o potencjalnym znaczeniu klinicznym można zaliczyć dodatnią korelację pomiędzy SBPR placebo i wymiarem LA, DBPR placebo i wymiarem LA oraz stężeniem Hgb; ujemną korelację pomiędzy HRR placebo i wiekiem, dodatnią korelację pomiędzy HRR placebo i stężeniem Hgb oraz Δ HRR i wiekiem – vide tab. 8.

Tabela 8. Zależności pomiędzy parametrami klinicznymi a chemowrażliwością i odpowiedzią hemodynamiczną na hipoksję

	HVR placebo	Δ HVR	SBPR placebo	Δ SBPR	DBPR placebo	Δ DBPR	HRR placebo	Δ HRR
wiek	R= -0,17 p=0,56	R=0,17 p=0,56	R= -0,14 p=0,61	R=0,10 p=0,73	R= -0,35 p=0,20	R= 0,10 p=0,73	R= -0,53 p=0,04	R= -0,59 p=0,02
LVEF	R= -0,19 p=0,50	R= 0,02 p=0,93	R= -0,30 p=0,28	R= 0,01 p=0,98	R= -0,51 p=0,053	R=0,14 p=0,628	R= -0,02 p=0,95	R= -0,12 p=0,68
LVEDD	R= -0,27 p=0,33	R= 0,01 p=0,96	R=0,12 p=0,68	R= 0,34 p=0,21	R=0,40 p=0,14	R= -0,22 p=0,73	R= -0,08 p=0,78	R= -0,23 p=0,42
LA	R=0,20 p=0,56	R=0,15 p=0,67	R=0,82 p=0,002	R= -0,08 p=0,82	R=0,69 p=0,02	R= -0,30 p=0,37	R= -0,07 p=0,84	R=0,22 p=0,51
Hgb	R= -0,41 p=0,15	R= 0,26 p=0,38	R=0,28 p=0,33	R= 0,13 p=0,67	R=0,54 p=0,044	R= -0,14 p=0,38	R=0,54 p=0,047	R= -0,32 p=0,26
PLT	R= -0,20 p=0,49	R= 0,07 p=0,82	R=0,23 p=0,43	R= -0,42 p=0,13	R=0,13 p=0,66	R= -0,38 p=0,18	R=0,41 p=0,14	R= -0,38 p=0,18
WBC	R= -0,19 p=0,51	R= 0,22 p=0,45	R= -0,15 p=0,61	R= -0,07 p=0,81	R= -0,04 p=0,90	R= -0,16 p=0,59	R= -0,16 p=0,59	R=0,09 p=0,77
CRP	R=0,10 p=0,76	R= -0,06 p=0,83	R= -0,10 p=0,97	R= -0,02 p=0,95	R=0,38 p=0,23	R= -0,1 p=0,97	R=0,68 p=0,015	R= -0,64 p=0,83
Sód	R= -0,34 p=0,24	R= -0,23 p=0,59	R= -0,21 p=0,62	R= -0,12 p=0,77	R=0,05 p=0,87	R= -0,23 p=0,59	R= -0,23 p=0,43	R= -0,25 p=0,56
Potas	R= 0,23 p=0,40	R= 0,04 p=0,90	R=0,10 p=0,74	R= -0,02 p=0,95	R= -0,17 p=0,55	R= -0,05 p=0,86	R= -0,17 p=0,55	R= -0,28 p=0,31
kreatynina	R=0,13 p=0,65	R= 0,08 p=0,78	R=0,05 p=0,87	R= -0,24 p=0,42	R=0,24 p=0,42	R= -0,18 p=0,55	R=0,10 p=0,74	R=0,06 p=0,85
glukoza	R= -0,24 p=0,39	R= 0,19 p=0,49	R= -0,31 p=0,26	R= 0,12 p=0,68	R= -0,03 p=0,91	R=0,19 p=0,51	R=0,13 p=0,65	R= -0,30 p=0,28
NTproBNP	R=0,43 p=0,17	R= -0,23 p=0,47	R=0,33 p=0,30	R= -0,22 p=0,50	R=0,43 p=0,16	R= -0,34 p=0,28	R=0,28 p=0,38	R= -0,19 p=0,56
TSH	R= -0,08 p=0,85	R= 0,49 p=0,22	R=0,46 p=0,25	R= -0,06 p=0,89	R=0,45 p=0,17	R= -0,14 p=0,74	R=0,32 p=0,34	R= -0,10 p=0,81
HbA1C	R= -0,34 p=0,31	R= 0,58 p=0,06	R=0,45 p=0,16	R= -0,08 p=0,82	R= -0,29 p=0,34	R= -0,38 p=0,26	R=0,04 p=0,90	R= -0,28 p=0,402

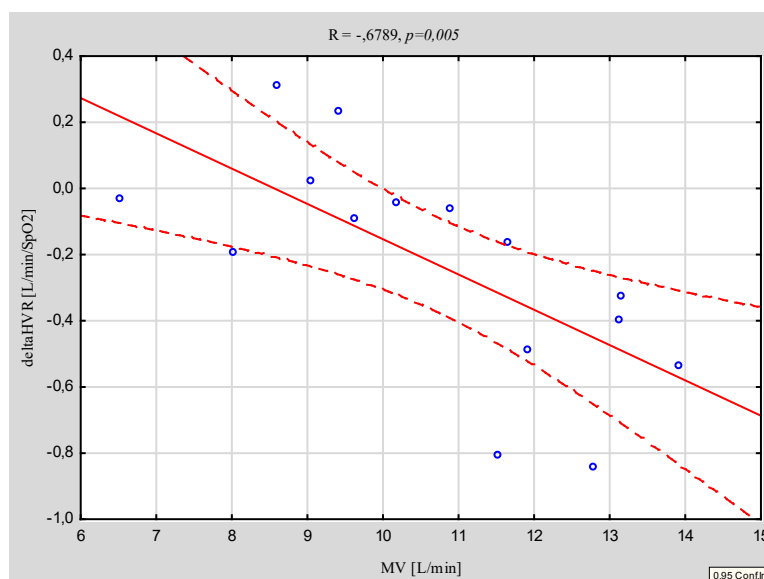
4.5. Zależności pomiędzy spoczynkowymi parametrami oddechowymi i hemodynamicznymi a chemowrażliwością obwodową i odpowiedzią hemodynamiczną na hipoksję

Wykazano istotną ($p < 0,05$) ujemną korelację pomiędzy Δ HVR i MV wykazującą, że im wyższa wyjściowa wentylacja minutowa tym większy jest spadek HVR na wlewie NTG (ryc.7). Ponadto stwierdzono dodatnie korelacje o możliwym znaczeniu klinicznym pomiędzy

HVR placebo i MV oraz Δ HRR i MV, a także ujemne korelacje pomiędzy SBPR placebo i BR, DBPR i BR, HRR placebo a BR – vide tab. 9.

Tabela 9. Zależności pomiędzy spoczynkowymi parametrami wentylacji i parametrami hemodynamicznymi a chemowrażliwością obwodową i odpowiedzią hemodynamiczną na hipoksję.

	HVR placebo	Δ HVR	SBPR placebo	Δ SBPr	DBPR placebo	Δ DBP	HRR placebo	Δ HRR
MV	R=0,67 <i>p=0,007</i>	R= -0,68 <i>p=0,005</i>	R=0,09 <i>p=0,76</i>	R=0,12 <i>p=0,67</i>	R= -0,31 <i>p=0,26</i>	R=0,44 <i>p=0,10</i>	R= -0,44 <i>p=0,11</i>	R=0,63 <i>p=0,01</i>
BR	R=0,20 <i>p= 0,47</i>	R=0,06 <i>p=0,85</i>	R= -0,60 <i>p=0,02</i>	R=0,13 <i>p=0,63</i>	R= -0,61 <i>p=0,02</i>	R=0,27 <i>p=0,34</i>	R= -0,55 <i>p=0,03</i>	R=0,39 <i>p=0,15</i>
SpO2	R=0,18 <i>p=0,52</i>	R= -0,11 <i>p=0,69</i>	R= -0,43 <i>p=0,11</i>	R=0,57 <i>p=0,03</i>	R= -0,48 <i>p=0,07</i>	R=0,58 <i>p=0,03</i>	R= -0,48 <i>p=0,07</i>	R=0,21 <i>p=0,45</i>
SBP	R= -0,49 <i>p=0,07</i>	R= 0,25 <i>p=0,37</i>	R= -0,28 <i>p=0,32</i>	R=0,12 <i>p=0,68</i>	R= -0,22 <i>p=0,43</i>	R=0,20 <i>p=0,48</i>	R=0,09 <i>p=0,75</i>	R= -0,35 <i>p=0,20</i>
DBP	R= -0,37 <i>p=0,17</i>	R=0,12 <i>p=0,67</i>	R= -0,06 <i>p=0,84</i>	R= -0,17 <i>p=0,55</i>	R= -0,02 <i>p=0,95</i>	R=0,05 <i>p=0,87</i>	R=0,21 <i>p=0,45</i>	R= -0,40 <i>p=0,14</i>
SVR	R= -0,32 <i>p=0,25</i>	R=0,36 <i>p=0,19</i>	R= -0,14 <i>p=0,61</i>	R= -0,32 <i>p=0,25</i>	R= -0,06 <i>p=0,82</i>	R= -0,03 <i>p=0,92</i>	R=0,10 <i>p=0,72</i>	R=0,12 <i>p=0,67</i>
CO	R=0,08 <i>p=0,79</i>	R= -0,38 <i>p=0,16</i>	R= -0,03 <i>p=0,99</i>	R=0,34 <i>p=0,22</i>	R=0,05 <i>p=0,85</i>	R=0,28 <i>p=0,31</i>	R=0,12 <i>p=0,68</i>	R= -0,16 <i>p=0,56</i>
HR	R=0,06 <i>p=0,83</i>	R= -0,34 <i>p=0,22</i>	R= -0,30 <i>p=0,28</i>	R=0,08 <i>p=0,78</i>	R= -0,15 <i>p=0,59</i>	R=0,18 <i>p=0,53</i>	R=0,03 <i>p=0,91</i>	R=0,09 <i>p=0,75</i>

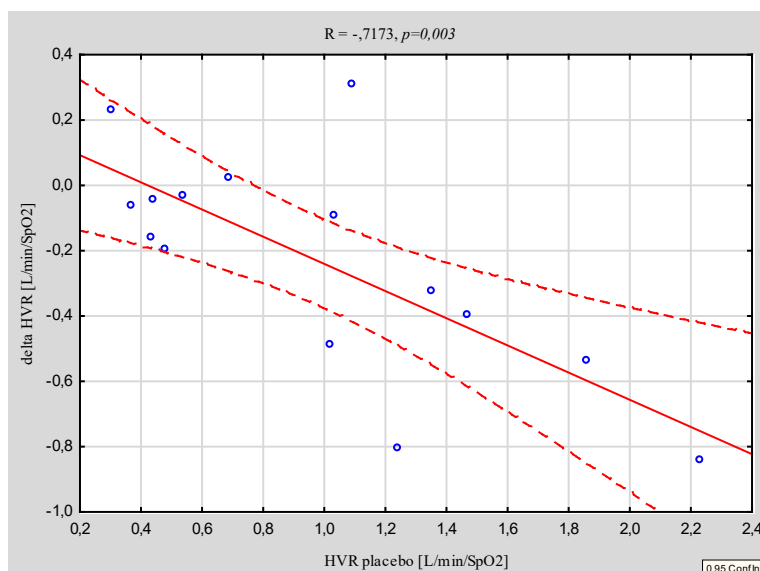


Rycina 7. Wykres zależności między zmianą chemowrażliwości obwodowej w trakcie podaży NTG a spoczynkową wentylacją minutową.

4.6. Zależności pomiędzy chemowrażliwością i odpowiedzią hemodynamiczną na hipoksję

Wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy HVR placebo i Δ HVR, pokazującą, że im wyższa wyjściowa chemowrażliwość, tym większego jej spadku można się spodziewać w trakcie wlewu NTG (ryc. 8)

Analizując zależności pomiędzy odpowiedzią wentylacyjną a hemodynamiczną na hipoksję stwierdzono istotne korelacje dodatnie pomiędzy SBPR placebo i Δ DBPR a ujemne pomiędzy: SBPR placebo i Δ SBPR, SBPR placebo i DBPR placebo, DBPR placebo i Δ DBPR, DBPR placebo i Δ HRR, HRR placebo i Δ HRR – vide tab. 10.



Rycina 8. Wykres zależności między zmianą chemowrażliwości obwodowej w trakcie podaży NTG a chemowrażliwością obwodową w trakcie podaży placebo.

Tabela 10. Zależności między chemowrażliwością obwodową i odpowiedzią hemodynamiczną na hipoksję.

	HVR placebo	Δ HVR	SBPR placebo	Δ SBPR	DBPr placebo	Δ DBP	HRR placebo	Δ HRR
HVR placebo	-	R= -0,72 <i>p=0,003</i>	R=0,20 <i>p=0,49</i>	R= -0,09 <i>p=0,75</i>	R= -0,06 <i>p=0,84</i>	R=0,21 <i>p=0,46</i>	R= -0,10 <i>p=0,73</i>	R= 0,28 <i>p=0,31</i>
Δ HVR	R= -0,72 <i>p=0,003</i>	-	R= -0,21 <i>p=0,45</i>	R= -0,05 <i>p=0,85</i>	R= -0,00 <i>p=1,0</i>	R= 0,21 <i>p=0,45</i>	R= -0,01 <i>p=0,96</i>	R= 0,13 <i>p=0,64</i>
SBPR placebo	R=0,20 <i>p=0,49</i>	R= -0,21 <i>p=0,45</i>	-	R=0,57 <i>p=0,03</i>	R=0,84 <i>p=0,00</i>	R= -0,58 <i>p=0,02</i>	R=0,28 <i>p=0,31</i>	R= -0,17 <i>p=0,54</i>
Δ SBPR	R= -0,09 <i>p=0,75</i>	R= -0,05 <i>p=0,85</i>	R= -0,57 <i>p=0,02</i>	-	R= -0,49 <i>p=0,06</i>	R= -0,68 <i>p=0,005</i>	R= -0,30 <i>p=0,28</i>	R= -0,36 <i>p=0,18</i>
DBPR placebo	R= -0,06 <i>p=0,84</i>	R=0,00 <i>p=1,0</i>	R=0,84 <i>p=0,00</i>	R= -0,51 <i>p=0,051</i>	-	R= -0,82 <i>p=0,000</i>	R=0,49 <i>p=0,07</i>	R= -0,54 <i>p=0,04</i>
Δ DBPR	R=0,21 <i>p=0,46</i>	R=0,21 <i>p=0,45</i>	R= -0,59 <i>p=0,02</i>	R= -0,68 <i>p=0,005</i>	R= -0,82 <i>p=0,00</i>	-	R= -0,23 <i>p=0,41</i>	R= -0,59 <i>p=0,02</i>
HRR placebo	R= -0,10 <i>p=0,73</i>	R= -0,01 <i>p=0,96</i>	R= -0,04 <i>p=0,88</i>	R= -0,30 <i>p=0,29</i>	R=0,49 <i>p=0,07</i>	R= -0,23 <i>p=0,41</i>	-	R= -0,56 <i>p=0,03</i>
Δ HRR	R= 0,28 <i>p=0,31</i>	R= 0,13 <i>p=0,64</i>	R= -0,21 <i>p=0,45</i>	R= -0,36 <i>p=0,18</i>	R= -0,54 <i>p=0,04</i>	R= -0,59 <i>p=0,02</i>	R= -0,56 <i>p=0,03</i>	-

4.7. Ocena zmienności rytmu serca

4.7.1 Wpływ placebo na zmienność rytmu serca

W grupie badanej nie odnotowano istotnego wpływu wlewu placebo na SDNN, rMSSD, średni odstęp RR, średnią częstość rytmu, widma VLF, LF, HF i na stosunek LF/HF – tab.11.

Tabela 11. Wpływ placebo na zmienność rytmu serca.

Parametr	Pomiar spoczynkowy P1	Pomiar spoczynkowy w P2	<i>p</i>
Średni odstęp RR [ms]	970,69 ±93,90	961,67 ±78,75	0,28
SDNN [ms]	26,13 ±14,14	33,96 ±16,95	0,43
Średnia częstość [bpm]	62,42 ±6,00	62,86 ±5,04	0,40
rMSSD [ms]	22,63 [17,34-33,20]	21,25 [16,04-33,22]	0,18
VLF [ms ²]	237,95 [129,70-514,30]	363,55 [199,90-627,95]	0,48
LF [ms ²]	86,24 [30,41-407,30]	278,00 [96,45-544,45]	0,53
HF [ms ²]	120,40 [80,82-354,90]	176,05 [97,55-386,85]	0,75
LF/HF	0,90 [0,50-3,35]	1,02 [0,67-1,95]	0,47

4.7.2 Wpływ nitrogliceryny na zmienność rytmu serca

Dożylny wlew NTG powodował istotny spadek średniego odstęp RR - z 980,23 ±85,51 na 914,45 ±76,67 ms; ($p=0,005$) oraz istotny wzrost średniej częstości uderzeń serca - z 61,71 ±5,28 na 66,13 ±5,22 bpm; ($p=0,004$). Podanie leku nie miało wpływu na SDNN, rMSSD, VLF, LF, HF i LF/HF – vide tabl. 12.

Tabela 12. Wpływ podaży NTG na zmienność rytmu serca.

Parametr	Pomiar spoczynkowy przed NTG	Pomiar spoczynkowy w trakcie NTG	<i>p</i>
Średni odstęp RR [ms]	980,23 ±85,51	914,45 ±76,67	0,005
SDNN [ms]	26,13 [19,79-47,30]	28,58 [25,38-42,65]	0,75
Średnia częstość [bpm]	61,71 ±5,28	66,13 ±5,22	0,004
rMSSD [ms]	18,85 [13,64-35,22]	24,47 [15,73-32,30]	0,75
VLF [ms ²]	393,40 [201,40-1076,65]	590,00 [387,60-759,50]	0,64
LF [ms ²]	122,49 [55,42-379,20]	208,95 [122,70-369,00]	0,70
HF [ms ²]	86,13 [57,27-647,45]	177,90 [73,11-208,95]	0,53
LF/HF	1,34±1,02	1,87±1,28	0,20

4.7.3 Zależności pomiędzy spoczynkowymi parametrami zmienności rytmu serca, a chemowrażliwością obwodową i zmianą chemowrażliwości na wlewie nitrogliceryny

Wykazano istotną, wprost proporcjonalną zależność dodatnią pomiędzy spoczynkowym SDNN a Δ HVR. Oznacza to, że u pacjentów z niższą SDNN obserwowano większy spadek chemowrażliwości obwodowej (Δ HVR była bardziej ujemna). Nie wykazano istotnych związków w zakresie pozostałych korelowanych wartości (tab.13)

Tabela 13. Zależności między parametrami zmienności rytmu serca a chemowrażliwością obwodową.

Parametry spoczynkowe	HVR placebo	Δ HVR
Średni odstęp RR [ms]	R= -0,30 <i>p</i> =0,34	R= 0,15 <i>p</i> =0,65
SDNN [ms]	R= -0,48 <i>p</i> =0,12	R= 0,62 <i>p</i>=0,03
Średnia częstość [bpm]	R=0,27 <i>p</i> =0,39	R= -0,13 <i>p</i> =0,68
rMSSD [ms]	R=0,08 <i>p</i> =0,80	R= 0,36 <i>p</i> =0,26
VLf [ms ²]	R= -0,19 <i>p</i> =0,56	R= 0,38 <i>p</i> =0,23
LF [ms ²]	R=-0,20 <i>p</i> =0,54	R= 0,48 <i>p</i> =0,11
HF [ms ²]	R=0,16 <i>p</i> =0,62	R= 0,34 <i>p</i> =0,29
LF/HF	R= -0,27 <i>p</i> =0,40	R= 0,13 <i>p</i> =0,70

4.8. Ocena odpowiedzi z baroreceptorów tętnicznych

Mediana spoczynkowej barowrażliwości w grupie badanych chorych z niewydolnością serca wynosiła 5,73 ms/mmHg [IQR 4,03-7,15] ms/mmHg. Nie wykazano istotnego wpływu wlewu placebo na barowrażliwość, natomiast w trakcie wlewu NTG

obserwowano trend w kierunku spadku barowrażliwości (tab. 14). Nie stwierdzono istotnej korelacji pomiędzy barowrażliwością a HVR, Δ HVR, SDNN, NTproBNP ani LVEF (tab. 15).

Tabela 14. Wpływ placebo i nitrogliceryny na odpowiedź z baroreceptorów tętnicznych

Parametr	Pomiar P1	Pomiar P2	p
BRS-Seq [ms/mmHg]	5,731 [4,030 – 7,149]	5,454 [4,623 – 7,137]	0,424
	Pomiar N1	Pomiar N2	
BRS-Seq [ms/mmHg]	5,328 [3,809 – 6,058]	3,226 [2,779 – 5,752]	0,059

Tabela 15. Zależności pomiędzy barowrażliwością, a wybranymi parametrami klinicznymi, zmiennością rytmu serca i chemowrażliwością.

Parametr	BRS-Seq – pomiar P1
LVEF [%]	R=0,31 <i>p=0,35</i>
NTproBNP [pg/ml]	R=-0,02 <i>p=0,96</i>
HVR placebo [L/min/SpO2]	R=0,43 <i>p=0,19</i>
Δ HVR [L/min/SpO2]	R=-0,36 <i>p=0,29</i>
SDNN placebo [ms]	R=-0,08 <i>p=0,81</i>
rMSSD placebo [ms]	R=0,37 <i>p=0,26</i>

5. DYSKUSJA

Na podstawie zaprojektowanego przeze mnie eksperymentu po raz pierwszy zbadano wpływ dożylną podaży NTG na funkcję kłębków szyjnych u optymalnie leczonych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory. Suplementacja NO w tej grupie chorych prowadzi do redukcji HVR oraz DBPR. Wpływ na HVR jest tym większy im wyższa jest wyjściowa HVR, MV oraz niższe wyjściowe SDNN.

5.1. Grupa badana

Badaną populację stanowili mężczyźni z umiarkowanie nasilonymi objawami NS (87% pacjentów w klasie NYHA II), w wieku średnio 62 lat, z nadwagą (średnie BMI 28 kg/m²). Wybór jedynie mężczyzn pozwolił uniknąć potencjalnego wpływu płci i gospodarki hormonalnej na wyniki badań [¹²³⁻¹²⁵]. Prawie połowa badanych (47%) miała rozpoznaną chorobę niedokrwienną serca. Podobną częstość występowania tego schorzenia wykazano w dużych badaniach populacyjnych i próbach klinicznych u pacjentów z NS [^{69,134}]. U 33% chorych występowała cukrzyca, co stanowi nieznacznie niższy odsetek niż w dużych badaniach klinicznych publikowanych w ostatnich latach np. Paradigm-HF (45% pacjentów z cukrzycą typu 2) czy DAPA-HF (41,8% chorych) [^{73,135}]. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że kryterium wyłączenia z mojego badania było istotne zwężenie którejkolwiek z tętnic szyjnych, które mogłoby prowadzić do redukcji przepływu przez kłębki w sposób niezależny od frakcji wyrzutowej lewej komory oraz sklerotyzacji naczyń samego kłębka i w konsekwencji wpływać na proces chemodetekcji sygnału hipooksycznego [^{18,87,136}]. Zwężenia takie są bardziej powszechne u chorych z wieloobszarową miażdżycą, a ta z kolei częściej obserwowana jest u cukrzyków [¹³⁷]. Wyłączanie z badania pacjentów ze zwężeniami tętnic szyjnych mogło się przełożyć również na częstość występowania udaru niedokrwiennego w badanej populacji. Nie występował on u żadnego z chorych, a w badaniach populacyjnych i klinicznych u pacjentów z NS z obniżoną LVEF częstość ta wyniosła odpowiednio 8,0 do 8,5%. Pomimo, że wielu chorych włączanych do badania było na etapie kwalifikacji do implantacji urządzeń do terapii wysokoenergetycznych, to już implantowany kardiowerter-defibrylator miało 47% z nich, co stanowi wyższy odsetek niż w wielu badaniach klinicznych, gdzie wynosił on od 21,4 do 34,2% [^{135,138}], ale porównywalny z danymi z rejestrów obejmujących pacjentów leczonych w wysokospecjalistycznych centrach kardiologicznych [^{139,140}]. Co ciekawe, wyższy odsetek chorych z implantowanymi

kardiowerterami-defibrylatorami w polskiej populacji osób z NS w porównaniu z populacją światową był raportowany przy okazji innych badań [¹⁴¹].

Pacjenci włączani do badania byli leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [⁶⁷]. Odsetek chorych stosujących antagonistów aldosteronu i inhibitory SGLT-2 wynosił odpowiednio 100% i 80% czyli więcej niż w wielu badaniach klinicznych i obserwacyjnych z ostatnich lat [^{139,142}]. Z uwagi na potencjalny wpływ niektórych ze stosowanych leków na chemowrażliwość obwodową, dawki leków w okresie 1 miesiąca przed włączeniem do badania pozostawały bez zmian, a oba etapy badania odbywały się w tym samym dniu, w takich samych warunkach, aby zminimalizować możliwy wpływ innych czynników [¹¹³]. Nikt z pacjentów nie stosował tikagreloru – odwracalnego inhibitora receptorów adenozynowych P2Y₁₂ o udowodnionym działaniu zwiększającym chemowrażliwość obwodową [¹¹⁴].

Badaną grupę chorych charakteryzowało podwyższone stężenie NTproBNP - mediana 1378 pg/ml [IQR 481-3413] przy normie do 125 ng/ml - podobne jak w populacjach z innych badań klinicznych i obserwacyjnych [^{138,142}]. Chociaż takie wartości NTproBNP przy korelacji z objawami klinicznymi uprawniają do rozpoznania ostrej NS, w tym przypadku należy wiązać je z zaawansowaniem przewlekłej niewydolności serca, gdyż występowanie ostrej NS było kryterium wyłączenia z badania [⁶⁷]. Obniżona filtracja kłębuszkowa - mediana GFR u badanych chorych wynosiła 74 ml/min [IQR 65-88] - jest raportowana na podobnym poziomie w populacjach dużych badań z ostatnich lat [^{140,142}]. Upośledzenie filtracji kłębuszkowej może być wynikiem zarówno występowania typu drugiego zespołu sercowo-nerkowego związanego z NS, jak i z uszkodzeniem nerek w wyniku cukrzycy i nadciśnienia tętniczego – częstych schorzeń towarzyszących w badanej populacji [¹⁴³].

Odnotowane w badanej populacji odchylenia w badaniu echokardiograficznym takie jak powiększenie lewej komory (LVEDD średnio 66 mm±8) i lewego przedsionka (LA średnio 46 mm±6) są typowymi zmianami obserwowanymi u pacjentów z NS z obniżoną LVEF [^{140,144}].

5.2. Wpływ nitrogliceryny na parametry spoczynkowe

Jak już wspomniano we wstępie, działanie endogennego NO, ze względu na jego krótki okres półtrwania, jest zależne od lokalnej aktywności NOS. Stąd też izoformy tego enzymu – endotelialna, neuronalna i indukowalna – odpowiadają za produkcję NO w miejscu jego biologicznego działania [145]. Forma śródbłonkowa NOS bierze udział w syntezie NO w obrębie ścian naczyń regulując proces wazodylatacji. Neuronalna NOS odpowiada za produkcję NO w zakończeniach włókien nerwowych, gdzie reguluje on przebieganie przez wpływ na uwalnianie neurotransmiterów. Wiele ról przypisuje się indukowalnej formie NOS, która bierze udział między innymi w agregacji płytek krwi, a także w reakcji zapalnej i odpowiada za uwalnianie NO z leukocytów pod wpływem cytokin prozapalnych, czego dalszą konsekwencją jest bezpośrednia cytotoksyczność wobec bakterii i pierwotniaków, ale też obserwowane w stanie septycznym rozszerzenie naczyń [146]. Poza wspomnianą cytotoksycznością, NO ma też działanie cytoprotekcyjne poprzez reakcje z wolnymi rodnikami. W organizmie człowieka NO powstaje również w reakcjach nieenzymatycznych, np. ze związków azotu, które z pokarmem są wchłaniane do krwioobiegu, wychwytywane przez ślinianki, wydzielane do śliny i, na skutek oddziaływania bakterii komensalnych, przekształcane do bardziej reaktywnej formy anionu azotynowego. Anion ten w kwaśnym środowisku żołądka jest wchłaniany i redukowany do biologicznie aktywnej formy czyli NO [145].

Natomiast w farmakoterapii NS źródłem NO może być NTG stosowana w formie dożylniej i podjęzykowej, a także donory o przedłużonym działaniu jak na przykład diazotan izosorbidu. Dożylna NTG jest zalecana w terapii ostrej NS przebiegającej z zastojem w krążeniu płucnym, a diazotan izosorbidu w formie doustnej razem z hydralazyną tworzy preparat, którego stosowanie można rozważyć w leczeniu przewlekłym [67]. Innym lekiem stosowanym w przewlekłej NS, którego koncepcja działania opiera się na korygowaniu biologicznych skutków niedoboru NO jest vericiguat – stymulator rozpuszczalnej cyklazy guanylowej [147]. Powoduje on nasilenie syntezy cyklicznego guanozynomonofosforanu – działa więc synergistycznie do NO, natomiast w przeciwieństwie do NTG i azotanów izosorbidu nie jest źródłem wolnego NO.

Główne działanie NTG w układzie sercowo-naczyniowym polega na zależnym od cyklicznego guanozynomonofosforanu rozkurczu mięśni gładkich i rozszerzeniu naczyń krwionośnych. W pierwszej kolejności dotyczy ono łożyska niskooporowego (żylnego),

proceeds to a decrease in ventricular filling and a decrease in preload, the consequence of which is a compensatory increase in heart rate to maintain stroke volume [148,149]. In the study group under the influence of NTG, HR significantly increased from 61 to 67 bpm (table 6). Only with higher doses of NTG does vasodilation of the arteries and a decrease in blood pressure occur. In the study group of patients, no significant decrease in blood pressure at rest was observed, but it cannot be excluded that the increase in heart rate is partly a reflex response to baroreceptors. Its role is also a compensatory increase in heart rate associated with a decrease in the influence of the parasympathetic system on the sinoatrial node in response to a decrease in arterial pressure (depression of receptors), which can be manifested before a measurable decrease in blood pressure [150]. It has also been shown that NO donors can have a direct effect on the sinoatrial node through the If channels, which would explain the additional chronotropic effect of NO observed also in denervated autonomic hearts after transplantation [151,152]. Regardless of the cause, the acceleration of heart rate under the influence of NO is a common phenomenon, demonstrated in many studies both on animal models, as well as in healthy humans and those with NS [149-151,153,154]. The fact that in the study group a low dose of NTG was not accompanied by a decrease in blood pressure, stroke volume or vascular resistance, suggests that the mechanisms described above are compensatory. [149].

5.3. Spoczynkowa zmienność rytmu serca i wpływ nitrogliceryny na mierzone parametry

In the study group, attention was drawn to low resting SDNN values of 26,13 ms [IQR 19,79 - 47,30]. A value below 50 ms is unambiguously interpreted as pathological [132,133]. A low SDNN value is common in patients with NS, and values of 35 ms and 45,6 ms were also observed in other studies in patients with a low LVEF [155,156]. SDNN below 20 ms in the first day of hospitalization was a predictor of death, the need for heart transplantation or the use of mechanical circulatory support in a population of pediatric patients with acute heart failure [157]. In the study group of patients with NS, SDNN below 65,3 ms was associated with an increased risk of sudden cardiac death [158]. In the study population, HF values were interpreted as an indicator of autonomic activity, but also LF, indicating activity of the sympathetic system, were lower than in the healthy population [159]. In individual studies in patients with NS, it has been shown that LF and VLF levels, in combination with clinical parameters,

takimi jak wiek powyżej 70 lat, obniżona LVEF i występowanie nieutralonego częstoskurczu komorowego, a także sam poziom LF, ale mierzony w trakcie kontrolowanego oddychania, może mieć znaczenie predykcyjne dla wystąpienia nagłego zgonu [156,160]. Dożylna podaż NTG w badanej populacji nie wpłynęła na parametry zmienności rytmu serca. Natomiast na modelach zwierzęcych u osobników z długotrwałym niedoborem NO obserwowano zależne od układu autonomicznego obniżenie SDNN i rMSSD [161].

W interpretacji przedstawionych powyżej danych z badań klinicznych należy zwrócić uwagę na ograniczenie w ich interpretacji, związane z faktem, że wielu pacjentów z uwagi na występowanie migotania przedsionków, bardzo liczną ekstrasystolię komorową, cechy niestabilności, a więc aspekty świadczące pośrednio o pobudzeniu współczulnym, było wyłączanych z analiz. Ponadto czas trwania zapisu EKG był różny, co również może wpływać na wyniki, bowiem im dłuższy czas rejestracji, tym odnotowywana zmienność jest większa [133].

5.4. Spoczynkowa odpowiedź z baroreceptorów tętniczych i wpływ nitrogliceryny

W analizowanej populacji chorych spoczynkowa spontaniczna aktywność baroreceptorów obliczana metodą sekwencyjną wynosiła 5,73 ms/mmHg [4,03-7,15]. Wśród zdrowych Kardos i wsp. obserwowali zdecydowanie wyższe wartości tego parametru – średnio 14 ms/mmHg [162]. Osłabiona odpowiedź z baroreceptorów jest powszechnie znanym zjawiskiem w NS, natomiast jej udział w podwyższonej aktywności układu współczulnego pozostaje kontrowersyjny [72,78,155]. O ile u pacjentów po zawale serca odpowiedź z baroreceptorów i zmienność rytmu serca były czynnikami predykcyjnymi nagłego zgonu, to w grupie chorych z NS nie potwierdzono takiej zależności [61,163]. Pomimo tego wdrożenie eksperymentalnego leczenia polegającego na przewlekłej stymulacji rozdzielenia tętnicy szyjnej u pacjentów z NS prowadziło do zwiększenia barowrażliwości, obniżenia MSNA, a także poprawy tolerancji wysiłku, podwyższenia LVEF i obniżenia stężenia peptydów natriuretycznych [164-166]. Wiadomo jednak, że w tej okolicy są zlokalizowane również chemoreceptory oraz zakończenia nerwów układu autonomicznego. Nie można więc jednoznacznie stwierdzić, iż za obserwowany efekt kliniczny odpowiadała jedynie modyfikacja barowrażliwości.

Związek pomiędzy odpowiedzią z baroreceptorów, a niedoborem NO badali na modelu zwierzęcym Chaswal i wsp., którzy wykazali, że indukowany farmakologicznie niedobór NO prowadzi do obniżenia odpowiedzi z baroreceptorów. Jednak w grupie

szczurów poddanych sympatektomii, zahamowanie NOS nie wpływało na barowrażliwość, co dowodzi roli układu autonomicznego w działaniu NO [161]. Biorąc pod uwagę fakt, że NS prowadzi do niedoboru NO, podobny mechanizm obniżonej barowrażliwości może występować u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory [87]. Z kolei suplementację NO, w postaci NTG podawanej podjęzykowo, oceniali u zdrowych osób Hamaoka i wsp., którzy wykazali przejściowe zwiększenie MSNA i zmniejszenie barowrażliwości, co może sugerować odmienną odpowiedź na NO w grupie osób bez NS [150]. W moim badaniu nie stwierdziłam istotnego wpływu wlewu NTG w małej dawce na spontaniczną odpowiedź z baroreceptorów. Obserwowałam trend ($p=0,059$) w kierunku obniżenia barowrażliwości w trakcie podaży NTG, jednak trzeba tu zaznaczyć, że moc statystyczna badania obliczana była dla innego punktu końcowego. Określenie wpływu długoterminowej suplementacji NO na barowrażliwość będzie jednym z celów kolejnych projektów badawczych.

5.5. Chemowrażliwość obwodowa i wpływ nitrogliceryny

W badanej grupie pacjentów mediana chemowrażliwości obwodowej mierzonej metodą przejściowej hipoksji w trakcie wlewu placebo wynosiła 1,02 L/min/SpO₂ [IQR 0,44-1,35]. U 8 z 15 chorych wartość ta przekraczała 0,75 L/min/SpO₂, czyli u ponad połowy badanych (53%) stwierdzono wysoką chemowrażliwość [57]. Dla porównania warto przytoczyć historyczne dane z badań Chua i wsp., gdzie u zdrowych odnotowywano HVR na poziomie 0,232 L/min/SpO₂, a u pacjentów z NS z obniżoną LVEF komory średnio 0,572 i 0,673 L/min/SpO₂ [99,167]. W późniejszych pracach dotyczących podobnej grupy chorych z obniżoną frakcją wyrzutową, ale leczonych współczesną farmakoterapią, opartą na beta-adrenolitykach i lekach hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron, wciąż stwierdzano podwyższone parametry HVR, średnio nawet do 1,35 L/min/SpO₂, a odsetek chorych z wysoką chemowrażliwością stanowił 44% badanych [42,97,168].

W trakcie wlewu NTG w moim badaniu wykazałam istotny ($p=0,017$) spadek HVR do 0,54 L/min/SpO₂ [IQR 0,40-1,07] – vide ryc.6. O potencjalnych mechanizmach wpływu NTG na chemowrażliwość obwodową u pacjentów z NS można wnioskować na podstawie badań na modelach zwierzęcych. Odwrotnie niż zazwyczaj w świecie nauk przyrodniczych, dopiero kiedy doniesienia o znaczeniu HVR u ludzi były już opublikowane, potwierdzono również u zwierząt, że NS prowadzi do zwiększonej chemowrażliwości obwodowej mierzonej jako impulsacja aferentna z kłębków szyjnych w odpowiedzi na ostrą hipoksję.

Efekt ten był obserwowany zarówno w kłębkach *in vivo*, jak i po oddzieleniu ich od reszty organizmu (*ex vivo*) [58]. Potwierdza to, że mechanizm zwiększonej chemowrażliwości w NS jest związany z nadaktywnością samego kłębka, a nie wpływem innych ośrodków [58]. Wykazano również, że zablokowanie syntetazy NO, jak i dostarczenie L-argininy, czyli głównego substratu dla tego enzymu, nasila odpowiedź z kłębków szyjnych tylko w grupie kontrolnej, bez NS [85]. Wynika to z faktu, że w NS aktywność syntetazy NO jest osłabiona, jej występowanie zmniejszone, a produkcja NO obniżona [58,85]. Sun i wsp. podając S-nitrozo-N-acetylopenicylinę, donor NO niezależny od syntetaz, uzyskali redukcję chemowrażliwości obwodowej w grupie z NS, która nie miała związku z obniżaniem ciśnienia tętniczego [58]. Dalsze badania wykazały, że to niedobór neuronalnej formy NOS odpowiada za zwiększoną aktywność kłębków szyjnych i podwyższoną aktywność układu współczulnego określaną pomiarem aktywności nerkowych włókien współczulnych (RSNA) [169]. Badania Ding i wsp. dowiodły, że u królików implantacja opaski zmniejszającej przepływ w tętnicy szyjnej po 3 tygodniach prowadzi do takich samych zmian w obrębie kłębków szyjnych jak indukowana tachyarytmią skureczowa NS [87]. Zarówno w grupie z NS jak i z okluzją tętnicy szyjnej stwierdzono spadek przepływu przez kłębek, obniżenie ekspresji neuronalnej syntetazy NO, obniżenie poziomu NO, wzrost RSNA i wzrost aktywności chemoreceptorów obwodowych w porównaniu z grupą kontrolną. Co istotne, podaż donora NO w obu grupach pozwalała na obniżenie chemowrażliwości obwodowej [87]. Powyższe badania potwierdzają, że efektów suplementacji NO należy się spodziewać przede wszystkim u chorych, u których występuje jego niedobór.

Wpływ egzogenego NO na chemowrażliwość obwodową u ludzi był dotąd oceniany tylko w jednym badaniu, w którym Bock i wsp. oceniali wpływ doustnej suplementacji donora NO (w postaci standaryzowanego soku z buraka) u osób zdrowych w starszym wieku [117]. W badaniu tym wykazano, że przewlekła suplementacja NO (trwająca 4 tygodnie), w porównaniu z placebo, powoduje redukcję HVR mierzonej metodą stabilnej hipoksji (steady-state hypoxia) z $-0,14 (\pm 0,04)$ do $-0,05 (\pm 0,02)$ L/min/SpO₂ [117]. Tak istotny wpływ suplementacji NO na badane parametry w grupie 13 starszych zdrowych osób (średni wiek 67 lat) może być wynikiem postępującego z wiekiem niedoboru NO [119]. Za istotną rolę doustnych donorów NO w modyfikacji odpowiedzi układu autonomicznego u osób zdrowych przemawiają również doniesienia o obniżaniu MSNA po ostrej (2 godziny przed pomiarem) suplementacji dietetycznej bogatego w azotany soku z buraka [120].

Znaczenie doustnej suplementacji NO (standaryzowany sok z buraka) w NS oceniano w kilku małych próbach klinicznych (5-13 uczestników). W części z nich wykazano poprawę w zakresie wysiłkowego wzrostu rzutu serca i objętości wyrzutowej w echokardiograficznej próbie wysiłkowej, dłuższy dystans w teście stopniowanego wahadłowego marszu, wzrost szczytowego zużycia tlenu w próbie spiroergometrycznej [170-172]. Natomiast w innych, przykładowo w badaniu Hirai i wsp. nie stwierdzili poprawy tolerancji wysiłku po przewlekłej suplementacji soku z buraka [121]. Jednak w żadnym z tych badań nie mierzono chemowrażliwości obwodowej [170-172]. Poza preparatami z buraka, jako źródło NO wykorzystywano również L-argininę podawaną doustnie, która po 6 tygodniach suplementacji powodowała zwiększone ukrwienie mięśni szkieletowych po wysiłku (oceniane na przedramieniu) i wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego marszu u pacjentów ze skurczową NS [173]. Kolejnym przykładem dietetycznego donora NO jest ekstrakt z fermentowanego czosnku poprawiający mózgowy i obwodowy przepływ krwi u zdrowych dorosłych [174]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w przytoczonych powyżej badaniach używano standaryzowanych doustnych preparatów z jonami azotynowym (NO₂-) i azotanowym (NO₃-). Z uwagi na znaczne osobnicze różnice w zdolnościach absorbcyjnych wyżej wymienionych jonów ich stężenie musiało być oznaczone w surowicy probantów celem potwierdzenia skuteczności suplementacji [117,121,170]. Azotany z diety wchłaniają się do krwi z jelita cienkiego, a następnie są aktywnie wychwytywane przez ślinianki i kumulowane w ślinie [145]. W jamie ustnej azotan ulega redukcji do azotynu dzięki mikroflorze. Udział bakterii komensalnych okazuje się mieć kluczowy wpływ na biodostępność donorów NO. Wykazano przykładowo, że stosowanie płynów do płukania jamy ustnej zmniejsza produkcję azotynów [175]. Ze śliny azotynu trafiają do żołądka, którego kwaśne środowisko jest kolejnym punktem krytycznym dla powstawania aktywnego NO i umożliwienia jego wchłonięcia do krwi [145]. Tymczasem wielu pacjentów, zwłaszcza kardiologicznych, długoterminowo przyjmuje inhibitory pompy protonowej - w populacji mojego badania było to 33% (Tab. 2). Biorąc pod uwagę różnice osobnicze w składzie flory jamy ustnej, różne praktyki związane z higieną jamy ustnej, stosowaniem środków wpływających na zakwaszenie soku żołądkowego można się spodziewać różnych efektów doustnej suplementacji donorów NO na szeroką skalę związanych ze zmienną biodostępnością. Wady tej pozbawione są donory NO podawane dożylnie, takie jak NTG lub nitroprusydek sodu, których stosowanie zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego można rozważyć u pacjentów z ostrą NS [67]. Jak już wcześniej wspomniano, ich główne działanie polega na rozszerzaniu łożyska żylnego i w ten sposób

zmniejszaniu obciążenia wstępnego lewej komory, rozszerzaniu tętnicy płucnej i obniżaniu oporu płucnego, a w dalszej kolejności również redukcję obciążenia następczego przez wpływ na naczynia tętnicze, co przez pacjentów np. w obrzęku płuc odczuwane jest jako redukcja duszności [176]. Warto zwrócić uwagę, że w badaniu porównującym działanie NTG i nesirtidu – rekombinowanego peptydu natriuretycznego w ostrej NS, mimo mniejszego spadku ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej podczas podaży NTG, obserwowano taki sam wpływ obu substancji na ustąpienie symptomów i stabilizację stanu klinicznego [176]. W świetle danych o obniżeniu HVR pod wpływem wlewu NTG u chorych z NS można przypuszczać, że za efekt terapeutyczny odpowiada również zmniejszenie pobudliwości kłębków szyjnych.

5.6. Odpowiedź hemodynamiczna na hipoksję i wpływ nitrogliceryny

W badanej grupie pacjentów z NS zaobserwowano, że wlew NTG powodował zmniejszenie DBPR na hipoksję z 0,31 [IQR 0,18-0,42] mmHg/SpO₂ na 0,19 [IQR 0,13-0,29] mmHg/SpO₂ ($p=0,047$) – vide ryc.6. Zjawisko to jest związane najpewniej z wazodylatacyjnym działaniem NTG, która w pierwszej kolejności powoduje zwiększenie objętości łożyska żylnego [148,153]. W tym mechanizmie nitraty obniżają obciążenie wstępne lewej komory, od którego zależy rozkurczowe ciśnienie tętnicze [9]. W badanej grupie nie wykazano wpływu NTG na DBP w warunkach spoczynkowych, najpewniej z powodu kompensacyjnego wzrostu siły skurczu i częstości akcji serca, natomiast ujawnił się on w warunkach ostrego stresu jakim jest niedotlenienie [149]. Biorąc pod uwagę wyniki badań pacjentów z NS poddawanych resekcji kłębków szyjnych, można wnioskować, że mniejsza odpowiedź ciśnieniowa jest również wyrazem zmniejszenia napięcia współczulnego w następstwie redukcji chemowrażliwości obwodowej [64]. W grupie tej poza redukcją HVR obserwowano również osłabienie odpowiedzi SBP i DBP na hipoksję, z kolei odpowiedź HR pozostawała bez zmian [177].

Analiza korelacji wykazała istotną dodatnią zależność między SBPR i DBPR na wlewie placebo a wymiarem lewego przedsionka, wskazującą, że im większy wymiar LA, tym większy wzrost ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na hipoksję. W badanej grupie chorych nie analizowano wszystkich parametrów określających funkcję rozkurczową lewej komory, natomiast powiększenie LA jest jej wyznacznikiem i świadczy o zmniejszonej podatności lewej komory [144,178]. Wzrost ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na hipoksję może być więc zależny od zdolności lewej komory do relaksacji.

5.7. Czynniki predykcyjne dla redukcji chemowrażliwości obwodowej w trakcie podaży nitrogliceryny

Analiza korelacji wykazała, że większy spadek HVR pod wpływem NTG, definiowany jako niższa (czyli bardziej ujemna) wartość Δ HVR różnicy pomiędzy HVR NTG a HVR placebo obserwowano u pacjentów z wyższą wyjściową HVR (HVR placebo), większą MV placebo oraz niższym spoczynkowym SDNN – vide ryc.7, ryc. 8 i tab. 13.

Dane wskazują również na to, że wśród pacjentów z NS, grupa chorych z wysoką HVR mogłaby odnieść największą korzyść z suplementacji NO. Podwyższona chemowrażliwość obwodowa, nazywana również nadwrażliwością chemoreceptorów obwodowych, jest częstym znaleziskiem wśród pacjentów z niewydolnością serca, dotyczącym, w zależności od opracowania, od 34% do nawet 61% przypadków [^{94,96,97,101,179}]. Pacjenci z nadwrażliwością chemoreceptorów obwodowych mają bardziej nasilone objawy niewydolności serca, częściej występują u nich arytmie komorowe i rokują gorzej niż pacjenci z prawidłową chemowrażliwością [^{95,101}]. Wysoka HVR w NS jest związana z niedoborem NO, a jak pokazały cytowane powyżej badania na modelach zwierzęcych oraz próba kliniczna u osób po 64 r.ż., w takich grupach podaż NO obniża chemowrażliwość [^{58,85,87,117}]. Jest to spójne z wynikami mojego badania, w którym wykazałam, że suplementacja NO u pacjentów z NS obniża HVR, a efekt ten jest tym większy im wyższe są wartości wyjściowe parametru.

Niskie SDNN, jako wyraz przesunięcia równowagi autonomicznej w kierunku układu współczulnego, świadczące pośrednio o niedoborze NO, korelowało z większym spadkiem HVR po zastosowaniu wlewu NTG. SDNN, w przeciwieństwie do HVR, jest parametrem łatwym do określenia, który u pacjentów w rytmie zatokowym można ocenić nawet w krótkim zapisie EKG i mógłby być stosowany w praktyce klinicznej do selekcji chorych, u których suplementacja nitratów przynosiłaby największe korzyści. Podobnie łatwo mierzalnym parametrem, wymagającym jedynie spirometru, jest spoczynkowa MV, jednak jej przydatność w warunkach klinicznych wydaje się mniejsza niż SDNN. Hiperwentylacja związana ze stresem, jakim dla pacjenta jest badanie lekarskie, jest bowiem częstym zjawiskiem [¹⁸⁰]. Dlatego też w protokole przeprowadzonej przeze mnie próby klinicznej pomiar wentylacji spoczynkowej poprzedzony był 10-minutowym okresem mającym na celu przyzwyczajenie pacjenta do warunków badania.

6. PODSUMOWANIE

Przeprowadzony przeze mnie eksperyment wykazał, że dożylna podaż NTG u mężczyzn z NS z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory powoduje spadek chemowrażliwości obwodowej i odpowiedzi ciśnienia rozkurczowego na hipoksję mierzonych metodą przejściowej hipoksji. Pacjenci z NS i wysoką chemowrażliwością mają bardziej nasilone objawy niewydolności serca i gorsze rokowanie, z kolei na modelach zwierzęcych udowodniono, że redukcja odpowiedzi z chemoreceptorów obwodowych przez ablację lub usunięcie kłębków szyjnych poprawia te zmienne [100,181]. Resekcja kłębków szyjnych u ludzi z NS skutkowałą spadkiem HVR i napięcia układu współczulnego oraz poprawą tolerancji wysiłku fizycznego [64]. Zabieg ten wiązał się jednak z nasileniem zaburzeń oddychania w czasie snu i w konsekwencji spadkami saturacji u części pacjentów [64]. Przejściowe i nieinwazyjne zmniejszenie chemowrażliwości obwodowej daje szansę doraźnego zmniejszenia stymulacji aferentnej pochodzącej z chemoreceptorów i prowadzić może do redukcji objawów związanych z niewydolnością serca. Ta właściwość wlewu NTG w niewielkiej dawce jest już szeroko wykorzystywana klinicznie w leczeniu ostrej NS [67]. Przejściowa, odwracalna blokada chemoreceptorów obwodowych umożliwiłaby, jako badanie przesiewowe, identyfikację pacjentów, którzy mogliby skorzystać ze trwałej, inwazyjnej ich dezaktywacji, a wykonanie badania polisomniograficznego w czasie snu na wlewie NTG mogłoby ułatwić identyfikację pacjentów, u których usunięcie tych struktur może wiązać się z powikłaniami w postaci nocnych zaburzeń oddychania. W grupie chorych, w której wykazano skuteczność i bezpieczeństwo przejściowej dezaktywacji kłębków szyjnych z użyciem dożylnego wlewu NTG, atrakcyjną koncepcją wydawać by się mogło przewlekłą ich dezaktywacja z użyciem związków NO podawanych doustnie. Jak wspomniano, istnieje możliwość dietetycznej suplementacji NO, jednak szereg zmiennych związanych z wchłanianiem i biodostępnością na chwilę obecną utrudniają ocenę jej skuteczności w długofalowej redukcji objawów i poprawie rokowania u pacjentów z NS. Poza suplementami dietetycznymi, takimi jak standaryzowane przetwory buraka lub czosnku możliwość suplementacji NO dają dostępne leki będące donorami azotanów, np. diazotanu izosorbidu, których przydatność w przewlekłym hamowaniu chemorecepcji obwodowej nie była dotychczas badana. Sprawdzenie wpływu dożylnego podażu NTG na ostrą odpowiedź

kłębków szyjnych stanowi wstęp do dalszych badań, których celem powinno być sprawdzenie efektu przewlekłej suplementacji NO na ostrą i toniczną aktywność chemoreceptorów obwodowych u pacjentów z NS. Potrzebna byłaby również ocena skutków odległych takiej interwencji, wpływu na jakość życia i rokowanie.

7. WNIOSKI

- dożylna podaż NTG zmniejsza chemowrażliwość obwodową wyrażoną jako HVR u mężczyzn z NS z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory
- dożylna podaż NTG zmniejsza odpowiedź hemodynamiczną ciśnienia rozkurczowego na hipoksję u mężczyzn z NS z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory
- dożylna podaż NTG w badanej grupie chorych nie wpływa na zmienność rytmu serca i odpowiedź z baroreceptorów tętniczych
- wysoka chemowrażliwość obwodowa i obniżona SDNN są predyktorami wielkości wpływu NTG na redukcję HVR

8. WYKAZ SKRÓTÓW

Ach (ang. acetylcholine) – acetylocholina

AR (ang. adenosine receptor) – receptor adenozynowy

ALAT (ang. alanine aminotransferase) – aminotrasferaza alaninowa

ASPAT (ang. aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparginanowa

ATP (ang. adenosine triphosphate) – trifosforan adenozyyny

BMI (ang. body mass index) – wskaźnik masy ciała

CO (ang. cardiac output) - rzut serca

DA (ang. dopamine) – dopamina

DBP (ang. diastolic blood pressure) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze

DBPR (ang. diastolic blood pressure response) – odpowiedź rozkurczowego ciśnienia tętniczego

DR (ang. dopamine receptor)– receptor dopaminowy

ETCO₂ (ang. end-tidal carbon dioxide) – końcowo-wydechowe stężenie dwutlenku węgla

HDL (ang. high-density lipoprotein) – lipoproteiny o wysokiej gęstości

HF (ang. high frequency) – widmo wysokiej częstotliwości

HR (ang. heart rate) – częstość akcji serca

HRR (ang. heart rate response) – odpowiedź częstości akcji serca

HVR (ang. hypoxic ventilatory response) – odpowiedź wentylacyjna na hipoksję

IVSD (ang. intrventricular septum diameter) – grubość przegrody międzykomorowej

LA (ang. left atrium) – wymiar przednio-tylni lewego przedsionka

LDL (ang. low-density lipoprotein) – lipoproteiny o niskiej gęstości

LF (ang. low frequency) –widmo niskiej częstotliwości

LVEF (ang. left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory

LVEDD (ang. left ventricular end-diastolic diameter) – wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory

LVEDV (ang. left ventricular end-diastolic volume) – objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory

LVESD (ang. left ventricular end-systolic diameter) – wymiar końcowo-skurczowy lewej komory

LVESV (ang. left ventricular end-systolic volume) – objętość końcowo-skurczowa lewej komory

LVmass (ang. left ventricular mass) – wskaźnik masy lewej komory

MSNA (ang. muscle sympathetic nerve activity) – aktywność współczulna nerwów dochodzących do mięśni szkieletowych

MV (ang. minute ventilation) – wentylacja minutowa

NO (ang. nitric oxide) – tlenek azotu

NOS (ang. nitric oxide synthase) – syntaza tlenku azotu

NS – niewydolność serca

NTG (ang. nitroglycerine) - nitrogliceryna

NTproBNP (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

NYHA (ang. New York Heart Association) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

P2XR (ang. purinergic receptor P2X) – receptor purynergiczny P2X

P2YR (ang. purinergic receptor P2Y) – receptor purynergiczny P2Y

Pann-1 (ang. pannexin 1 channel) – kanał panneksyny-1

RMSSD (ang. root mean square of successive differences) – pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami NN, wskaźnik zmienności krótkoterminowej

RSNA (ang. renal sympathetic nerve activity) – aktywność nerkowych włókien współczulnych

RVOT (ang. right ventricular outflow tract) – wymiar drogi odpływu prawej komory

SBP (ang. systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie tętnicze

SBPR (ang. systolic blood pressure response) – odpowiedź tętniczego ciśnienia skurczowego

SDNN (ang. standard deviation of NN) – standardowe odchylenie odstępów NN, całkowita zmienność rytmu zatokowego

SpO₂ (ang. oxygen saturation) – wysycenie krwi tlenem

SVR (ang. systemic vascular resistance) – systemowy opór naczyniowy

TAPSE (ang. tricuspid annular plane systolic excursion) – wychylenie płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej w skurczu

TG (ang. triglyceride) - trójglicerydy

TSH (ang. thyrotropic hormone) – hormon tyreotropowy

TV (ang. tidal volume) – objętość oddechowa

VLf (ang. very low frequency) – widmo bardzo niskich częstotliwości

9. BIBLIOGRAFIA

1. Pagano G. Sur La sensibilite du coeur et des vaisseaux sanguins. *Arch Ital Biol.* 1900;33(1):1-36. doi:10.4449/AIB.V33I1.984
2. Siciliano R. Les effets de la compression des carotides sur la pression, sur le coeur et sur la respiration. *Arch Ital Biol.* 1900;33:338-344.
3. Wochenschrift HH-D-DM, 1925 undefined. Ueber die Wand des Sinus caroticus als Reizempfänger und den Sinusnerv als zentripetale Bahn für die Sinusreflexe. *thieme-connect.com*. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0028-1136917.pdf>. Accessed July 1, 2023.
4. Heymans J-F, Heymans C. Sur les modifications directes et sur la régulation réflexe de l'activité du centre respiratoire de la tête isolée du chien. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1927;33:273-372.
5. Heymans C, Bouckaert JJ. Sinus caroticus and respiratory reflexes: I. Cerebral blood flow and respiration. Adrenaline apnoea. *J Physiol.* 1930;69(2):254. doi:10.1113/JPHYSIOL.1930.SP002648
6. de Castro F. Über die Struktur und Innervation des Glomus caroticum beim Menschen und bei den Säugetieren - Anatomisch-experimentelle Untersuchungen. *Z Anat Entwicklungsgesch.* 1929;89(1-2):250-265. doi:10.1007/BF02117960
7. Heymans C, Bouckaert J, ... UE-F and, 1932 undefined. Sinus carotidiens et reflexes vasomoteurs Au sujet de la sensibilite reflexogene vasomotrice des vaisseaux arteriels aux excitants chimiques [The. *hero.epa.gov*. https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/20819. Accessed July 1, 2023.
8. de Castro F. Towards the Sensory Nature of the Carotid Body: Hering, De Castro and Heymans. *Front Neuroanat.* 2009;3(DEC). doi:10.3389/NEURO.05.023.2009
9. Silverthron DU, Johnson BR. *Fizjologia Człowieka: Zintegrowane Podejście*. PZWL Wydawnictwo lekarskie; 2018.
10. Milsom WK, Burlison ML. Peripheral arterial chemoreceptors and the evolution of the carotid body. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;157(1):4-11. doi:10.1016/J.RESP.2007.02.007
11. Verna A. Ultrastructure of the Carotid Body in the Mammals. *Int Rev Cytol.* 1979;60(C):271-330. doi:10.1016/S0074-7696(08)61265-6
12. Heath D, Edwards C, Harris P. Post-mortem size and structure of the human carotid body. *Thorax.* 1970;25(2):129-140. doi:10.1136/THX.25.2.129
13. Clarke JA, De Burgh Daly M, Ead HW. Comparison of the size of the vascular compartment of the carotid body of the fetal, neonatal and adult cat. *Acta Anat (Basel).* 1990;138(2):166-174. doi:10.1159/000146934
14. Acker H, O'Regan RG. The effects of stimulation of autonomic nerves on carotid body

- blood flow in the cat. *J Physiol*. 1981;315(1):99-110.
doi:10.1113/JPHYSIOL.1981.SP013735
15. Barnett S, Mulligan E, Wagerle LC, Lahiri S. Measurement of carotid body blood flow in cats by use of radioactive microspheres. *J Appl Physiol*. 1988;65(6):2484-2489.
doi:10.1152/JAPPL.1988.65.6.2484
 16. Clarke JA, De Burgh Daly M, Ead HW. Dimensions and Volume of the Carotid Body in the Adult Cat, and Their Relation to the Specific Blood Flow Through the Organ. A Histological and Morphometric Study. *Acta Anat (Basel)*. 1986;126(2):84-86.
doi:10.1159/000146193
 17. Zera T, Moraes DJA, da Silva MP, Fisher JP, Paton JFR. The Logic of Carotid Body Connectivity to the Brain. *Physiology*. 2019;34(4):264-282.
doi:10.1152/PHYSIOL.00057.2018
 18. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol*. 2012;2(1):141-219. doi:10.1002/cphy.c100069
 19. Ortega-Sáenz P, López-Barneo J. Physiology of the Carotid Body: From Molecules to Disease. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114427>. 2020;82:127-149.
doi:10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-020518-114427
 20. Ortega-Sáenz P, Pardal R, Levitsky K, et al. Cellular properties and chemosensory responses of the human carotid body. *J Physiol*. 2013;591(24):6157-6173.
doi:10.1113/jphysiol.2013.263657
 21. Iturriaga R, Alcayaga J, Chapleau MW, Somers VK. CAROTID BODY CHEMORECEPTORS: PHYSIOLOGY, PATHOLOGY, AND IMPLICATIONS FOR HEALTH AND DISEASE. *Physiol Rev*. 2021;101(3):1177-1235.
doi:10.1152/physrev.00039.2019
 22. Platero-Luengo A, González-Granero S, Durán R, et al. An O₂-sensitive glomus cell-stem cell synapse induces carotid body growth in chronic hypoxia. *Cell*. 2014;156(1-2):291-303. doi:10.1016/J.CELL.2013.12.013
 23. López-Barneo J, López-López JR, Ureña J, González C. Chemotransduction in the carotid body: K⁺ current modulated by PO₂ in type I chemoreceptor cells. *Science (80-)*. 1988;241(4865):580-582. doi:10.1126/SCIENCE.2456613
 24. Physiology KB-TJ of, 1997 undefined. A novel oxygen-sensitive potassium current in rat carotid body type I cells. *Wiley Online Libr*. 1997:649-662.
<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.1997.sp021890>.
Accessed July 13, 2023.
 25. Buckler KJ, Vaughan-Jones RD. Effects of hypercapnia on membrane potential and intracellular calcium in rat carotid body type I cells. *J Physiol*. 1994;478(1):157-171.
doi:10.1113/JPHYSIOL.1994.SP020239
 26. Iturriaga R, Mokashi A, Applied SL-J of, 1993 undefined. Dynamics of carotid body responses in vitro in the presence of CO₂-HCO₃⁻: role of carbonic anhydrase. *journals.physiology.org*. 1993;75(4):1587-1594. doi:10.1152/jappl.1993.75.4.1587
 27. Mulligan E, Lahiri S, Storey BT. Carotid body O₂ chemoreception and mitochondrial

- oxidative phosphorylation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;51(2):438-446. doi:10.1152/JAPPL.1981.51.2.438
28. Moreno-Domínguez A, Ortega-Sáenz P, Gao L, et al. Acute O₂ sensing through HIF2 α -dependent expression of atypical cytochrome oxidase subunits in arterial chemoreceptors. *Sci Signal*. 2020;13(615). doi:10.1126/SCISIGNAL.AAY9452
 29. Eyzaguirre C, Koyano H, Taylor JR. Presence of acetylcholine and transmitter release from carotid body chemoreceptors. *J Physiol*. 1965;178(3):463-476. doi:10.1113/JPHYSIOL.1965.SP007637
 30. Metz B. Release of ACh from the carotid body by hypoxia and hypoxia plus hypercapnia. *Respir Physiol*. 1969;6(3):386-394. doi:10.1016/0034-5687(69)90036-X
 31. Kåhlin J, Mkrtchian S, ... AE-E, 2014 undefined. The human carotid body releases acetylcholine, ATP and cytokines during hypoxia. *Wiley Online Libr*. 2014;99(8):77. doi:10.1113/expphysiol.2014.078873
 32. Reyes EP, Fernández R, Larraín C, Zapata P. Effects of combined cholinergic-purinergetic block upon cat carotid body chemoreceptors in vitro. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;156(1):17-22. doi:10.1016/J.RESP.2006.07.007
 33. Soto CR, Ortiz FC, Vargas R V., Arroyo J, Alcayaga J. Responses induced by acetylcholine and ATP in the rabbit petrosal ganglion. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;172(3):114-121. doi:10.1016/j.resp.2010.05.003
 34. Dasso LLT, Buckler KJ, Vaughan-Jones RD. Muscarinic and nicotinic receptors raise intracellular Ca²⁺ levels in rat carotid body type I cells. *J Physiol*. 1997;498(2):327-338. doi:10.1113/JPHYSIOL.1997.SP021861
 35. Conde S V, Monteiro EC, Rigual R, Obeso A, Gonzalez C, Conde SV. Hypoxic intensity: a determinant for the contribution of ATP and adenosine to the genesis of carotid body chemosensory activity. *journals.physiology.org*. 2012;112(12):2002-2010. doi:10.1152/jappphysiol.01617.2011
 36. Varas R, Alcayaga J, research RI-B, 2003 undefined. ACh and ATP mediate excitatory transmission in cat carotid identified chemoreceptor units in vitro. *Elsevier*. 2003;988(1-2):154-163. doi:10.1016/S0006-8993(03)03366-3
 37. Zhang M, Piskuric NA, Vollmer C, Nurse CA. P2Y₂ receptor activation opens pannexin-1 channels in rat carotid body type II cells: potential role in amplifying the neurotransmitter ATP. *J Physiol*. 2012;590(Pt 17):4335. doi:10.1113/JPHYSIOL.2012.236265
 38. Argent LP, Bose A, Paton JFR. Intra-carotid body inter-cellular communication. *J R Soc New Zeal*. 2023;53(3):332-361. doi:10.1080/03036758.2022.2079681
 39. Iturriaga R, Alcayaga J. Neurotransmission in the carotid body: Transmitters and modulators between glomus cells and petrosal ganglion nerve terminals. In: *Brain Research Reviews*. Vol 47. ; 2004:46-53. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.05.007
 40. Zapata P. Effects of dopamine on carotid chemo- and baroreceptors in vitro. *J Physiol*. 1975;244(1):235-251. doi:10.1113/JPHYSIOL.1975.SP010794

41. Lladós F, Zapata P. Effects of dopamine analogues and antagonists on carotid body chemosensors in situ. *J Physiol*. 1978;274(1):487-499. doi:10.1113/JPHYSIOL.1978.SP012162
42. Niewinski P, Tubek S, Banasiak W, Paton JFR, Ponikowski P. Consequences of peripheral chemoreflex inhibition with low-dose dopamine in humans. *J Physiol*. 2014;592(6):1295-1308. doi:10.1113/jphysiol.2013.266858
43. Alcayaga J, Retamal M, Cerpa V, Arroyo J, Zapata P. Dopamine inhibits ATP-induced responses in the cat petrosal ganglion in vitro. *Brain Res*. 2003;966(2):283-287. doi:10.1016/s0006-8993(02)04215-4
44. Alcayaga J, Varas R, Arroyo J, Iturriaga R, Zapata P. Dopamine modulates carotid nerve responses induced by acetylcholine on the cat petrosal ganglion in vitro. *Brain Res*. 1999;831(1-2):97-103. doi:10.1016/S0006-8993(99)01402-X
45. Moya EA, Alcayaga J, Iturriaga R. NO modulation of carotid body chemoreception in health and disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;184(2):158-164. doi:10.1016/J.RESP.2012.03.019
46. Alcayaga J, Barrios M, Bustos F, Miranda G, Molina MJ, Iturriaga R. Modulatory effect of nitric oxide on acetylcholine-induced activation of cat petrosal ganglion neurons in vitro. *Brain Res*. 1999;825(1-2):194-198. doi:10.1016/S0006-8993(99)01219-6
47. Tsikas D. GC-MS and HPLC methods for peroxynitrite (ONOO⁻ and O¹⁵N¹⁵O⁻) analysis: a study on stability, decomposition to nitrite and nitrate, laboratory synthesis, and formation of peroxynitrite from S-nitrosoglutathione (GSNO) and KO₂. *Analyst*. 2011;136(5):979-987. doi:10.1039/C0AN00625D
48. Prabhakar NR, Kumar GK, Chang Ho Chang, Agani FH, Haxhiu MA. Nitric oxide in the sensory function of the carotid body. *Brain Res*. 1993;625(1):16-22. doi:10.1016/0006-8993(93)90132-7
49. Fung ML, Ye JS, Fung PC. Acute hypoxia elevates nitric oxide generation in rat carotid body in vitro. *Pflugers Arch*. 2001;442(6):903-909. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11680624>. Accessed January 24, 2019.
50. He L, Chen J, Liu X, Dinger B, Fidone S. Enhanced nitric oxide-mediated chemoreceptor inhibition and altered cyclic GMP signaling in rat carotid body following chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293(6). doi:10.1152/AJPLUNG.00249.2007
51. Valdés V, Mosqueira M, Rey S, Del Rio R, Iturriaga R. Inhibitory effects of NO on carotid body: contribution of neural and endothelial nitric oxide synthase isoforms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;284(1). doi:10.1152/AJPLUNG.00494.2001
52. Campanucci VA, Zhang M, Vollmer C, Nurse CA. Expression of Multiple P2X Receptors by Glossopharyngeal Neurons Projecting to Rat Carotid Body O₂-Chemoreceptors: Role in Nitric Oxide-Mediated Efferent Inhibition. 2006. doi:10.1523/JNEUROSCI.1672-06.2006
53. Campanucci VA, Dookhoo L, Vollmer C, Nurse CA. Modulation of the carotid body sensory discharge by NO: An up-dated hypothesis. *Respir Physiol Neurobiol*.

2012;184(2):149-157. doi:10.1016/J.RESP.2012.04.005

54. Iturriaga R, Mosqueira M, Villanueva S. Effects of nitric oxide gas on cat carotid body chemosensory response to hypoxia. *Brain Res.* 2000;855(2):282-286. doi:10.1016/S0006-8993(99)02369-0
55. Summers BA, Overholt JL, Prabhakar NR. Nitric oxide inhibits L-type Ca²⁺ current in glomus cells of the rabbit carotid body via a cGMP-independent mechanism. *J Neurophysiol.* 1999;81(4):1449-1457. doi:10.1152/JN.1999.81.4.1449
56. Iturriaga R, Villanueva S, Mosqueira M. Dual effects of nitric oxide on cat carotid body chemoreception. *J Appl Physiol.* 2000;89(3):1005-1012. doi:10.1152/JAPPL.2000.89.3.1005
57. Keir DA, Duffin J, Floras JS. Measuring Peripheral Chemoreflex Hypersensitivity in Heart Failure. *Front Physiol.* 2020;11:595486. doi:10.3389/FPHYS.2020.595486/FULL
58. Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. Enhanced activity of carotid body chemoreceptors in rabbits with heart failure: Role of nitric oxide. *J Appl Physiol.* 1999;86(4):1273-1282. doi:10.1152/JAPPL.1999.86.4.1273
59. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. *Clin Auton Res.* 1992;2(3):171-176. doi:10.1007/BF01818958
60. Tubek S, Niewinski P, Reczuch K, et al. Effects of selective carotid body stimulation with adenosine in conscious humans. *J Physiol.* 2016;594(21):6225-6240. doi:10.1113/JP272109
61. Paleczny B, Seredyński R, Tubek S, Adamiec D, Ponikowski P, Ponikowska B. Hypoxic tachycardia is not a result of increased respiratory activity in healthy subjects. *Exp Physiol.* 2019;104(4):476-489. doi:10.1113/EP087233
62. Karim F, Hainsworth R, Sofola OA, Wood LM. Responses of the heart to stimulation of aortic body chemoreceptors in dogs. *Circ Res.* 1980;46(1):77-83. doi:10.1161/01.RES.46.1.77
63. Honda Y, Hashizume I, Severinghuas JW. Bilateral Carotid Body Resection in Man Enhances Hypoxic Tachycardia. *Jpn J Physiol.* 1988;38(6):917-928. doi:10.2170/JPHYSIOL.38.917
64. Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, et al. Carotid body resection for sympathetic modulation in systolic heart failure: results from first-in-man study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):391-400. doi:10.1002/ejhf.641
65. Paleczny B, Seredyński R, Tubek S, Adamiec D, Ponikowski P, Ponikowska B. Hypoxic tachycardia is not a result of increased respiratory activity in healthy subjects. *Exp Physiol.* 2019;104(4):476-489. doi:10.1113/EP087233
66. Simon PM, Taha BH, Dempsey JA, Skatrud JB, Iber C. Role of vagal feedback from the lung in hypoxic-induced tachycardia in humans. <https://doi.org/10.1152/jappl19957841522>. 1995;78(4):1522-1530. doi:10.1152/JAPPL.1995.78.4.1522

67. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
68. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147(8):E93-E621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123
69. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391(10120):572-580. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5
70. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613-625. doi:10.1002/EJHF.566
71. Packer M. The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):248-254. doi:10.1016/0735-1097(92)90167-L
72. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1974. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV087
73. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):333-340. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6
74. Bozkurt B, Nair AP, Misra A, Scott CZ, Mahar JH, Fedson S. Neprilysin Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action, Clinical Studies, and Unanswered Questions. *JACC Basic to Transl Sci.* 2022;8(1):88-105. doi:10.1016/J.JACBTS.2022.05.010
75. Langner-Hetmańczuk A, Ponikowski P. Niewydolność serca u chorego na cukrzycę. In: *Cukrzycowa Choroba Układu Sercowo-Naczyniowego Red. Edward Franek.* ; 2020:167-192.
76. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1). doi:10.1186/S12933-020-01127-Z
77. Niewinski P, Engelman ZJ, Fudim M, et al. Clinical predictors and hemodynamic consequences of elevated peripheral chemosensitivity in optimally treated men with chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(6):408-415. doi:10.1016/j.cardfail.2013.03.013
78. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Augmented Peripheral Chemosensitivity as a Potential Input to Baroreflex Impairment and Autonomic Imbalance in Chronic Heart Failure. *Circulation.* 1997;96(8):2586-2594. doi:10.1161/01.CIR.96.8.2586
79. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJS, Piepoli MF. Muscle

- ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104(19):2324-2330. doi:10.1161/HC4401.098491
80. Millar PJ, Murai H, Floras JS. Paradoxical muscle sympathetic reflex activation in human heart failure. *Circulation*. 2015;131(5):459-468. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010765
 81. Jankowska E, Ponikowski P, ... MP-C, 2006 undefined. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure—pathophysiological links. *Acad Jankowska, P Ponikowski, MF Piepoli, W Banasiak, SD Anker, PA Poole-Wilson Cardiovascular Res 2006•academic.oup.com*. <https://academic.oup.com/cardiovascres/article-abstract/70/3/434/393760>. Accessed August 3, 2023.
 82. Goso Y, Asanoi H, Ishise H, et al. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104(4):418-423. doi:10.1161/HC2901.093111
 83. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: The antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(2). doi:10.1152/AJPREGU.00647.2009
 84. Patel KP, Katsurada K, Zheng H. Cardiorenal Syndrome: The Role of Neural Connections Between the Heart and the Kidneys. *Circ Res*. 2022;130(10):1601-1617. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.319989
 85. Ding Y, Li Y-L, Schultz HD. Downregulation of carbon monoxide as well as nitric oxide contributes to peripheral chemoreflex hypersensitivity in heart failure rabbits. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):14-23. doi:10.1152/jappphysiol.01345.2007
 86. Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol*. 1999;86(4):1264-1272. doi:10.1152/jappl.1999.86.4.1264
 87. Ding Y, Li YL, Schultz HD. Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure. *J Physiol*. 2011. doi:10.1113/jphysiol.2010.200584
 88. LI Y, XIA X, ZHENG H, et al. Angiotensin II enhances carotid body chemoreflex control of sympathetic outflow in chronic heart failure rabbits. *Cardiovasc Res*. 2006;71(1):129-138. doi:10.1016/j.cardiores.2006.03.017
 89. Li YL, Sun SY, Overholt JL, et al. Attenuated outward potassium currents in carotid body glomus cells of heart failure rabbit: Involvement of nitric oxide. *J Physiol*. 2004;555(1):219-229. doi:10.1113/jphysiol.2003.057422
 90. Del Rio R, Marcus NJ, Schultz HD. Inhibition of hydrogen sulfide restores normal breathing stability and improves autonomic control during experimental heart failure. *J Appl Physiol*. 2013;114(9):1141-1150. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.01503.2012
 91. Li YL, Schultz HD. Enhanced sensitivity of Kv channels to hypoxia in the rabbit carotid body in heart failure: role of angiotensin II. *J Physiol*. 2006. doi:10.1113/jphysiol.2006.110700
 92. Li YL, Gao L, Zucker IH, Schultz HD. NADPH oxidase-derived superoxide anion

- mediates angiotensin II-enhanced carotid body chemoreceptor sensitivity in heart failure rabbits. *Cardiovasc Res*. 2007. doi:10.1016/j.cardiores.2007.04.006
93. Ding Y, Li YL, Zimmerman MC, Davisson RL, Schultz HD. Role of CuZn superoxide dismutase on carotid body function in heart failure rabbits. *Cardiovasc Res*. 2009;81(4):678. doi:10.1093/CVR/CVN350
 94. Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, et al. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J*. 1997;18(3):480-486. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015269
 95. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104(5):544-549. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11479251>. Accessed October 21, 2017.
 96. Giannoni A, Emdin M, Poletti R, et al. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: Influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clin Sci*. 2008. doi:10.1042/CS20070292
 97. Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, et al. Combined Increased Chemosensitivity to Hypoxia and Hypercapnia as a Prognosticator in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1975-1980. doi:10.1016/J.JACC.2009.02.030
 98. Niewinski P, Engelman Z, Fudim M, ... ST-J of cardiac, 2013 undefined. Clinical predictors and hemodynamic consequences of elevated peripheral chemosensitivity in optimally treated men with chronic systolic heart failure. *Elsevier*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916413000997>. Accessed August 3, 2023.
 99. Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, et al. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J*. 1997;18(3):480-486. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076386>. Accessed January 24, 2019.
 100. Marcus NJ, Del Rio R, Schultz EP, Xia XH, Schultz HD. Carotid body denervation improves autonomic and cardiac function and attenuates disordered breathing in congestive heart failure. *J Physiol*. 2014;592(2):391-408. doi:10.1113/jphysiol.2013.266221
 101. Tubek S, Niewiński P, Paleczny B, Langner A, Banasiak W, Ponikowski P. Human carotid bodies as a therapeutic target: new insights from a clinician's perspective. *Kardiol Pol*. 2018;76(10):1426-1433. doi:10.5603/KP.a2018.0178
 102. Del Rio R, Marcus NJ, Schultz HD. CAROTID CHEMORECEPTOR ABLATION IMPROVES SURVIVAL IN HEART FAILURE: RESCUING AUTONOMIC CONTROL OF CARDIORESPIRATORY FUNCTION. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):2422-2430. doi:10.1016/J.JACC.2013.07.079
 103. Fujii K, Saku K, Kishi T, et al. Carotid Body Denervation Markedly Improves Survival in Rats With Hypertensive Heart Failure. *Am J Hypertens*. 2017;30(8):791-798. doi:10.1093/AJH/HPX062
 104. Abdala AP, McBryde FD, Marina N, et al. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat. *J Physiol*.

- 2012;590(17):4269-4277. doi:10.1113/jphysiol.2012.237800
105. Del Rio R, Andrade DC, Lucero C, Arias P, Iturriaga R. Carotid Body Ablation Abrogates Hypertension and Autonomic Alterations Induced by Intermittent Hypoxia in Rats. *Hypertension*. 2016;68(2):436-445. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07255/-/DC1
 106. Pijacka W, McBryde FD, Marvar PJ, et al. Carotid sinus denervation ameliorates renovascular hypertension in adult Wistar rats. *J Physiol*. 2016;594(21):6255-6266. doi:10.1113/JP272708
 107. Ribeiro MJ, Sacramento JF, Gonzalez C, Guarino MP, Monteiro EC, Conde S V. Carotid Body Denervation Prevents the Development of Insulin Resistance and Hypertension Induced by Hypercaloric Diets. *Diabetes*. 2013;62(8):2905-2916. doi:10.2337/db12-1463
 108. Overholt RH. Resection of Carotid Body (Cervical Glomectomy) for Asthma. *JAMA J Am Med Assoc*. 1962;180(10):809-812. doi:10.1001/jama.1962.03050230011003
 109. Honda Y. Role of Carotid Chemoreceptors in Control of Breathing at Rest and in Exercise: Studies on Human Subjects with Bilateral Carotid Body Resection. *Jpn J Physiol*. 1985;35(4):535-544. doi:10.2170/JPHYSIOL.35.535
 110. Narkiewicz K, Ratcliffe LEK, Hart EC, et al. Unilateral Carotid Body Resection in Resistant Hypertension: A Safety and Feasibility Trial. *JACC Basic to Transl Sci*. 2016;1(5):313-324. doi:10.1016/j.jacbts.2016.06.004
 111. Neuzil P, Reddy V, Malek F, et al. 4123 Long term effect of transvenous carotid body ablation in the treatment of patients with resistant hypertension. *Eur Heart J*. 2017;38(suppl_1). doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX504.4123
 112. Niewinski P, Tubek S, Paton JFR, Banasiak W, Ponikowski P. Oxygenation pattern and compensatory responses to hypoxia and hypercapnia following bilateral carotid body resection in humans. *J Physiol*. 2021;599(8):2323-2340. doi:10.1113/JP281319
 113. Langner-Hetmańczuk A, Tubek S, Niewiński P, Ponikowski P. The Role of Pharmacological Treatment in the Chemoreflex Modulation. *Front Physiol*. 2022;13. doi:10.3389/FPHYS.2022.912616
 114. Tubek S, Niewinski P, Langner-Hetmanczuk A, et al. The effects of P2Y12 adenosine receptors' inhibitors on central and peripheral chemoreflexes. *Front Physiol*. 2023;14:1214893. doi:10.3389/FPHYS.2023.1214893
 115. Pijacka W, Moraes DJA, Ratcliffe LEK, et al. Purinergic receptors in the carotid body as a new drug target for controlling hypertension. *Nat Med*. 2016;22(10):1151-1159. doi:10.1038/nm.4173
 116. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10328):909-923. doi:10.1016/S0140-6736(21)02348-5
 117. Bock JM, Ueda K, Schneider AC, et al. Inorganic nitrate supplementation attenuates

- peripheral chemoreflex sensitivity but does not improve cardiovagal baroreflex sensitivity in older adults. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2018;314(1):H45-H51. doi:10.1152/ajpheart.00389.2017
118. Lhuissier FJ, Canouï-Poitaine F, Richalet JP. Ageing and cardiorespiratory response to hypoxia. *J Physiol*. 2012;590(21):5461-5474. doi:10.1113/JPHYSIOL.2012.238527
 119. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2001;38(2):274-279. doi:10.1161/01.HYP.38.2.274
 120. Notay K, Incognito A V., Millar PJ. Acute beetroot juice supplementation on sympathetic nerve activity: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2017;313(1):H59-H65. doi:10.1152/ajpheart.00163.2017
 121. Hirai DM, Zelt JT, Jones JH, et al. Dietary nitrate supplementation and exercise tolerance in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(1):R13-R22. doi:10.1152/ajpregu.00263.2016
 122. Bock JM, Ueda K, Schneider AC, et al. Inorganic nitrate supplementation attenuates peripheral chemoreflex sensitivity but does not improve cardiovagal baroreflex sensitivity in older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(1):H45-H51. doi:10.1152/ajpheart.00389.2017
 123. Tatsumi K, Hannhart B, Pickett CK, Weil J V., Moore LG. Influences of gender and sex hormones on hypoxic ventilatory response in cats. <https://doi.org/10.1152/jappl19917151746>. 1991;71(5):1746-1750. doi:10.1152/JAPPL.1991.71.5.1746
 124. Marques DA, de Carvalho D, da Silva GSF, et al. Influence of estrous cycle hormonal fluctuations and gonadal hormones on the ventilatory response to hypoxia in female rats. *Pflugers Arch*. 2017;469(10):1277-1286. doi:10.1007/S00424-017-2022-Y
 125. Sayegh ALC, Fan JL, Vianna LC, Dawes M, Paton JFR, Fisher JP. Sex differences in the sympathetic neurocirculatory responses to chemoreflex activation. *J Physiol*. 2022;600(11):2669-2689. doi:10.1113/JP282327
 126. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. doi:10.1093/ehjci/jev014
 127. Sokolski M, Rydlewska A, Krakowiak B, et al. Comparison of invasive and non-invasive measurements of haemodynamic parameters in patients with advanced heart failure. *J Cardiovasc Med*. 2011;12(11):773-778. doi:10.2459/JCM.0B013E32834CFEBB
 128. Ameloot K, Van De Vijver K, Broch O, et al. Nexfin Noninvasive Continuous Hemodynamic Monitoring: Validation against Continuous Pulse Contour and Intermittent Transpulmonary Thermodilution Derived Cardiac Output in Critically Ill Patients. *Sci World J*. 2013;2013:11. doi:10.1155/2013/519080
 129. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJ. Relation between chemosensitivity and the

- ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(3):650-657. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8606277>. Accessed October 22, 2017.
130. Malik M, John Camm A, Thomas Bigger J, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065. doi:10.1161/01.cir.93.5.1043
 131. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *EP Eur*. 2015;17(9):1341-1353. doi:10.1093/EUROPACE/EUV015
 132. Renata Głównczyńska med, Katedra Klinika Kardiologii I, Przybysz-Zdunek B, Głównczyńska R. Zmienność rytmu serca w ujęciu praktycznym — doceniany czy zapomniany parametr oceny holterowskiej? *Folia Cardiol*. 2017;12(6):617-624. doi:10.5603/FC.2017.0117
 133. Ernst G. Hidden Signals-The History and Methods of Heart Rate Variability. *Front public Heal*. 2017;5. doi:10.3389/FPUBH.2017.00265
 134. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMOA1911303
 135. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
 136. Doux JD, Yun AJ. The link between carotid artery disease and ischemic stroke may be partially attributable to autonomic dysfunction and failure of cerebrovascular autoregulation triggered by Darwinian maladaptation of the carotid baroreceptors and chemoreceptors. *Med Hypotheses*. 2006;66(1):176-181. doi:10.1016/J.MEHY.2005.03.016
 137. Katsiki N, Mikhailidis DP. Diabetes and carotid artery disease: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2020;8(19):1280-1280. doi:10.21037/ATM.2019.12.153
 138. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
 139. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. August 2023. doi:10.1056/NEJMOA2306037/SUPPL_FILE/NEJMOA2306037_DATA-SHARING.PDF
 140. Carnicelli AP, Clare R, Hofmann P, et al. Characteristics and outcomes of patients with heart failure with reduced ejection fraction after a recent worsening heart failure event. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17):21276. doi:10.1161/JAHA.120.021276
 141. Straburzyńska-Migaj E, Dudek M, Kałużna-Oleksy M, et al. Comparison of the population of Polish patients participating in the TRANSITION study with the international population: a post hoc analysis. *Polish Arch Intern Med*. 2023;133(6).

doi:10.20452/PAMW.16410

142. Dewan P, Rørth R, Jhund PS, et al. Differential Impact of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction on Men and Women. 2019. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.081
143. Mitsas AC, Elzawawi M, Mavrogeni S, et al. Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens—From a Cardiologist’s View. *J Clin Med*. 2022;11(23):7041. doi:10.3390/JCM11237041
144. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-271. doi:10.1093/EHJCI/JEV014
145. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell*. 2022;185(16):2853-2878. doi:10.1016/J.CELL.2022.06.010
146. Sokołowska M, Włodek L. Dobre i złe strony tlenku azotu. 2001;8:467-477. www.fc.viamedica.pl. Accessed December 31, 2023.
147. PW A, B P, KJ A, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20). doi:10.1056/NEJM0A1915928
148. Maher AR, Arif S, Madhani M, et al. Impact of chronic congestive heart failure on pharmacokinetics and vasomotor effects of infused nitrite. *Br J Pharmacol*. 2013;169(3):659-670. doi:10.1111/BPH.12152
149. Watson WD, Green PG, Valkovič L, Herring N, Neubauer S, Rider OJ. Myocardial Energy Response to Glyceryl Trinitrate: Physiology Revisited. *Front Physiol*. 2021;12. doi:10.3389/FPHYS.2021.790525
150. Hamaoka T, Blaha C, Luck JC, Leuenberger UA, Sinoway LI, Cui J. Acute effects of sublingual nitroglycerin on cardiovagal and sympathetic baroreflex sensitivity. 2021. doi:10.1152/ajpregu.00304.2020
151. Musialek P, Lei M, Brown HF, Paterson DJ, Casadei B. Nitric oxide can increase heart rate by stimulating the hyperpolarization-activated inward current, I(f). *Circ Res*. 1997;81(1):60-68. doi:10.1161/01.RES.81.1.60
152. Barry Levine T, Olivari MT, Cohn JN. Effects of orthotopic heart transplantation on sympathetic control mechanisms in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1986;58(10):1035-1040. doi:10.1016/S0002-9149(86)80034-0
153. Ormerod JOM, Arif S, Mukadam M, et al. Short-Term Intravenous Sodium Nitrite Infusion Improves Cardiac and Pulmonary Hemodynamics in Heart Failure Patients. *Circ Hear Fail*. 2015;8(3):565-571. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001716
154. Miró Ò, Llorens P, Freund Y, et al. Early intravenous nitroglycerin use in prehospital setting and in the emergency department to treat patients with acute heart failure: Insights from the EAHFE Spanish registry. *Int J Cardiol*. 2021;344:127-134. doi:10.1016/J.IJCARD.2021.09.031
155. Paleczny B, Olesińska-Mader M, Siennicka A, et al. Assessment of baroreflex

- sensitivity has no prognostic value in contemporary, optimally managed patients with mild-to-moderate heart failure with reduced ejection fraction: a retrospective analysis of 5-year survival. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(1):50-58. doi:10.1002/EJHF.1306
156. Al-Zaiti SS, Pietrasik G, Carey MG, Alhamaydeh M, Canty JM, Fallavollita JA. The role of heart rate variability, heart rate turbulence, and deceleration capacity in predicting cause-specific mortality in chronic heart failure. *J Electrocardiol.* 2019;52:70-74. doi:10.1016/J.JELECTROCARD.2018.11.006
 157. Connell PS, Price JF, Rusin CG, et al. Decreased Heart Rate Variability in Children with Acute Decompensated Heart Failure is Associated with Poor Outcomes. *Pediatr Cardiol.* 2023. doi:10.1007/S00246-023-03279-7
 158. Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol.* 2002;90(1):24-28. doi:10.1016/S0002-9149(02)02380-9
 159. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(11):1407-1417. doi:10.1111/J.1540-8159.2010.02841.X
 160. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(12):1410-1419. doi:10.1093/EURJHF/HFS126
 161. Chaswal M, Das S, Prasad J, Katyal A, Fahim M. Chemical Sympathectomy Restores Baroreceptor-Heart Rate Reflex and Heart Rate Variability in Rats With Chronic Nitric Oxide Deficiency. *Physiol Res.* 2015;64:459-466. doi:10.33549/physiolres.932804
 162. Kardos A, Watterich G, De Menezes R, Csanády M, Casadei B, Rudas L. Determinants of Spontaneous Baroreflex Sensitivity in a Healthy Working Population. *Hypertension.* 2001;37(3):911-916. doi:10.1161/01.HYP.37.3.911
 163. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet.* 1998;351(9101):478-484. doi:10.1016/S0140-6736(97)11144-8
 164. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: A proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):977-983. doi:10.1002/EJHF.138
 165. Zile MR, Lindenfeld JA, Weaver FA, et al. Baroreflex Activation Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):1-13. doi:10.1016/J.JACC.2020.05.015
 166. Blanco C, Madej T, Mangner N, et al. Baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a single-centre experience. *ESC Hear Fail.* 2023. doi:10.1002/EHF2.14508
 167. Chua TP, Ponikowski PP, Harrington D, Chambers J, Coats AJ. Contribution of peripheral chemoreceptors to ventilation and the effects of their suppression on

- exercise tolerance in chronic heart failure. *Heart*. 1996;76(6):483-489.
doi:10.1136/HRT.76.6.483
168. Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, et al. Carotid body resection for sympathetic modulation in systolic heart failure: results from first-in-man study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(3):391-400. doi:10.1002/ejhf.641
 169. Li YL, Li YF, Liu D, et al. Gene transfer of neuronal nitric oxide synthase to carotid body reverses enhanced chemoreceptor function in heart failure rabbits. *Circ Res*. 2005;97(3):260-267. doi:10.1161/01.RES.0000175722.21555.55
 170. Woessner MN, Levinger I, Allen JD, McIlvenna LC, Neil C. The effect of dietary inorganic nitrate supplementation on cardiac function during submaximal exercise in men with heart failure with reduced ejection fraction (Hfref): A pilot study. *Nutrients*. 2020;12(7):1-9. doi:10.3390/nu12072132
 171. Kerley CP, O'Neill JO, Reddy Bijjam V, Blaine C, James PE, Cormican L. Dietary nitrate increases exercise tolerance in patients with non-ischemic, dilated cardiomyopathy-a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(7):922-926. doi:10.1016/J.HEALUN.2016.01.018
 172. Coggan AR, Broadstreet SR, Mahmood K, et al. Dietary Nitrate Increases VO₂peak and Performance but Does Not Alter Ventilation or Efficiency in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2018;24(2):65-73. doi:10.1016/j.cardfail.2017.09.004
 173. Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation*. 1996;93(12):2135-2141. doi:10.1161/01.CIR.93.12.2135
 174. Baik JS, Min JH, Ju SM, et al. Effects of Fermented Garlic Extract Containing Nitric Oxide Metabolites on Blood Flow in Healthy Participants: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2022;14(24). doi:10.3390/NU14245238
 175. Kapil V, Haydar SMA, Pearl V, Lundberg JO, Weitzberg E, Ahluwalia A. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radic Biol Med*. 2013;55:93-100. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2012.11.013
 176. Investigators PC for the V. Intravenous Nesiritide vs Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;287(12):1531-1540. doi:10.1001/JAMA.287.12.1531
 177. Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, et al. Dissociation between blood pressure and heart rate response to hypoxia after bilateral carotid body removal in men with systolic heart failure. *Exp Physiol*. 2014;99(3):552-561. doi:10.1113/EXPPHYSIOL.2013.075580
 178. Rojek M, Rajzer M, Wojciechowska W, Gašowski J, Pizoń T, Czarnecka D. The relation between blood pressure components and left atrial volume in the context of left ventricular mass index. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(52). doi:10.1097/MD.00000000000009459
 179. Niewinski P, Engelman ZJ, Fudim M, et al. Clinical predictors and hemodynamic consequences of elevated peripheral chemosensitivity in optimally treated men with

- chronic systolic heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(6):408-415. doi:10.1016/j.cardfail.2013.03.013
180. Homma I, Masaoka Y. Breathing rhythms and emotions. *Exp Physiol.* 2008;93(9):1011-1021. doi:10.1113/EXPPHYSIOL.2008.042424
181. Del Rio R, Marcus NJ, Schultz HD. Carotid chemoreceptor ablation improves survival in heart failure: Rescuing autonomic control of cardiorespiratory function. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):2422-2430. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.079

10. 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 frakcję 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 dożylniej 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.

11. SUMMARY

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.