

lek. Adrian Gwizdała

**Porównanie wybranych parametrów  
oceny reaktywności autonomicznego  
układu nerwowego u pacjentów  
z niewydolnością serca**

*Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych*

**Promotor: prof. dr hab. med. Romuald Ochotny**

*I Klinika Kardiologii*

*Katedra Kardiologii*

*Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego*

*w Poznaniu*

Poznań 2013 r.

*Szanownemu Promotorowi  
z wyrazami wdzięczności*

*Dziękuję mojej Rodzinie  
za wyrozumiałość i wsparcie*

# Spis treści

Spis treści.....	4
Skróty stosowane w tekście .....	6
Wstęp .....	10
Autonomiczny układ nerwowy a niewydolność serca .....	12
Autonomiczny układ nerwowy a etiologia niewydolności serca .....	14
Ocena odczynowości układu autonomicznego podczas leczenia $\beta$ -adrenolitykami.....	16
Badania układu autonomicznego w ocenie niewydolności serca .....	17
Cele badania .....	21
Materiał i metody.....	22
Badana populacja .....	22
Kryteria włączenia do badania .....	22
Kryteria wykluczające z udziału w badaniu .....	22
Protokół badania .....	24
1. Podpisanie protokołu świadomej zgody na udział w badaniu.....	24
2. Badanie przedmiotowe i podmiotowe .....	24
3. Badanie echokardiograficzne.....	24
4. Badania laboratoryjne .....	24
5. Spoczynkowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG).....	25
6. Ocena reaktywności układu autonomicznego w oparciu o analizę parametrów zmienności rytmu serca (HRV), wrażliwości odruchu baroreceptorów tętnicznych (BRS) i opóźnienia odruchu baroreceptorów .....	25
7. Nieinwazyjny pomiar parametrów hemodynamicznych w spoczynku.....	29
8. Test spiroergometryczny .....	30
9. Obserwacja odległa badanej grupy .....	33
Analiza statystyczna .....	34
Wyniki.....	35
Dane demograficzne i kliniczne.....	35
Badania laboratoryjne .....	38
Wyniki badania echokardiograficznego .....	41
Wyniki elektrokardiograficznego testu wysiłkowego .....	43
Wyniki testu spiroergometrycznego .....	50
Zmienność rytmu serca i odruch baroreceptorów tętnicznych .....	53
Nieinwazyjne pomiary hemodynamiczne .....	57
Zależności pomiędzy wybranymi parametrami odczynowości układu autonomicznego a wskaźnikami wydolności układu krążenia w niewydolności serca.....	58
Analiza przeżywalności w badanych grupach .....	66
Omówienie .....	73
Ograniczenia badania .....	86

Wnioski.....	87
Streszczenie.....	88
Wstęp.....	88
Cel .....	88
Materiał i metody .....	88
Wyniki .....	89
Wnioski .....	91
Abstract .....	92
Background .....	92
Aim .....	92
Material and methods .....	92
Results.....	93
Conclusions .....	94
Podziękowania .....	96
Bibliografia .....	97

# Skróty stosowane w tekście

%PMHR	wartość procentowa przewidywanej maksymalnej częstotliwości pracy serca osiągnięta w teście wysiłkowym
AC	zdolność akceleracji rytmu serca (ang. acceleration capacity)
AT	próg beztlenowy (ang. anaerobic threshold)
AUC	pole pod krzywą (ang. area under curve)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
BR	rezerwa oddechowa (ang. breathing reserve)
BRS	wrażliwość baroreceptorów (ang. baroreflex sensitivity)
BSA	powierzchnia ciała (ang. body surface area)
CABG	zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. coronary artery bypass grafting)
CAD	choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease)
CHF	przewlekła niewydolność serca (ang. chronic heart failure)
CI:	przedział ufności (ang. confidence interval)
CI	niewydolność chronotropowa (ang. chronotropic incompetence)
CO	pojemność minutowa, rzut serca (ang. cardiac output)
CPET	test spiroergometryczny (ang. cardiopulmonary exercise test)
CRP	białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure)
DC	zdolność deceleracji rytmu serca (ang. deceleration capacity)
DCM	kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. dilated cardiomyopathy)
eGFR	szacowana wartość przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
HCT	hematokryt
HF	moc widma w zakresie wysokich częstotliwości HRV (ang. high frequency)
HGB	stężenie hemoglobiny

HR	częstotliwość rytmu serca (ang. heart rate); hazard względny (ang. hazard ratio)
HR <sub>0</sub>	wyjściowa, spoczynkowa częstotliwość pracy serca w teście wysiłkowym
HR <sub>1min</sub>	częstotliwość pracy serca po pierwszych 60 s od rozpoczęcia wysiłku
HR <sub>max</sub>	częstotliwość pracy serca podczas maksymalnego wysiłku
HRR	zwalnianie częstotliwości rytmu zatokowego po wysiłku (ang. heart rate recovery)
HRT	turbulencja rytmu serca (ang. heart rate turbulence)
HRV	zmiennosc rytmu serca (ang. heart rate variability)
ICM	kardiomiopatia niedokrwienna (ang. ischemic cardiomyopathy)
IVS	wymiar końcoworozkurczowy przegrody międzykomorowej (ang. interventricular septum)
LA	lewy przedsionek (ang. left atrium)
LBA	leki beta-adrenolityczne
LF	moc widma w zakresie niskich częstotliwości HRV (ang. low frequency)
LF/HF	stosunek mocy widma w zakresie niskich częstotliwości do mocy widma w zakresie wysokich częstotliwości HRV
LVEDD	wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular end-diastolic diameter)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)
LVET	czas wyrzutu z lewej komory (ang. left ventricular ejection time)
LVM	masa lewej komory (ang. left ventricular mass)
LVMi	wskaźnik masy lewej komory (ang. left ventricular mass index)
LVPW	wymiar końcoworozkurczowy ściany tylnej lewej komory (ang. left ventricular posterior wall)
meanRR	średni odstęp pomiędzy kolejnymi załamkami R rytmu zatokowego
MET	równoważnik metaboliczny (ang. metabolic equivalent)
n.d.	nie dotyczy
n.s.	nieznamienne statystycznie
NT-pro-BNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. N-terminal pro B-type natriuretic peptide)
NOR	grupa kontrolna
nu	jednostki znormalizowane (ang. normalized units)

NYHA	New York Heart Association
O <sub>2</sub> pulse	puls tlenowy (ang. oxygen pulse)
OUES	niezależny od poziomu wysiłku parametr opisujący odpowiedź układów krążenia, oddechowego i mięśniowo-szkieletowego na obciążenie (ang. oxygen uptake efficiency slope)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention)
peakVO <sub>2</sub>	szczytowe pochłanianie tlenu (ang. peak oxygen consumption)
PLT	liczba płytek krwi (ang. platelets)
PHRRes	przewidywana rezerwa rytmu serca (ang. predicted heart rate reserve)
pNN50	odsetek różnic pomiędzy kolejnymi odstępami RR przekraczających 50 ms
PMHR	przewidywana maksymalna częstotliwość pracy serca (ang. predicted maximum heart rate)
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RBC	liczba krwinek czerwonych (ang. red blood cells)
RDW	wskaźnik anizocytozy erytrocytów (ang. red blood cell distribution width)
RER	wskaźnik wymiany oddechowej (ang. respiratory exchange ratio)
RMSSD	pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR (ang. square root of the mean squared difference of successive RR)
ROC	krzywa operacyjno-charakterystyczna (ang. receiver operating characteristics)
RPP	produkt podwójny (ang. rate pressure product)
RVEDD	wymiar końcoworozkurczowy prawej komory (ang. right ventricular end-diastolic diameter)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SD1	odchylenie standardowe mierzące dyspersję punktów na wykresie Poincaré w poprzek linii identyczności, wskaźnik krótkoterminowej wariancji HRV



SD2	odchylenie standardowe mierzące dyspersję punktów na wykresie Poincaré wzdłuż linii identyczności, wskaźnik długoterminowej wariacji HRV
SD21	stosunek SD2/SD1
SDRR	odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego (ang. standard deviation of all RR intervals)
SV	objętość wyrzutowa (ang. stroke volume)
tau	opóźnienie odruchu baroreceptorów ( $\tau$ )
TP	całkowita moc widma HRV (ang. total power)
TPR	całkowity opór obwodowy (ang. total peripheral resistance)
VCO <sub>2max</sub>	objętość wydalonego z organizmu dwutlenku węgla w ciągu 1 minuty (ang. maximal carbon dioxide)
VE/VCO <sub>2</sub> slope	współczynnik nachylenia krzywej regresji obrazujący stopień wzrostu wentylacji na jednostkę wzrostu produkcji dwutlenku węgla
VE/VO <sub>2</sub> slope	współczynnik nachylenia krzywej regresji obrazujący stopień wzrostu wentylacji na jednostkę wzrostu zużycia tlenu
VE <sub>max</sub>	maksymalna wentylacja minutowa (ang. maximal ventilation)
VLF	moc widma w zakresie bardzo niskich częstotliwości HRV (ang. very low frequency)
VT	częstoskurcz komorowy (ang. ventricular tachycardia)
WBC	liczba krwinek białych (ang. white blood cells)

# Wstęp

Niewydolność serca, z obniżoną frakcją wyrzucania, na potrzeby aktualnych wytycznych diagnostyki i leczenia, zdefiniowano jako zespół chorobowy o charakterystycznych objawach podmiotowych i przedmiotowych, które wynikają z nieprawidłowej budowy lub czynności serca. Należy wspomnieć o niewydolności serca z „zachowaną” frakcją wyrzutową, która charakteryzuje się typowymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, prawidłową lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory i obecnością cech strukturalnego uszkodzenia mięśnia sercowego (przerost lewej komory lub powiększenie lewego przedsionka) i (lub) dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (1).

Najczęstszą przyczyną niewydolności serca (około 70% przypadków) jest choroba wieńcowa; rzadziej do tego zespołu chorobowego prowadzą wady zastawkowe (10%) i kardiomiopatie (10%) (2, 3). Najczęstszą postacią kardiomiopatii wiodącą do niewydolności serca jest kardiomiopatia rozstrzeniowa (4, 5). ESC definiuje kardiomiopatię jako schorzenie mięśnia sercowego, u podłoża którego leży nieprawidłowa struktura i funkcja miokardium przy braku choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, zastawkowej choroby serca czy wrodzonej wady serca o nasileniu wystarczającym do spowodowania obserwowanej anomalii w zakresie pracy serca (4, 5).

Diagnostyka kliniczna niewydolności serca opiera się na wykonaniu szeregu badań, w tym przede wszystkim badań mających na celu ustalenie jej przyczyny oraz określenie rokowania pacjenta. W pierwszym przypadku najbardziej użyteczną metodą jest badanie echokardiograficzne, pozwalające m.in. na ocenę dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory serca oraz ocenę prawidłowości przepływów wewnątrzsercowych (2). Ustalenie rokowania dla poszczególnych chorych jest zadaniem trudniejszym i wymaga przeprowadzenia szerszych badań. Obecnie znanych jest wiele czynników rokowniczych w niewydolności serca. Do najsilniejszych należą: podeszły wiek, niedokrwienność etiologia

choroby, przebyty epizod nagłego zatrzymania krążenia, hipotonia, klasa czynnościowa NYHA III lub IV, uprzednia hospitalizacja z powodu niewydolności serca, tachykardia spoczynkowa, obecność załamków Q w zapisie EKG, przerost ścian lewej komory, złożone komorowe zaburzenia rytmu, obniżone maksymalne zużycie tlenu w teście spiroergometrycznym, istotne zwiększenie stężenia BNP/NT-pro-BNP w osoczu, hiponatremia, podwyższenie stężenia troponiny sercowej, aktywacja neurohormonalna czy niska frakcja wyrzutowa lewej komory (2). Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne zidentyfikowały również wiele innych istotnych czynników predykcyjnych w niewydolności serca (obniżona zmienność rytmu serca, zmienność załamka T, występowanie bezdechu sennego, niewydolności nerek czy krótki dystans w 6-minutowym teście marszu) (2).

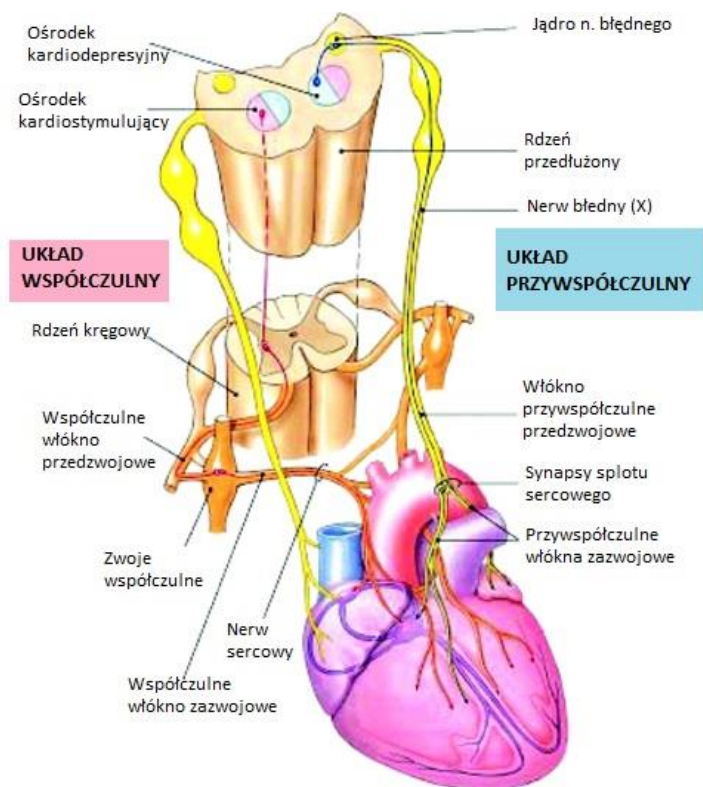
Aktualne postępowanie terapeutyczne w niewydolności serca wymaga zmiany stylu życia, bezwzględnego przestrzegania zaleceń medycznych oraz ścisłej współpracy z lekarzem pierwszego kontaktu i kardiologiem. Obecnie w Stanach Zjednoczonych żyje około pięciu milionów osób z niewydolnością serca. Każdego roku rozpoznane jest u 500 000 nowych pacjentów (3, 6). Podobnie w Europie, odsetek populacji z jawną klinicznie niewydolnością serca lub bezobjawowym upośledzeniem kurczliwości lewej komory wynosi około 2-4% (6-8). Liczby te rosną ze względu na starzenie się populacji, wdrażanie nowych terapii i modyfikacji czynników ryzyka na wcześniejszym etapie przebiegu choroby. Pomimo możliwości stosowania intensywnego leczenia farmakologicznego u pacjentów z niewydolnością serca, w niektórych grupach chorych śmiertelność w okresie trzech do pięciu lat od rozpoznania sięga nadal 30-50% (6).

W przebiegu naturalnym niewydolności serca z dysfunkcją skurczową lewej komory dochodzi do nieprawidłowej przebudowy mięśnia sercowego, która w dalszej perspektywie prowadzi do postępującej degradacji miocytów i uruchomienia mechanizmów kompensujących pogarszającą się funkcję skurczową, tj. aktywacji neurohormonalnej. Dwa główne układy neurohormonalne aktywowane w niewydolności serca to układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) i współczulny układ nerwowy (9). Początkowo skuteczne w kompensowaniu dysfunkcji skurczowej, mechanizmy te prowadzą do uszkodzenia innych narządów i powstania tzw. błędnego koła. Z tego względu większość interwencji terapeutycznych stosowanych w niewydolności serca skierowanych jest na modyfikację aktywności autonomicznego układu nerwowego i hamowanie osi renina-angiotensyna-aldosteron (1, 10).

## Autonomiczny układ nerwowy a niewydolność serca

Autonomiczny układ nerwowy składa się z dwóch części: współczulnej i przywspółczulnej, których działania na układ krążenia są względem siebie antagonistyczne (Rycina 1). Głównym neuroprzekaźnikiem w układzie współczulnym jest norepinefryna. Jego nerwy biorą początek w zwojach szyjnych i splocie sercowym, unerwiając prawie wszystkie obszary serca, zarówno rozruszniki jak i mięśniówkę przedsionków i komór (11). Rolę neuroprzekaźnika w układzie przywspółczulnym pełni acetylocholina. Jego włókna ciągną się z pnia mózgu i poprzez nerw błędny biegną do splotu sercowego, który współtworzą z włóknami współczulnymi. Zakończenia przywspółczulne skupiają się podwsięrdziowo, głównie w okolicy węzła zatokowego, ale również węzła przedsionkowo-komorowego i w mięśniówce przedsionków (12). Aktywacja części współczulnej prowadzi do przyspieszenia rytmu serca, zwiększenia kurczliwości komór, zmniejszenia pojemności łożyska żylnego i obkurczenia obwodowych naczyń oporowych (11, 13). Układ przywspółczulny powoduje zwolnienie rytmu serca (14). Regulacja autonomiczna odbywa się na zasadzie odruchowej. Reakcje te zapoczątkowywane są głównie w baroreceptorach tętnic szyjnych i łuku aorty, naczyń płucnych, niskoprogowych receptorach polimodalnych oraz w obwodowych chemoreceptorach (15).

**RYCINA 1 PRYWSPÓŁCZULNE I WSPÓŁCZULNE UNERWIENIE SERCA (OPIS W TEKŚCIE) (16)**



W niewydolności serca z upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory dochodzi do nadmiernej aktywacji układu współczulnego i tłumienia aktywności przywspółczulnej oraz wtórnego pobudzenia układu RAA. Obserwuje się znaczne wyhamowanie odruchu z baroreceptorów tętniczych, których pobudzenie w warunkach prawidłowych powoduje zwolnienie częstotliwości akcji serca, oraz nasilenie aferentnych odruchów współczulnych (17). Dotychczas powszechnie akceptowany model zakładał odruchową i ukierunkowaną na wszystkie łożyska naczyniowe aktywację układu współczulnego, inicjowaną przez upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory. Progresja tej reakcji i późniejsze hamowanie odpowiedzi przywspółczulnej wynikają, według tego modelu, z upośledzenia dwóch rodzajów odruchów o działaniu hamującym układ współczulny poprzez stymulację eferentnych mechanoreceptorów, tj. baroreceptorów tętniczych oraz baroreceptorów sercowo-płucnych (18). Dokładne mechanizmy aktywacji współczulnego układu nerwowego w skurczowej niewydolności serca nie zostały poznane. Najnowsze badania wykazały istnienie centralnych mechanizmów pobudzających układ współczulny (zarówno na drodze eferentnej jak i aferentnej). Ponadto, wskazuje się raczej na selektywne działanie układu współczulnego na wstępnym etapie niewydolności serca, prowadzące do osłabienia zmienności rytmu serca i zwiększenia stymulacji noradrenergicznej serca, a w dalszej kolejności do zwiększenia stężenia norepinefryny w nerkach, stymulacji współczulnej mięśni szkieletowych i, wreszcie, nadaktywności adrenergicznej w całym organizmie (9, 13, 15). Ważnym odkryciem było stwierdzenie braku pełnej liniowej zależności pomiędzy stopniem nasilenia aktywacji współczulnej a stopniem uszkodzenia lewej komory, szczególnie w ciężkiej niewydolności skurczowej (19-21). Ośrodkowy układ nerwowy otrzymuje ponadto sygnały z innych miejsc organizmu, aktywując mechanizmy odgrywające istotną rolę w nasileniu przebudowy i dysfunkcji mięśnia sercowego (22). Stwierdzono, że wytwarzane miejscowo w ośrodkowym układzie nerwowym aldosteron i angiotensyna II wpływają na aktywację współczulną poprzez receptory rozmieszczone we wzgórzu i rdzeniu przedłużonym, przyspieszając w ten sposób rozwój skurczowej niewydolności serca (23, 24). Istotną rolę w pobudzeniu współczulnego układu nerwowego mogą odgrywać również zaburzenia równowagi pomiędzy stężeniem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) a jego homologiem (ACE2) oraz receptorami typu 1 i 2 dla angiotensyny II w mózgu (25-27).

W badaniu czynności autonomicznego układu nerwowego u chorych z niewydolnością serca stosowanych jest wiele metod. Ocena współczulnego układu

nerwowego może obejmować bezpośredni pomiar stężenia norepinefryny w osoczu, który nie jest dokładnym odzwierciedleniem aktywności współczulnej, ponieważ zależy m.in. od szybkości wychwytu zwrotnego i klirensu norepinefryny (28). Podobnie, dość łatwa w przeprowadzeniu analiza widmowa HRV w zakresie niskich częstotliwości (LF), odzwierciedlająca nasilenie aktywacji współczulnej, ma pewne ograniczenia, pozostając pod wpływem innych czynników, m.in. wrażliwości sercowych receptorów adrenergicznych, postsynaptycznej transmisji sygnałów, wpływu różnych odruchów nerwowych oraz sprzężenia elektrochemicznego (29, 30). Aktualnie najbardziej precyzyjnymi technikami w ocenie aktywności współczulnej wydają się być mikroneurografia i pomiary miejscowego uwalniania norepinefryny znakowanej radiologicznie oraz badanie z zastosowaniem <sup>123</sup>I-metajodobenzyloguanidyny (MIBG) (31-33). W kilku badaniach i jednej metaanalizie potwierdzono silną wartość prognostyczną obrazowania z użyciem <sup>123</sup>I-MIBG w zakresie nagłego zgonu sercowego u pacjentów z niewydolnością serca, przekraczającą wartość predykcyjną frakcji wyrzucania lewej komory czy osoczowego stężenia BNP (34-36).

Równie trudny jest bezpośredni pomiar aktywności przywspółczulnej w obrębie układu krążenia. Zastosowanie znajdują metody oceniające reakcję na stymulację i blokadę nerwu błędnego oraz pomiary zmienności rytmu serca (HRV), zwalniania częstotliwości rytmu zatokowego (HRR), zdolności deceleracji, turbulencji rytmu serca (HRT) i wrażliwości odruchu baroreceptorów (BRS) (37-42).

### **Autonomiczny układ nerwowy a etiologia niewydolności serca**

Dostępne opracowania stosunkowo niewiele mówią na temat porównania odczynowości autonomicznego układu nerwowego w poszczególnych jednostkach chorobowych będących przyczyną niewydolności serca. Jedno z pierwszych badań klinicznych dotyczących tego zagadnienia przeprowadzono dopiero w 2001 roku (41). Malfatto i wsp. porównali grupę 21 osób z chorobą niedokrwienną serca i tyle samo z kardiomiopatią rozstrzeniową, dobranych pod względem klasy NYHA, frakcji wyrzutowej lewej komory, wartości peakVO<sub>2</sub> i leczenia β-adrenolitykami. Przeprowadzono analizę czasową i częstotliwościową HRV, która wykazała, że chorzy z niedokrwienną etiologią niewydolności serca mieli wzmożone napięcie układu współczulnego w spoczynku, zachowując nadal pewien stopień aktywność przywspółczulnej, co wykazano podczas testu

stymulacji oddechowej. Takiego zachowania układu przywspółczulnego nie odnotowano jednak w kardiomiopatii rozstrzeniowej (zarówno podczas testu rytmicznego oddychania jak i podczas pionizacji).

W 2007 roku, zespół Notarius porównywał aktywność współczulną mięśni szkieletowych w obu grupach chorych (DCM vs. ICM) i grupie kontrolnej z zastosowaniem mikroneurografii (43). W grupie ICM wykazano zwiększoną stymulację współczulną mięśni szkieletowych, zmniejszoną wartość mocy widma HRV w zakresie niskich częstotliwości i zmniejszoną wydolność wysiłkową w porównaniu z grupą DCM. Wyniki są jednak niejednoznaczne, brakuje bowiem opisu istotności statystycznej porównań pomiędzy grupami z DCM i z ICM.

W innym badaniu Grassi i wsp. wykazali podobne natężenie aktywności współczulnej mięśni szkieletowych w obu grupach etiologicznych (DCM vs. ICM) (44). W tym przypadku stabilnych klinicznie chorych w klasie czynnościowej NYHA II lub III, którym na co najmniej 6 dni przed badaniem odstawiono leczenie (inhibitory ACE, diuretyki, digoksynę i nitraty). Niestety nie podano odsetka chorych przyjmujących  $\beta$ -adrenolityki. Ostatecznie stwierdzono brak zależności obwodowej aktywności współczulnej od etiologii niewydolności serca. Podobny wniosek dotyczył aktywności baroreceptorów tętnicznych.

Wpływ etiologii niewydolności serca na parametry HRV w krótkoterminowej analizie częstotliwościowej u osób kwalifikowanych do terapii resynchronizującej badali polscy autorzy (45). W ocenianej grupie 58 pacjentów wszyscy chorzy przyjmowali  $\beta$ -adrenolityki i większość stosowała inhibitory ACE. Badacze sugerują możliwą zależność aktywności układu autonomicznego od etiologii niewydolności serca, wykazując jednocześnie brak takiego związku z frakcją wyrzutową lewej komory w tej grupie. Jak widać liczba dostępnych badań dotyczących oceny układu autonomicznego w kontekście etiologii CHF jest mała; niewielkie były też badane w nich grupy, a uzyskane wnioski są niejednoznaczne, często rozbieżne i niewystarczające.

## **Ocena odczynowości układu autonomicznego podczas leczenia $\beta$ -adrenolitykami**

Jak wspomniano powyżej, leczenie farmakologiczne niewydolności serca ukierunkowane jest w znacznym stopniu na modyfikowanie mechanizmów neurohormonalnych aktywowanych w tym zespole chorobowym. Stosowane leczenie wywiera istotny wpływ na wyniki badań układu autonomicznego. Jednymi z najczęściej stosowanych leków, które modyfikują aktywność autonomicznego układu nerwowego, są niewątpliwie  $\beta$ -adrenolityki. Wykazano, że stosowanie tych leków powoduje poprawę wrażliwości odruchu baroreceptorów tętnicznych u osób zdrowych (46). Ocena wpływu atenololu na HRV prowadzona przez Cooka i wsp. zdrowych ochotników (47) wykazała w grupie przyjmującej ten  $\beta$ -adrenolityk zwiększoną aktywność układu przywspółczulnego w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej diltiazemem. Antagonista kanałów wapniowych (diltiazem) nie wywierał istotnego wpływu na zmienność rytmu serca w tym badaniu. W innym badaniu udokumentowano wpływ długości terapii na aktywność autonomicznego układu nerwowego, mierzoną zmiennością rytmu serca, wskazując na lepsze wyniki przy przewlekłym stosowaniu  $\beta$ -adrenolityków (48). Kolejna grupa badaczy oceniała stosowanie metoprololu i atenololu u osób z chorobą wieńcową w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Obserwowano zwiększenie zmienności rytmu serca (HRV) podobne w przypadku stosowania każdego z leków (49). Badania nad wpływem stosowania  $\beta$ -adrenolityków w grupie chorych ze świeżym zawałem serca przyniosły niejednoznaczne wyniki. W jednym z badań obserwowano istotne zwolnienie częstotliwości rytmu serca, brak zmian całkowitej zmienności rytmu serca (SDRR) i zwiększenie odsetka różnic pomiędzy kolejnymi odstępami RR przekraczających 50 ms (pNN50) (50). W innym doniesieniu, Kontopoulos i wsp. stwierdzili zwiększenie również wartości SDRR (51). Ocena rozkładów Poincaré prowadzona przez Keeley'a i wsp. doprowadziła do wniosków, że stosowanie metoprololu prowadzi do zwiększenia zmienności pomiędzy poszczególnymi cyklami, pozostając bez istotnego wpływu na całkowitą zmienność rytmu serca (52). Badano również wpływ leków  $\beta$ -adrenolitycznych na HRV w niewydolności serca (53-55). Coumel i wsp. wykazali, że stosowanie  $\beta$ -adrenolityków (acebutolol) istotnie silniej zmniejsza częstotliwość rytmu serca u chorych z niewydolnością serca w porównaniu do osób zdrowych i osób z izolowanym upośledzeniem relaksacji lewej komory (55). W słynnym badaniu CIBIS oceniano wpływ bisoprololu na HRV w zaawansowanej niewydolności serca, stwierdzając istotną redukcję częstotliwości rytmu serca, zwiększenie wartości RMSSD i brak wpływu na całkowitą zmienność rytmu serca



(SDRR) (53, 54). Z kolei Malfatto i wsp. badali efekty przewlekłego leczenia karwedilolem u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (56). W 25-osobowej grupie otrzymującej ten lek stwierdzono tłumienie nadaktywności układu współczulnego wraz z postępującą poprawą funkcji skurczowej lewej komory i wydolności wysiłkowej.

## **Badania układu autonomicznego w ocenie niewydolności serca**

Po okresie rozkwitu zainteresowania wpływem układu autonomicznego na funkcję serca i naczyń przypadającego na lata 90-te ubiegłego stulecia (zmienność rytmu serca, ocena funkcji baroreceptorów tętniczych) i dalszego rozwoju w ostatnim dziesięcioleciu (turbulencja rytmu serca, powrót częstotliwości rytmu zatokowego), nadal poszukuje się wskaźników o znaczeniu prognostycznym, możliwych do łatwego stosowania w praktyce lekarskiej. Jedne z najnowszych metod oceny aktywności układu autonomicznego – analiza asymetrii rytmu zatokowego (57, 58) oraz zdolności deceleracji i akceleracji rytmu serca (39), dla których również udokumentowano znaczenie rokownicze po przebytych zawale serca, mają skomplikowaną metodologię, trudną do wdrożenia w praktyce klinicznej. Wymagana wysoka jakość zapisów elektrokardiograficznych, w szczególności brak zaburzeń rytmu serca i zakłóceń technicznych podczas rejestracji, znacznie zawężają ich powszechne stosowanie (39, 58).

W ostatnich latach na rynku medycznym pojawiły się urządzenia do nieinwazyjnej oceny hemodynamicznej pacjentów, szczególnie kardiologicznych i anestezjologicznych, np. monitor Finometer<sup>®</sup> czy monitor Niccomo<sup>®</sup> do kardiografii impedancyjnej, pozwalające – obok analizy hemodynamicznej – oceniać szereg parametrów autonomicznego układu nerwowego (59-62). Finometer jest urządzeniem do nieinwazyjnego monitorowania hemodynamicznego, umożliwiającym pełną, nieinwazyjną charakterystykę krążenia tętniczego oraz zmienności ciśnienia i przepływu krwi w kolejnych ewolucjach serca (ang. *beat-to-beat*). Urządzenie dostarcza również informacji na temat zmian różnych parametrów pozyskiwanych z sygnałów ciągłych, takich jak ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, rzeczywiste ciśnienie średnie, tętno, częstotliwość rytmu serca i czas wyrzutu z lewej komory (LVET), objętość wyrzutowa i pojemność minutowa, układowy opór obwodowy. Ponadto, można ocenić zmienność rytmu serca na podstawie fali tętna i przeprowadzić analizę czasową wrażliwości odruchu baroreceptorów tętniczych. Dokładność metody zwiększa zastosowanie mankietu w celu rekonstrukcji fali tętna względem tętnicy ramiennej (63-66). Ważnym elementem zwiększającym precyzję

oznaczeń jest kalibracja aparatu, którą można przeprowadzić na podstawie odczytów innego urządzenia do pomiarów hemodynamicznych, np. monitora do kardiografii impedancyjnej.

W dostępnej literaturze istnieją stosunkowo nieliczne doniesienia na temat stosowania urządzenia Finometer w badaniach klinicznych, zarówno do oceny hemodynamicznej jak i autonomicznego układu nerwowego. Aparat stosowano w ocenie optymalizacji terapii resynchronizującej serca (CRT) celem m.in. optymalizacji opóźnienia przedsionkowo-komorowego (67-69). Maestri i wsp. porównali pomiary zmienności ciśnienia tętniczego i wrażliwości odruchu z baroreceptorów dokonane urządzeniem Finometer z pomiarami inwazyjnymi (70). Dla urządzenia Finometer wykazano dobre odwzorowanie mocy widma w zakresie HF i tylko niewielkie przeszacowanie wartości w zakresie LF (103%). W przypadku odruchu baroreceptorów obserwowano jednak zaniżenie wyników BRS uzyskanych przy pomiarach tym aparatem (-31%). Finometer był stosowany w ramach badania SABPA (Sympathetic Activity and Ambulatory Blood Pressure in Africans), w którym w populacji południowoafrykańskich i europejskich nauczycieli płci męskiej z nadciśnieniem tętniczym oceniano powiązanie wrażliwości odruchu baroreceptorów z występowaniem powikłań narządowych nadciśnienia, tj. przerostu mięśniówki lewej komory i niewydolności serca (71). W jednej ze świeżo opublikowanych subanaliz tego badania, Huisman i wsp. badali z powodzeniem przydatność aparatu Finometer w ocenie objętości wyrzutowej i oporu obwodowego w tej populacji (72). Ocenę funkcji baroreceptorów tętniczych z zastosowaniem podobnego urządzenia (Finapress) przeprowadzili Grassi i wsp. (73) na grupie chorych z łagodną i ciężką niewydolnością serca, uzyskując wiarygodne wyniki pomiarów. W innym badaniu Finometer z powodzeniem stosowano w ocenie zachowania układu autonomicznego u osób z nietolerancją pionizacji po wyłożonym wysiłku fizycznym (74).

Z opracowania zbiorczego Imholza i wsp. (75) wynika po pierwsze, że dokładność pomiaru ciśnienia tętniczego na poziomie palca cechuje akceptowalna granica 5 mm Hg wyznaczona przez amerykańskie towarzystwo Association for the Advancement of Medical Instrumentation (76). Po drugie, aparatura okazała się przydatna w ciągłej (beat-to-beat) ocenie zmian średniego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz zmienności tych ciśnień; w przypadku ciśnienia skurczowego obserwowano większe różnice w porównaniu z metodą referencyjną, ale nie miały one znaczenia klinicznego. Daje to podstawy do wykorzystania urządzenia do oceny mechanizmów odruchowych i pomiarów

zmienności rytmu serca. Wreszcie, po trzecie, aparaturę można wykorzystać u większości pacjentów, nawet z upośledzonym krążeniem obwodowym, co wydaje się istotne w kontekście zastosowań u chorych z niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory (75, 77).

W opublikowanej niedawno subanalizie badania GISSI-HF (78) skonstatowano znaczenie prognostyczne markerów odczynowości autonomicznego układu nerwowego we współczesnej diagnostyce niewydolności serca. Badana grupa liczyła 388 pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory ~35%. W czteroletnim okresie obserwacji oceniano znaczenie prognostyczne zmienności rytmu serca (SDRR, składowa moc widma w zakresie VLF i LF), beztrendowej analizy fluktuacji (DFA), zdolności deceleracji (DC) i turbulencji rytmu serca (HRT). W badanej grupie połowa chorych miała niedokrwienne tło niewydolności serca, większość przyjmowała inhibitory ACE (94%), i dwie trzecie stosowało leki  $\beta$ -adrenolityczne (69%). Pomimo względnie niskiej średniej frakcji wyrzutowej, stosunkowo niewielka grupa miała wszczepiony kardiowerter-defibrylator w chwili włączenia do badania (tylko 3,6%). Okazało się, że oceniane markery aktywności autonomicznej (VLF, LF, turbulence slope) miały nadal niezależne znaczenie w przewidywaniu zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i stratyfikacji ryzyka chorych. Wykazano również potencjalne znaczenie HRT w identyfikacji pacjentów z frakcją wyrzutową > 30% zagrożonych wystąpieniem groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu. Takiego związku nie potwierdzono natomiast dla SDRR.

Poszukiwanie idealnego modelu prognostycznego opartego na markerach odczynowości autonomicznego układu nerwowego dla chorych z niewydolnością serca jest ciągle procesem dynamicznym. Obok modeli nowych i bardzo zaawansowanych (35, 39, 57, 58, 79-82) istnieją prostsze, oparte na codziennie stosowanych technikach diagnostycznych. Należą do nich, między innymi, słabo zbadana ocena przyrostu częstotliwości rytmu serca w pierwszej minucie wysiłku ( $\Delta HR_{1min}$ ) i szybkość zwalniania częstotliwości rytmu zatokowego po zakończeniu wysiłku (HRR). Trudniejsza jest ocena wrażliwości odruchu baroreceptorów tętnicznych (BRS). W literaturze brakuje pozycji na temat takiej oceny w oparciu o dane uzyskane na podstawie nieinwazyjnych pomiarów fali tętna w niewydolności serca. Nie ma również opracowań dotyczących opóźnienia odruchu baroreceptorów w niewydolności serca, zależności od stosowanych LBA i ewentualnego wpływu tego parametru na rokowanie. Brakuje również opracowań zestawiających powyższe metody z powszechnie stosowaną zmiennością rytmu serca oraz innymi

uznanymi parametrami o znaczeniu rokowniczym, tj. wynikami testu spiroergometrycznego i oznaczeniami stężeń BNP. Co więcej, dotychczas nie wyczerpano zagadnienia ewentualnego wpływu etiologii niewydolności serca na profil modulacji autonomicznej. Próbę zebrania tych informacji i oceny ich ewentualnego znaczenia rokowniczego podjęto w prezentowanej rozprawie.

# Cele badania

1. Ocena odczynowości układu autonomicznego u chorych z niewydolnością serca w oparciu o analizę:
  - a) wybranych parametrów testu wysiłkowego na bieżni ruchomej;
  - b) wrażliwości odruchu baroreceptorów i opóźnienia odruchu baroreceptorów;
  - c) spoczynkowej zmienności rytmu serca.
  
2. Ocena zależności pomiędzy wykładnikami odczynowości układu autonomicznego i wybranymi parametrami rokowniczymi (peakVO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>slope, stężenie BNP) oraz stosowanym leczeniem β-adrenolitycznym u pacjentów z niewydolnością serca.
  
3. Ocena wartości rokowniczej i przydatności klinicznej badanych parametrów odczynowości układu autonomicznego u optymalnie leczonych chorych z niewydolnością serca.

# **Materiał i metody**

## **Badana populacja**

Badania przeprowadzono w I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Grupę badaną (n=73) stanowili chorzy ze stabilną niewydolnością serca w przebiegu choroby niedokrwiennej serca (n=23) i kardiomiopatii rozstrzeniowej (n=50). Grupę kontrolną (n=23) stanowili zdrowi ochotnicy. Osoby zdrowe wybrano spośród kandydatów z prawidłowym wynikiem badania podmiotowego, przedmiotowego, spoczynkowego zapisu EKG, badania echokardiograficznego i próby wysiłkowej oraz nieprzyjmujących na stałe żadnych leków i niepalących tytoniu.

Uczestnicy zostali zakwalifikowani do badania na podstawie poniższych kryteriów kwalifikacyjnych.

## **Kryteria włączenia do badania**

1. Wiek, w chwili włączenia do badania, od 18 do 80 lat; do badania włączono zarówno mężczyzn jak i kobiety.
2. Rozpoznanie przewlekłej niewydolności serca w klasie czynnościowej NYHA II lub III w przebiegu choroby niedokrwiennej serca lub kardiomiopatii nie-niedokrwiennej (rozstrzeniowej).
3. Aktualne stosowanie leczenia niewydolności serca w stałych, optymalnych i maksymalnych tolerowanych przez pacjenta dawkach, w tym  $\beta$ -adrenolityków, inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB), antagonistów aldosteronu i/lub leków moczopędnych, nieprzerwanie i bez zmiany dawkowania przez co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania.
4. Wartość frakcji wyrzutowej lewej komory  $\leq 40\%$ .
5. Wyrażenie przez uczestnika pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu.

## **Kryteria wykluczające z udziału w badaniu**

Z badania wykluczono pacjentów, którzy spełniali co najmniej 1 z podanych poniżej kryteriów:

1. Świeży zawał mięśnia sercowego w okresie 30 dni poprzedzających włączenie do badania.

2. Zabieg rewaskularyzacji mięśnia sercowego w okresie 30 dni poprzedzających włączenie do badania.
3. Konieczność zastosowania leczenia dożylnego lekami moczopędnymi i/lub lekami o działaniu inotropowo-dodatnim w okresie 30 dni poprzedzających włączenie do badania.
4. Brak zoptymalizowanego leczenia farmakologicznego niewydolności serca.
5. Utrwalone migotanie przedsionków lub migotanie przedsionków w chwili badania.
6. Istotna arytmia komorowa i inne istotne zaburzenia rytmu serca w chwili badania.
7. Niestabilna dławica piersiowa, definiowana jako występowanie bólu w klatce piersiowej częściej niż zwykle, występowanie bólu spoczynkowego lub po wykonaniu minimalnego wysiłku, lub przedłużające się epizody bólu bez wyraźnego czynnika sprawczego, i/lub ból w klatce piersiowej utrzymujący się pomimo stosowania leków naczyniorozkurczających (np. nitrogliceryny).
8. Kardiomiopatia restrykcyjna, kardiomiopatia przerostowa, zaciskające zapalenie osierdzia, amyloidoza, niewydolność serca w przebiegu wady zastawkowej, kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych lub niewyrównana choroba tarczycy.
9. Neuropatia cukrzycowa.
10. Przeciwwskazania do wykonania badania wysiłkowego, spirometrycznego lub nieinwazyjnego badania hemodynamicznego.
11. Inna choroba przewlekła istotnie pogarszająca rokowanie (nowotwór złośliwy o złym rokowaniu, przewidywany – w chwili włączenia – czas przeżycia poniżej 12 miesięcy).
12. Brak zgody na udział w badaniu.

Wszyscy pacjenci z niewydolnością serca mieli wykonane badanie angiograficzne tętnic wieńcowych w okresie < 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania.

## Protokół badania

### 1. Podpisanie protokołu świadomej zgody na udział w badaniu

### 2. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

- Parametry demograficzne i wywiad chorobowy, ocena wg klasyfikacji New York Heart Association (NYHA).
- Badanie przedmiotowe z oceną parametrów życiowych, wzrostu, masy ciała i obwodu pasa.
- Przegląd aktualnie stosowanego leczenia.

### 3. Badanie echokardiograficzne

Badania wykonano aparatem VIVID 7 firmy GE Medical System z elektroniczną głowicą sektorową o zmiennej częstotliwości 1,5-2,5 MHz w prezentacji dwuwymiarowej (2D) i trybie M oraz z zastosowaniem Dopplera spektralnego i z odwzorowaniem kolorem. Stosowano typowe projekcje echokardiograficzne.

Oceniano następujące parametry:

- wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDD) i prawej komory (RVEDD) oraz lewego przedsionka (LA)
- wymiar końcoworozkurczowy przegrody międzykomorowej (IVS)
- wymiar końcoworozkurczowy ściany tylnej lewej komory (LVPW)
- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) (metoda dwupłaszczyznową z dwu- i czterojamowej projekcji koniuszkowej)
- masa lewej komory (LVM) według wzoru Devereux (83):

$$LVM (g) = 0,8 \times [1,04 \times (LVIDd + IVSd + LVPWd)^3 - (LVIDd)^3] + 0,63$$

- indeks masy lewej komory (LVMI) w przeliczeniu na powierzchnię ciała:

$$LVMI (g/m^2) = \frac{LVM}{BSA}$$

### 4. Badania laboratoryjne

W czasie wizyty pobrano krew dla oznaczenia morfologii krwi obwodowej z rozmazem oraz parametrów biochemicznych, w tym peptydu natriuretycznego typu B (BNP). Krew na badania laboratoryjne pobierana była z żyły przedramienia po co najmniej 10-minutowym odpoczynku w pozycji leżącej w pokoju badań.



Stężenie BNP w osoczu mierzono przy użyciu testu immunoradiometrycznego (Shionoria BNP, Schering CIS Bio International). Radioaktywność była mierzona przez 1 minutę miernikiem promieniowania gamma typu NZ 335.

#### **5. Spoczynkowy 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG)**

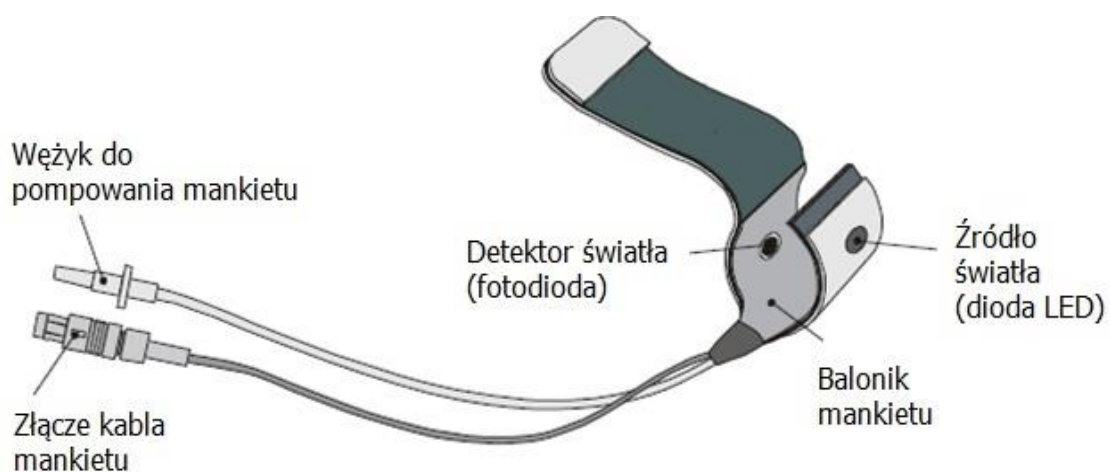
EKG z oceną rodzaju i częstotliwości rytmu serca oraz szerokości zespołów QRS (ms). W analizie wykorzystywano najdłuższy czas trwania zespołu QRS spośród wszystkich odprowadzeń EKG.

#### **6. Ocena reaktywności układu autonomicznego w oparciu o analizę parametrów zmienności rytmu serca (HRV), wrażliwości odruchu baroreceptorów tętniczych (BRS) i opóźnienia odruchu baroreceptorów**

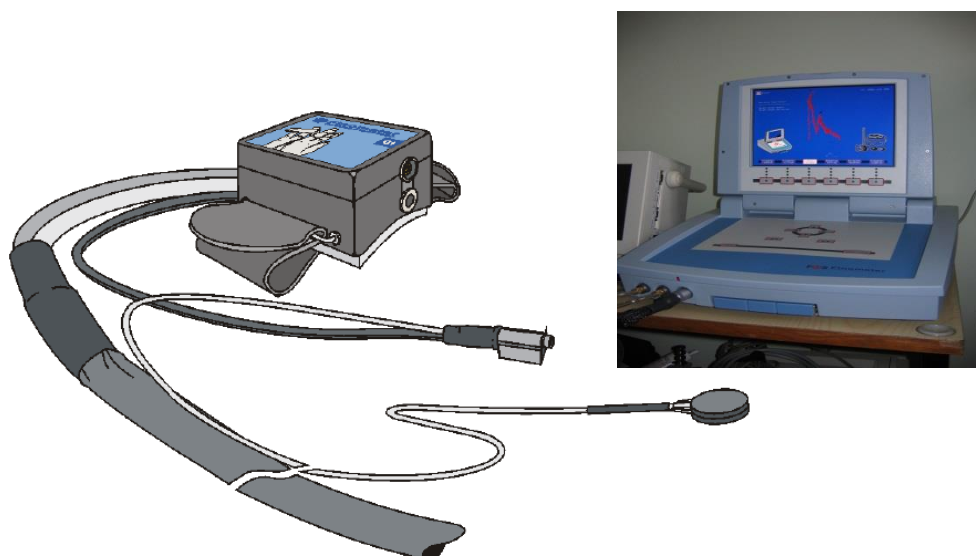
Pomiary wykonano w dedykowanym do badania pomieszczeniu, w godzinach porannych i w pozycji leżącej. Przed badaniem pacjenci pozostawali na czczo (co najmniej 10 godzin) i w dniu badania nie palili papierosów. Uczestnicy przebywali w pozycji leżącej przez 15 minut przed badaniem.

W warunkach spoczynku w sposób ciągły i nieinwazyjny rejestrowano falę tętna przy użyciu aparatu Finometer<sup>®</sup> (FMS, Finapres Measurement Systems, Amsterdam, Holandia), zaopatrzonego w mankiet z diodami optycznymi i detektorami zakładany na środkowy palec trzeciego palca ręki niedominującej (Rycina 2). Ciągły pomiar ciśnienia tętniczego i długości cyklu serca podczas każdej ewolucji dokonywano w oparciu o metodę fotopletyzmograficzną (84-87). W metodzie tej mankiet umieszczony na palcu utrzymuje stały wymiar średnicy tętnicy niezależnie od zmian ciśnienia tętniczego w czasie każdego cyklu pracy serca. Zmiany średnicy tętnicy wykrywane przez pletyzmograf umieszczony w mankiecie (na podstawie zmiany absorpcji emitowanego światła) są kompensowane przez ciśnienie napętnienia mankieta dostosowywane błyskawicznie dzięki umieszczonemu w nim czujnikowi. W ten sposób, po wykalibrowaniu i zastosowaniu zaawansowanych algorytmów, otrzymuje się wartości bezwzględne kolejnych fal ciśnienia tętniczego. Ręka badana utrzymywana była na poziomie serca, stosowano również system korekcji położenia czujnika pletyzmograficznego względem serca.

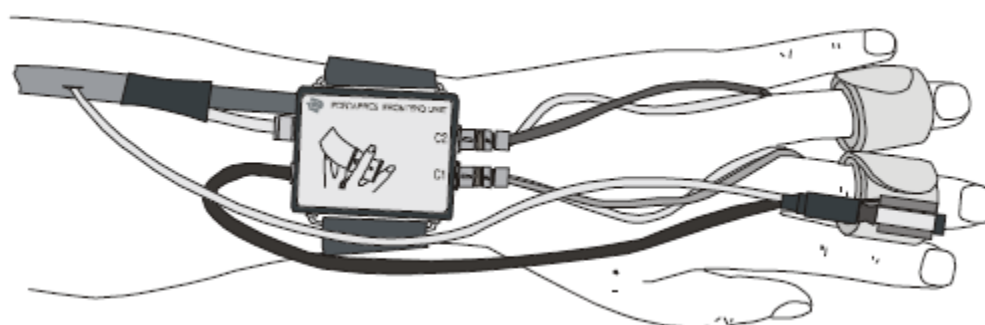
RYCINA 2 APARAT FINOMETER Z ELEMENTAMI SKŁADOWYMI.



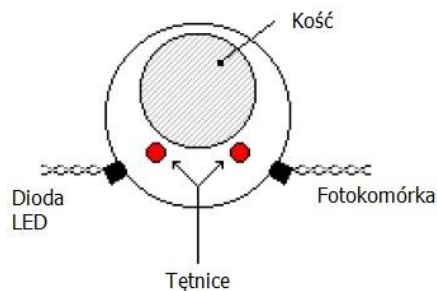
Mankiet zakładany na palec.



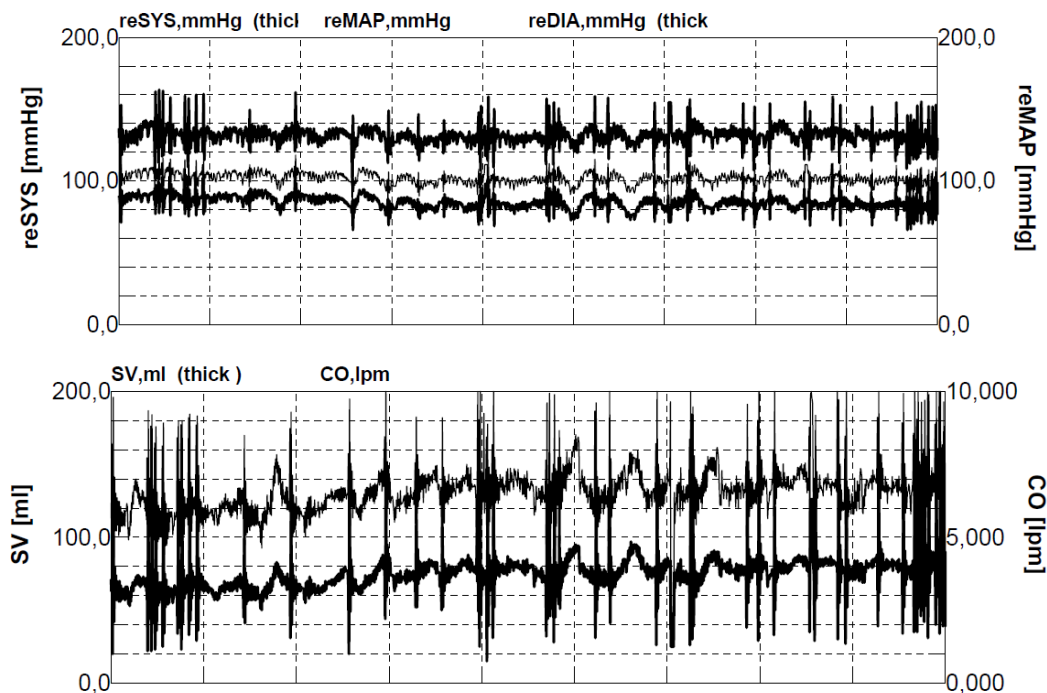
Zespół przekaźników i aparat Finometer.



Przykładowy sposób podłączenia zespołu przekaźników, modułu korekcji wysokości i mankiatów palcowych.



Przekrój poprzeczny przez palec ręki z założonym mankietem.



Przykładowe zapisy parametrów hemodynamicznych pacjenta z niewydolnością serca

Skróty: reSYS: ciśnienie skurczowe, reMAP: średnie ciśnienie tętnicze, reDIA: ciśnienie rozkurczowe, SV: objętość wyrzutowa, CO: pojemność minutowa serca, (thick) – linia wytłuszczona, lpm: l/min

Analizę zmienności rytmu serca (HRV) przeprowadzono z wykorzystaniem trzech metod: analizy czasowej, analizy częstotliwościowej i analizy wykresu Poincaré. Do analiz HRV wykorzystano końcowe 30-minutowe fragmenty rejestrowanego zapisu.

Analiza czasowa HRV obejmowała następujące parametry:

- średni odstęp RR (meanRR) – średnią ze wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego w analizowanym okresie
- odchylenie standardowe od średniej wartości wszystkich odstępów RR rytmu zatokowego (SDRR) w analizowanym okresie
- pierwiastek kwadratowy ze średniej sumy kwadratów różnic między kolejnymi odstępami RR (RMSSD)

Analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca dokonano przy użyciu algorytmu szybkiej transformacji Fouriera (FFT) (88), oceniając następujące zmienne:

- moc widma w zakresie bardzo niskich częstotliwości (VLF) (0,003-0,04 Hz), ( $\text{ms}^2$ )
- moc widma w zakresie niskich częstotliwości (LF) (0,04-0,15 Hz), ( $\text{ms}^2$ )
- moc widma w zakresie wysokich częstotliwości (HF) (0,15-0,4 Hz), ( $\text{ms}^2$ )
- stosunek mocy LF/HF
- całkowitą moc widma – TP (0,003-0,4 Hz), ( $\text{ms}^2$ )

Moc w zakresie LF i HF wyrażano w jednostkach znormalizowanych (nu) wg wzorów (88):

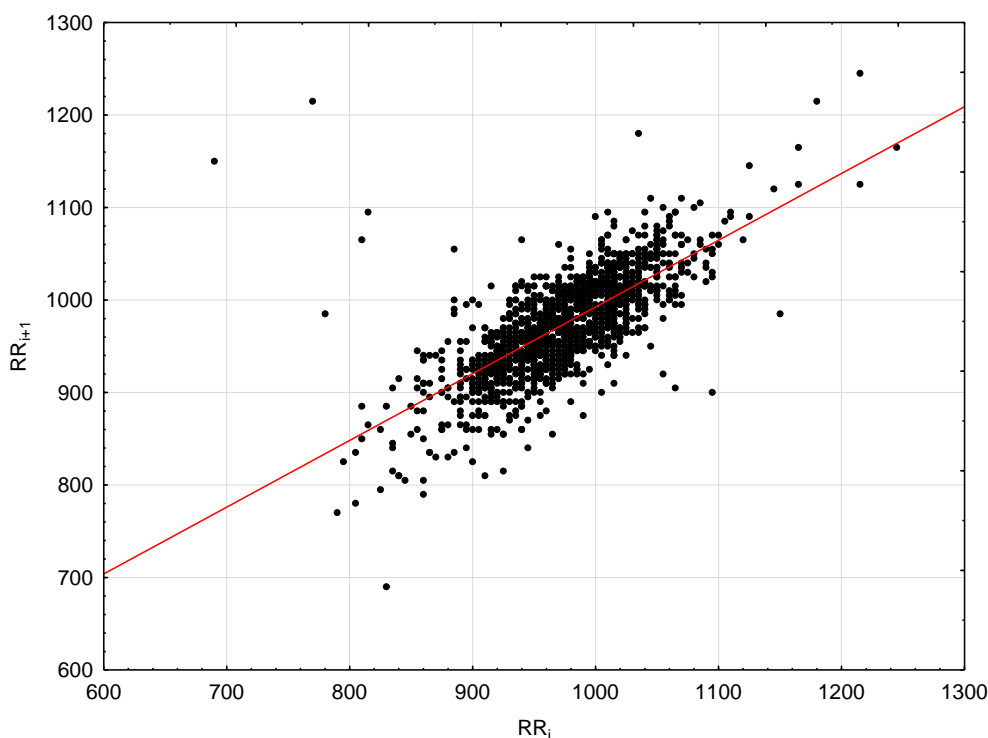
$$LF(nu) = \frac{LF \times 100}{TP - VLF}$$
$$HF(nu) = \frac{HF \times 100}{TP - VLF}$$

HRV oceniano również na podstawie analizy wykresów Poincaré (Rycina 3) przeprowadzonej z zastosowaniem oprogramowania Matlab (Math-Works Inc., USA).

Badano następujące parametry pochodne:

- SD1 – odchylenie standardowe mierzące dyspersję punktów na wykresie w poprzek linii identyczności. Wszystkie punkty wykresu Poincaré rzutowano na linię prostopadłą do prostej identyczności i zmierzono odchylenie standardowe ich rozrzutu. Parametr uznawany za wskaźnik aktywności przywspółczulnej (58).
- SD2 – odchylenie standardowe mierzące dyspersję punktów wzdłuż linii identyczności. Wszystkie punkty wykresu Poincaré rzutowano na prostą identyczności i zmierzono odchylenie standardowe ich rozrzutu.
- SD21 - stosunek SD2/SD1. Parametr uznawany za marker aktywności współczulnej (58).

**RYCINA 3 PRZYKŁADOWY WYKRES POINCARÉ ROZRZUTU ODSTĘPÓW  $RR_i$  I  $RR_{i+1}$  Z 30-MINUTOWEGO ZAPISU EKG ZDROWEGO UCZESTNIKA BADANIA**



Skróty:  $RR_i$  – odstęp RR wybranego cyklu serca,  $RR_{i+1}$  – odstęp RR następnego cyklu serca

Analiza odruchu baroreceptorów tętnicznych (baroreflex sensitivity, BRS) została przeprowadzona z zastosowaniem metody korelacji krzyżowej Westerhofa (cross-correlation baroreflex sensitivity, xBRS) (89). Oprogramowanie xBRS oblicza korelacje pomiędzy skurczowym ciśnieniem tętniczym i odstępem RR w kolejnych ewolucjach serca, z częstotliwością próbkowania 1 Hz, w ruchomym 10-sekundowym oknie czasowym i z przesunięciami w zakresie od 0 s do 5 s dla każdego odstępów RR. Nachylenie krzywej regresji korelacji krzyżowej o największej dodatniej wartości (i wartości  $p < 0,01$ ) przyjmuje się za wartość xBRS. Opóźnienie, które odpowiadało wybranej krzywej regresji, określano najlepszym opóźnieniem i oznaczono jako  $\tau$  (tau). Jako miarę odruchu z baroreceptorów w niniejszej pracy wykorzystano średnią geometryczną z szeregu wartości uzyskanych z ciągu 30-minutowego okresu rejestracji (BRS). Analogicznie przedstawiono opóźnienie odruchu baroreceptorów ( $\tau$ , tau).

## 7. Nieinwazyjny pomiar parametrów hemodynamicznych w spoczynku

Dane hemodynamiczne uzyskano w oparciu o rejestrowaną aparatem Finometer, w sposób ciągły i nieinwazyjny, falę tętna na poziomie tętnic środkowego palca ręki

niedominującej. Otrzymano wartości skurczowego (SBP), rozkurczowego (DBP) i średniego ciśnienia tętniczego oraz częstotliwość rytmu serca (HR). Jako pochodną obliczono produkt podwójny (RPP):

$$\text{RPP (mm Hg/min)} = \text{HR} \times \text{SBP}$$

Z zarejestrowanej fali tętna oprogramowanie Modelflow® urządzenia Finometer (90, 91) przeprowadziło automatyczne wyliczenie poniższych zmiennych:

- pojemność minutowa (CO), w ml/min
- objętość wyrzutowa (SV), w ml
- całkowity opór obwodowy (TPR), w  $(\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}) \cdot 10^3$ .
- czas wyrzutu z lewej komory (LVET)

Dokonano porównania spoczynkowych parametrów hemodynamicznych w obu badanych grupach i przeprowadzono analizę ich zależności od parametrów oceniających stan układu autonomicznego oraz parametrów testu wysiłkowego.

Wartości parametrów hemodynamicznych przedstawiono jako średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

## **8. Test spiroergometryczny**

Badanie wysiłkowe z analizą gazów oddechowych przeprowadzono na bieżni ruchomej Case 8000 firmy Marquette. W grupie z niewydolnością serca podczas badania stosowano zmodyfikowany protokół Bruce'a (92-94) (standardowy protokół Bruce'a z dodatkowym etapem 0: prędkość 1,7 km/h, nachylenie bieżni 5% i czasem trwania 3 minuty), podczas gdy w grupie kontrolnej stosowany był standardowy protokół Bruce'a. W obu grupach uczestników zachęcano do kontynuowania wysiłku do osiągnięcia wartości równoważnika oddechowego  $> 1$ . W czasie badania prowadzono ciągłą rejestrację 12-odprowadzeniowego standardowego zapisu EKG; odnotowano częstotliwość pracy serca pod koniec każdego etapu oraz co 1 minutę podczas fazy odpoczynku. Pomiaru ciśnienia tętniczego dokonywano przy użyciu sfigmomanometru sprężynowego przed rozpoczęciem próby, a następnie w 120. sekundzie każdego etapu obciążenia oraz co 1 minutę podczas fazy odpoczynku, łącznie do 4 minut. W fazie odpoczynku pacjenci pozostawali w pozycji siedzącej.

Kryteria zakończenia testu wysiłkowego obejmowały:

- przekroczenie przez uczestnika granicznej wartości obciążenia (dążenie do  $RER > 1,05$ ),
- wystąpienie istotnych zaburzeń rytmu serca,
- spadek ciśnienia skurczowego  $> 20$  mm Hg w czasie wysiłku,
- poziome lub skośne ku dołowi obniżenie odcinka ST o  $\geq 2$  mm,
- wystąpienie objawów limitujących, tj. zmęczenie i/lub duszność oraz
- prośbę badanego.

Parametry, które badano w teście wysiłkowym to:

- wyjściowa, spoczynkowa częstotliwość serca ( $HR_0$ ) i szczytowa HR ( $HR_{max}$ )
- przewidywana maksymalna częstotliwość serca ( $PMHR=220$ -wiek)
- osiągnięta wartość procentowa PMHR (odpowiednio dla wieku) (%PMHR)
- wartość maksymalnego zużycia tlenu wyrażona liczbą równoważników metabolicznych (MET), przy czym 1 MET odpowiada zużyciu tlenu w warunkach stacjonarnych i wynosi 3,5 ml/kg/min
- częstotliwość rytmu serca w kolejnych minutach od zaprzestania wysiłku ( $HR_1$ ,  $HR_2$ ,  $HR_3$ ,  $HR_4$ )
- powrót częstotliwości rytmu zatokowego obliczany jako różnica pomiędzy maksymalną częstotliwością pracy serca podczas wysiłku a częstotliwością w poszczególnych pełnych minutach po zakończeniu wysiłku ( $HRR_1$ ,  $HRR_2$ ,  $HRR_3$ ,  $HRR_4$ )
- wyjściowe i maksymalne ciśnienie tętnicze krwi skurczowe ( $SBP_0$ ,  $SBP_{max}$ ) i rozkurczowe ( $DBP_0$ ,  $DBP_{max}$ )
- częstotliwość rytmu serca po pierwszych 60 sekundach od rozpoczęcia wysiłku ( $HR_{1min}$ ) i różnica między  $HR_{1min}$  a wartością  $HR_0$  ( $\Delta HR_{1min}$ )
- różnica między maksymalną ( $HR_{max}$ ) i wyjściową ( $HR_0$ ) częstotliwością rytmu serca ( $\Delta HR_{max} = HR_{max} - HR_0$ )
- wskaźnik rezerwy rytmu serca [ $\%HRRes = (HR_{max} - HR_0) / (PMHR - HR_0) \times 100$ ] (95)
- obecność niewydolności chronotropowej ( $CI = HR_{max} < 80\% PMHR$  lub  $< 80\% PHRes$ ) (96, 97)
- różnica pomiędzy wyjściowym i maksymalnym skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi ( $\Delta SBP$ )

Parametry wymiany gazowej mierzono w sposób ciągły z zastosowaniem aparatu Sensor Medics, model Vmax29. Przed każdym badaniem kalibrowano przepływomierz (z zastosowaniem strzykawki o pojemności 3 litrów) i analizator gazów standardową mieszaniną gazową dostarczoną przez producenta (stałe stężenie tlenu, dwutlenku węgla i azotu) (98).

W badaniu wykorzystano następujące pomiary:

- $\text{peakVO}_2$  (ml/kg/min) – szczytowe pochłanianie tlenu, oznacza objętość tlenu dostarczonego do organizmu w ciągu 1 minuty; oznaczono również odsetek należnej wartości maksymalnej dla tych parametrów ( $\% \text{peakVO}_2$ )
- $\text{VCO}_{2\text{max}}$  (ml/kg/min) – objętość wydalonego z organizmu dwutlenku węgla w ciągu 1 minuty
- AT (ml/kg/min) – próg beztlenowy
- $\text{O}_2\text{pulse}$  (ml) – puls tlenowy, objętość tlenu pochłoniętego podczas jednego cyklu pracy serca na szczycie wysiłku
- $\text{VE}_{\text{max}}$  (l/min) – wentylacja minutowa, objętość powietrza, które przepływa przez płuca w ciągu jednej minuty i odsetek należnej wartości maksymalnej ( $\% \text{VE}_{\text{max}}$ )
- RER ( $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ) – wskaźnik wymiany oddechowej, stopień wykorzystania beztlenowych przemian energetycznych podczas trwania wysiłku
- $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$  – współczynnik nachylenia krzywej regresji obrazujący stopień wzrostu wentylacji na jednostkę wzrostu produkcji dwutlenku węgla
- OUES [l/min/log(l/min)] – niezależny od poziomu wysiłku parametr opisujący odpowiedź układów krążenia, oddechowego i mięśniowo-szkieletowego na obciążenie.

W niniejszej pracy szczytowe pochłanianie tlenu ( $\text{peakVO}_2$ ) oznacza maksymalną średnią wartość mierzoną podczas ostatnich 20 sekund wysiłku (wyrażaną w ml/kg/min i jako odsetek przewidywanego szczytowego pochłaniania tlenu).

Nasilenie wentylacji ( $\text{VE}_{\text{max}}$ ), wytwarzanie dwutlenku węgla ( $\text{VCO}_{2\text{max}}$ ) i  $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$  zostały wyliczone automatycznie przez oprogramowanie Vmax29. Każde badanie poprzedzało wykonanie standardowej spirometrii.



## **9. Obserwacja odległa badanej grupy**

Informacje na temat punktu końcowego pozyskano z systemu informatycznego szpitala lub poprzez ankietę telefoniczną przeprowadzoną z pacjentem i (lub) rodziną. Jako punkt końcowy definiowano wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub przeszczepienie serca.

Na wykonanie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o celu badania i jego przebiegu. Od każdego pacjenta uzyskano pisemną świadomą zgodę na wykonanie testów ujętych w protokole badania.

## **Analiza statystyczna**

Analizowane dane pochodziły ze skali interwałowej oraz nominalnej.

Analizowane dane ze skali interwałowej nie miały rozkładu normalnego (test Shapiro-Wilka), dlatego porównania grup dokonano przy użyciu testów nieparametrycznych.

Porównania dwóch grup dokonano przy użyciu testu Manna-Whitney'a. Natomiast jednoczesnego porównania więcej niż dwóch grup dokonano przy użyciu testu Kruskala-Wallis. W przypadku wystąpienia istotnych różnic dane poddano dalszej analizie przy użyciu testów post-hoc Dunn'a w celu wyznaczenia grup jednorodnych.

Do analizy dwóch grup w skali nominalnej zastosowano test niezależności Chi-kwadrat. W przypadku większych tabel dwudzielczych i w sytuacji wystąpienia zerowych licznosci obserwowanych zdarzeń zastosowano test Fishera-Freemana-Haltona.

Badanie zależności pomiędzy analizowanymi cechami w grupie z niewydolnością serca wykonano przy użyciu współczynnika korelacji rangowej Spearmana.

W celu określenia potencjalnych parametrów dyskryminujących grupę kontrolną od grupy chorych zastosowano analizę krzywych ROC (ang. Receiver Operating Characteristics). Optymalny punkt odcięcia oszacowano dla wartości, przy której uzyskano jednocześnie najwyższą czułość i swoistość. Istotność prognostyczną danego parametru analizowano przy użyciu pola pod krzywą ROC ( $H_0:AUC=0,5$  vs.  $H_1:AUC\neq 0,5$ ).

Różnice w zakresie krzywych przeżycia Kaplana-Meiera między analizowanymi grupami analizowano przy użyciu testu log-rank. W celu wyznaczenia wpływu danego parametru na przeżycie zastosowano model regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Wszystkie obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego Statistica 10 firmy StatSoft oraz programu MedCalc v.10.3.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgia). Za istotną statystycznie przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

# Wyniki

## Dane demograficzne i kliniczne

Po wstępnej ocenie spełniania kryteriów, do badania zakwalifikowano 73 kolejne osoby z niewydolnością serca, w tym 50 z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM) i 23 osób z niewydolnością serca w przebiegu choroby niedokrwiennej (ICM). Grupę kontrolną (w tabelach opisywana jako NOR) stanowiło 23 zdrowych ochotników. Podstawowe parametry demograficzne i kliniczne badanych grup przedstawiono w Tabelach 1 i 2.

Badane grupy nie różniły się istotnie w zakresie średniego wieku (~49 lat) i płci. Pacjenci z niewydolnością serca mieli istotnie większy średni wskaźnik BMI ( $p=0,004$ ) i obwód pasa ( $p<0,001$ ) w porównaniu ze zdrowymi. Podobnie istotnie większą nadwagę odnotowano u chorych z niedokrwinnym podłożem niewydolności serca ( $p=0,004$ ). Nadciśnienie tętnicze występowało u 36% chorych, głównie z chorobą niedokrwinną serca (52%). Badani mieli bardzo dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze, zarówno w grupie z kardiomiopatią rozstrzeniową jak i kardiomiopatią o podłożu niedokrwinnym. W grupie zdrowych obserwowano wyższe skurczowe ciśnienie tętnicze w spoczynku ( $p=0,047$ ), choć pozostawało ono w granicach normy wiekowej (Tabela 1).

Stopień zaawansowania niewydolności serca badanych określono jako umiarkowany. Przeważająca część chorych (73%) była w klasie czynnościowej III według NYHA, pozostała część – w klasie NYHA II. Cukrzyca występowała u 18% chorych, bez istotnych różnic między grupami ICM i DCM. Większość pacjentów z niedokrwinnym uszkodzeniem serca przeżyła zawał mięśnia sercowego, natomiast wcześniejsze interwencje wieńcowe (angioplastyka wieńcowa i/lub pomostowanie aortalno-wieńcowe) udokumentowano u 61% pacjentów z niedokrwinnym podłożem niewydolności. Odsetek palaczy w obu badanych podgrupach był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie. Nikt ze zdrowych uczestników badania nie był palaczem tytoniu (Tabela 1).

Udokumentowane komorowe zaburzenia rytmu serca występowały w wywiadzie łącznie u 13 chorych (18%) z niewydolnością serca, w tym dodatkowe skurcze komorowe u 12 osób, utrwalony częstoskurcz komorowy (VT) u 2 osób, i nieutrwalony VT u 1 osoby. Napadowe migotanie przedsionków w wywiadzie podawało 9 chorych (12%). Sześć osób

(8%) miało w chwili badania wszczepiony kardiowerter-defibrylator. W chwili badania wszyscy uczestnicy mieli rytm zatokowy.

Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie większości parametrów demograficznych i klinicznych w podgrupach ICM i DCM, z wyjątkiem pomiarów BMI, obwodu pasa i skurczowego ciśnienia tętniczego, które były większe w grupie z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca (Tabela 2).

**TABELA 1 DANE DEMOGRAFICZNE I KLINICZNE BADANYCH GRUP**

<b>Parametr</b>	<b>CHF</b>	<b>NOR</b>	<b>p</b>
<b>Wiek (lata)</b>	49,17±10,57	49,11±10,33	n.s.
<b>Mężczyźni, liczba (%)</b>	61 (84%)	16 (70%)	n.s.
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,43±4,49	24,72±2,56	0,004
<b>Obwód pasa (cm)</b>	98,25±12,91	87,95±6,96	< 0,001
<b>Stopień wydolności wg NYHA:</b>	2,7±0,6	n.d.	n.d.
<b>II</b>	20 (27%)	n.d.	n.d.
<b>III</b>	53 (73%)	n.d.	n.d.
<b>Ciśnienie tętnicze (mm Hg):</b>			
<b>SBP</b>	114,52±18,54	121,09±10,44	0,047
<b>DBP</b>	77,74±11,49	80,65±5,07	n.s.
<b>Cukrzyca lub nietolerancja glukozy</b>	13 (18%)	0 (0%)	n.d.
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	26 (36%)	0 (0%)	n.d.
<b>Udar lub przejściowe niedokrwienie mózgu</b>	3 (4%)	0 (0%)	n.d.
<b>Przebyty zawał serca</b>	18 (25%)	0 (0%)	n.d.
<b>PCI w przeszłości</b>	7 (9%)	0 (0%)	n.d.
<b>CABG w przeszłości</b>	4 (5,5%)	0 (0%)	n.d.
<b>Palenie tytoniu</b>	30 (41%)	0 (0%)	n.d.

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe lub wartości bezwzględne i odsetki parametrów.

Skróty: n = liczba osób w danej grupie; n.s. – nieznamienne statystycznie, n.d. – nie dotyczy.

**TABELA 2 DANE DEMOGRAFICZNE I KLINICZNE CHARAKTERYZUJĄCE PODGRUPY WEDŁUG ETIOLOGII NIEWYDOLNOŚCI SERCA**

<b>Parametr</b>	<b>DCM</b>	<b>ICM</b>	<b>p</b>
<b>Wiek (lata)</b>	49,16±10,69	48,87±10,61	n.s.
<b>Mężczyźni, liczba (%)</b>	38 (76%)	23 (100%)	n.s.
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,87±4,26	27,21±4,39	0,004
<b>Obwód pasa (cm)</b>	96,13±12,53	97,08±12,69	<0,001
<b>Stopień wydolności wg NYHA:</b>	2,7±0,4	2,8±0,4	n.s.
<b>II</b>	15 (30%)	5 (22%)	n.s.
<b>III</b>	35 (70%)	18 (78%)	n.s.
<b>Ciśnienie tętnicze (mm Hg):</b>			
<b>SBP</b>	114,50±18,33	114,56±19,42	n.s.
<b>DBP</b>	77,40±12,48	78,48±11,72	n.s.
<b>Cukrzyca lub nietolerancja glukozy</b>	8 (16%)	5 (22%)	n.s.
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	14 (28%)	12 (52%)	0,045
<b>Udar lub przejściowe niedokrwienie mózgu</b>	1 (2%)	2 (9%)	n.s.
<b>Przeżyty zawał serca</b>	0 (0%)	18 (78%)	n.d.
<b>PCI w przeszłości</b>	0 (0%)	7 (30%)	n.d.
<b>CABG w przeszłości</b>	0 (0%)	4 (17%)	n.d.
<b>Palenie tytoniu</b>	20 (40%)	10 (43%)	n.s.

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe lub wartości bezwzględne i odsetki parametrów.

Skróty: n = liczba osób w danej grupie; n.s. – nieznamienne statystycznie, n.d. – nie dotyczy.

Zgodnie z protokołem badania, leczenie farmakologiczne pacjentów zakwalifikowanych do badania było zoptymalizowane zgodnie z aktualnymi zaleceniami postępowania w niewydolności serca (99). Przeważająca część chorych przyjmowała inhibitory konwertazy angiotensyny (85%) i β-adrenolityki (95%) w maksymalnych tolerowanych dawkach. Głównym β-adrenolitykiem był karwedilol (74%) w średniej dawce dobowej 21,86±14,60 mg (zakres 6,25-50,0 mg). Pozostała część chorych przyjmowała bursztynian metoprololu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (12%, 69,44±37,03, 25-100 mg) i bisoprolol (8%, 4,16±3,13, 1,25-10 mg). Leczenie moczopędne

było częściej stosowane w grupie z kardiomiopatią rozstrzeniową. Podobna liczba pacjentów w obu podgrupach przyjmowała amiodaron, w większości z powodu napadowego migotania przedsionków. Leczenie kwasem acetylosalicylowym i statynami najczęściej stosowano w chorobie niedokrwiennej serca (Tabela 3).

**TABELA 3 LEKI STOSOWANE W GRUPIE CHORYCH Z NIWYDOLNOŚCIĄ SERCA Z PODZIAŁEM NA PODGRUPY WEDŁUG ETIOLOGII NIWYDOLNOŚCI SERCA**

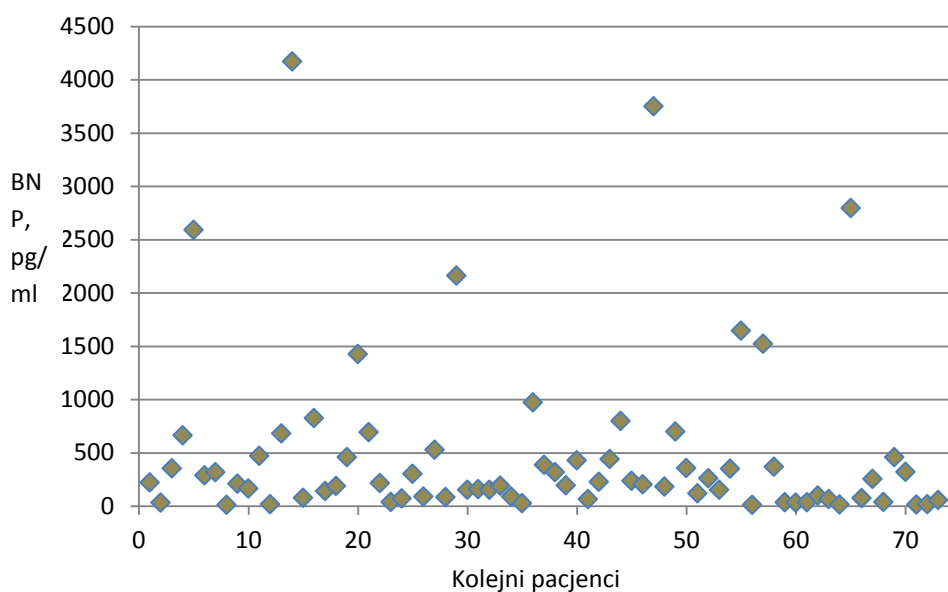
<b>Lek</b>	<b>CHF</b> (n=73)	<b>DCM</b> (n=50)	<b>ICM</b> (n=23)	<b>p</b> (DCM vs. ICM)
<b>Furosemid</b>	64 (88%)	46 (92%)	17 (74%)	n.s.
<b>Spirolakton</b>	47 (64%)	35 (70%)	12 (52%)	n.s.
<b>ACE-I</b>	62 (85%)	44 (89%)	18 (78%)	n.s.
<b>β-adrenolityk</b>	69 (95%)	49 (98%)	20 (87%)	n.s.
Karwedilol	54 (74%)	40 (80%)	14 (61%)	n.s. <sup>#</sup>
Metoprolol	9 (12%)	4 (8%)	5 (22%)	n.s. <sup>#</sup>
Bisoprolol	6 (8%)	5 (10%)	1 (4%)	n.s. <sup>#</sup>
<b>Amiodaron</b>	15 (21%)	10 (20%)	5 (22%)	n.s.
<b>Statyna</b>	49 (67%)	29 (58%)	20 (87%)	0,017
<b>ASA</b>	36 (49%)	17 (34%)	19 (82%)	< 0,001
<b>Digoksyna</b>	13 (18%)	7 (14%)	6 (26%)	n.s.

Wartości przedstawione w tabeli odpowiadają wartościom bezwzględnym i odsetkowi poszczególnych parametrów. Skróty: n.s. – nieznamienne statystycznie, ASA – kwas acetylosalicylowy, <sup>#</sup> - analiza z wyłączeniem osób nieprzyjmujących LBA.

### **Badania laboratoryjne**

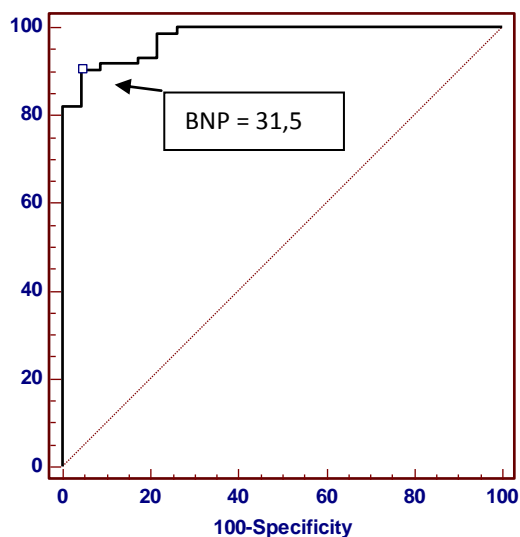
W grupie pacjentów z niewydolnością serca obserwowano istotnie wyższe średnie stężenie BNP ( $p < 0,001$ ), przy czym przeważająca część pacjentów (52 [71%]) miała stężenie BNP poniżej 400 pg/ml. Wartości poniżej 100 pg/ml stwierdzono u 23 chorych (32%). Rozkład stężeń BNP w badanej grupie przedstawiono na Rycinie 4.

**RYCINA 4 ROZKŁAD STĘŻEŃ BNP W BADANEJ GRUPIE Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA**



Na podstawie analizy krzywych ROC punktem odcięcia stężenia BNP dla rozpoznania niewydolności serca w badanej populacji była wartość  $> 31,48$  pg/ml przy wysokiej czułości i swoistości (Rycina 5).

**RYCINA 5 KRZYWA ROC DLA STĘŻENIA BNP W BADANEJ POPULACJI**



AUC: 0,977; 95% CI: 0,924-0,996;  $p < 0,001$

Wartość progowa:  $> 31,5$  pg/ml

Czułość: 90% Swoistość: 96%

W zakresie profilu lipidowego zdrowi uczestnicy mieli istotnie wyższe stężenia frakcji HDL cholesterolu ( $p=0,010$ ) i niższe stężenia triglicerydów ( $p=0,002$ ). Stężenia cholesterolu całkowitego w badanych grupach oscylowały w pobliżu górnej granicy normy laboratoryjnej (cholesterol całkowity – 5,20 mmol/l, frakcja LDL – 2,8 mmol/l, frakcja HDL – 1,55 mmol/l) i nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Stężenie frakcji LDL było podwyższone w obu grupach, przez co nie stwierdzono pomiędzy nimi istotnej statystycznie różnicy. Analiza podgrup wykazała istotnie wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji HDL w grupie z kardiomiopatią rozstrzeniową, co może wynikać z mniej powszechnego stosowania statyn w tej subpopulacji. W całej grupie z niewydolnością serca obserwowano istotnie podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP i liczba leukocytów), wyższe stężenie glukozy na czczo ( $p=0,002$ ) i niższą filtrację kłębuszkową ( $p < 0,001$ ). Wyniki laboratoryjne badanych grup podano w Tabeli 4.

**TABELA 4 PORÓWNANIE PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH W BADANYCH GRUPACH**

<b>Parametr</b>	<b>NOR</b>	<b>CHF</b>	<b>p</b>
<b>BNP</b> (pg/ml)	9,15±12,45	496,47±808,31	< 0,001
<b>WBC</b> (k/μl)	5,42±1,04	7,44±1,91	< 0,001
<b>RBC</b> (M/μl)	5,03±1,11	4,71±0,52	n.s.
<b>HGB</b> (mmol/l)	9,21±1,54	8,93±0,91	n.s.
<b>HCT</b> (%)	43,26±3,53	43,79±4,59	n.s.
<b>RDW</b> (%)	13,46±1,47	13,70±1,52	n.s.
<b>PLT</b> (k/μl)	258,48±51,08	230,41±55,10	0,019
<b>OB</b> (mm/h)	4,52±3,59	9,14±8,95	0,018
<b>Cholesterol całkowity</b> (mmol/l)	5,09±0,92	5,22±1,32	n.s.
<b>Cholesterol HDL</b> (mmol/l)	1,49±0,37	1,24±0,38	0,009
<b>Cholesterol LDL</b> (mmol/l)	3,18±0,89	3,17±0,97	n.s.
<b>Triglicerydy</b> (mmol/l)	1,04±0,63	1,83±1,61	0,002
<b>Glukoza</b> (mmol/l)	5,36±0,58	6,32±1,80	0,002
<b>Kreatynina</b> (μmol/l)	78,72±11,75	104,28±26,54	< 0,001
<b>Kwas moczowy</b> (μmol/l)	5,48±1,36	7,31±2,10	< 0,001
<b>eGFR</b> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	114,95±22,92	90,27±26,87	< 0,001
<b>CRP</b> (g/l)	1,31±1,21	5,14±10,52	0,004

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe. Skrót: n.s. – nieznamienne statystycznie.



Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie badanych parametrów laboratoryjnych w podgrupach chorych z DCM i z ICM, z wyjątkiem wspomnianych powyżej odmienności profilu lipidowego (Tabela 5).

**TABELA 5 PORÓWNANIE PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH W GRUPIE Z NIWYDOLNOŚCIĄ SERCA W ZALEŻNOŚCI OD ETIOLOGII NIWYDOLNOŚCI SERCA**

<b>Parametr</b>	<b>DCM</b>	<b>ICM</b>	<b>P</b> (DCM vs. ICM)
<b>BNP</b> (pg/ml)	522,23±811,0	440,47±817,66	n.s.
<b>WBC</b> (k/ $\mu$ l)	7,38±1,93	7,58±1,91	n.s.
<b>RBC</b> (M/ $\mu$ l)	4,71±0,55	4,69±0,45	n.s.
<b>HGB</b> (mmol/l)	9,05±0,92	8,65±0,85	n.s.
<b>HCT</b> (%)	43,89±4,86	43,57±4,03	n.s.
<b>RDW</b> (%)	13,67±1,66	13,77±1,16	n.s.
<b>PLT</b> (k/ $\mu$ l)	237,48±50,29	215,04±62,78	n.s.
<b>OB</b> (mm/h)	9,17±9,60	9,09±7,53	n.s.
<b>Cholesterol całkowity</b> (mmol/l)	5,55±1,25	4,49±1,21	0,003
<b>Cholesterol HDL</b> (mmol/l)	1,32±0,37	1,07±0,36	0,010
<b>Cholesterol LDL</b> (mmol/l)	3,35±0,95	2,78±0,92	n.s.
<b>Triglicerydy</b> (mmol/l)	2,03±1,85	1,39±0,76	n.s.
<b>Głukoza</b> (mmol/l)	6,45±2,09	6,02±0,88	n.s.
<b>Kreatynina</b> ( $\mu$ mol/l)	101,82±27,76	109,62±23,33	n.s.
<b>Kwas moczowy</b> ( $\mu$ mol/l)	7,39±2,12	7,12±2,08	n.s.
<b>eGFR</b> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	91,69±27,64	87,17±25,45	n.s.
<b>CRP</b> (g/l)	5,57±12,47	4,20±3,78	n.s.

W tabeli podano średnie  $\pm$  odchylenie standardowe. Skrót: n.s. – nieznamienne statystycznie.

## **Wyniki badania echokardiograficznego**

Wyniki badania echokardiograficznego w badanych grupach zdrowych i chorych z niewydolnością serca przedstawiono w Tabeli 6.

**TABELA 6 PORÓWNANIE PARAMETRÓW ECHOKARDIOGRAFICZNYCH W BADANYCH GRUPACH**

<b>Parametr</b>	<b>NOR</b>	<b>CHF</b>	<b>p</b>
<b>LVEDD (mm)</b>	44,26±3,18	68,15±8,06	< 0,001
<b>LA (mm)</b>	30,13±4,37	45,11±7,39	< 0,001
<b>RVEDD (mm)</b>	26,52±4,35	32,45±6,63	< 0,001
<b>IVS (mm)</b>	9,17±0,78	9,48±1,76	n.s.
<b>LVPW (mm)</b>	9,20±0,72	9,75±1,60	0,043
<b>Aorta (mm)</b>	26,61±2,64	28,85±4,57	0,023
<b>LVEF (%)</b>	64,52±4,34	26,75±6,53	< 0,001
<b>LVM (g)</b>	134,16±24,57	295,45±75,97	< 0,001
<b>LVMI (gm/m<sup>2</sup>)</b>	68,13±12,10	149,12±37,11	< 0,001
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	1,98±0,18	1,99±0,22	n.s.

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe. Skrót: n.s. – nieznamienne statystycznie.

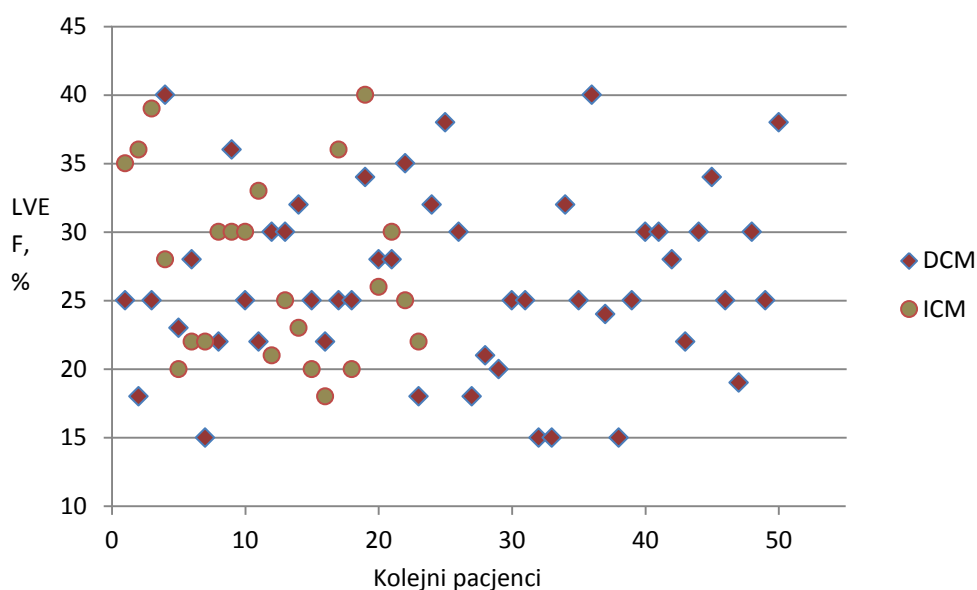
Ponadto, badanie echokardiograficzne nie wykazało istotnych różnic pomiędzy podgrupami ICM i DCM (Tabela 7). Zwraca uwagę dość niska średnia frakcja wyrzutowa, podobna w obu podgrupach (27% vs. 26%, p=n.s.) (Rycina 6).

**TABELA 7 PORÓWNANIE PARAMETRÓW ECHOKARDIOGRAFICZNYCH W PODGRUPACH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA**

<b>Parametr</b>	<b>ICM</b>	<b>DCM</b>	<b>p</b>
<b>LVEDD (mm)</b>	68,43±6,58	68,02±8,72	n.s.
<b>LA (mm)</b>	46,04±7,19	44,68±7,51	n.s.
<b>RVEDD (mm)</b>	33,61±7,04	31,92±6,44	n.s.
<b>IVS (mm)</b>	9,52±2,12	9,46±1,61	n.s.
<b>LVPW (mm)</b>	9,45±1,68	9,89±1,57	n.s.
<b>Aorta (mm)</b>	29,04±4,83	28,76±4,50	n.s.
<b>LVEF (%)</b>	27,43±6,65	26,44±6,53	n.s.
<b>LVM (g)</b>	291,77±71,59	297,14±78,56	n.s.
<b>LVMI (gm/m<sup>2</sup>)</b>	143,45±32,87	151,73±38,94	n.s.
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	2,04±0,21	1,96±0,22	n.s.

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe. Skrót: n.s. – nieznamienne statystycznie.

**RYCINA 6 FRAKCJA WYRZUTOWA PACJENTÓW Z NIETYDOLNOŚCIĄ SERCA**



### **Wyniki elektrokardiograficznego testu wysiłkowego**

Zgodnie z oczekiwaniem, obserwowano istotne różnice w wynikach testu wysiłkowego pomiędzy pacjentami z niewydolnością serca i zdrowymi ochotnikami. W grupie z niewydolnością serca stwierdzono m.in. istotnie krótszy czas trwania wysiłku, istotnie niższe wartości METS, maksymalnej częstotliwości rytmu serca i skurczowego ciśnienia tętniczego na szczycie wysiłku ( $p < 0,001$ ). W grupie z niewydolnością serca częstotliwość rytmu serca w 1. minucie wysiłku była istotnie niższa niż w grupie osób zdrowych ( $p = 0,030$ ); podobnie znamienne niższa była rezerwa rytmu serca ( $p < 0,001$ ). Ponadto, istotnie niższe były wartości parametrów powrotu częstotliwości rytmu zatokowego w kolejnych minutach odpoczynku ( $p < 0,01$ ) (Tabela 8).

**TABELA 8 PORÓWNANIE PARAMETRÓW TESTU WYSIŁKOWEGO W BADANYCH GRUPACH**

<b>Parametr</b>	<b>NOR</b>	<b>CHF</b>	<b>p</b>
<b>Czas trwania fazy wysiłku (min:s)</b>	12:16±2:58	8:08±3:12	< 0,001
<b>MET</b>	14,25±3,1-	6,64±2,96	< 0,001
<b>HR<sub>0</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	89,57±16,44	84,68±15,50	n.s.
<b>HR<sub>max</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	181,13±17,95	134,27±21,66	< 0,001
<b>HR<sub>1min</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	107,13±12,46	98,73±16,25	0,031
<b>ΔHR<sub>1min</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	17,56±16,04	14,05±9,75	n.s.
<b>ΔHR<sub>max</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	91,56±24,88	49,58±20,15	< 0,001
<b>SBP<sub>0</sub> (mm Hg)</b>	121,09±10,43	114,52±18,54	0,048
<b>DBP<sub>0</sub> (mm Hg)</b>	80,65±5,06	77,73±11,48	n.s.
<b>SBP<sub>max</sub> (mm Hg)</b>	166,52±13,18	134,45±28,55	< 0,001
<b>DBP<sub>max</sub> (mm Hg)</b>	80,65±3,78	80,27±12,61	n.s.
<b>HRR<sub>1</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	30,73±17,47	22,87±14,63	0,009
<b>HRR<sub>2</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	58,74±20,10	42,11±21,21	< 0,001
<b>HRR<sub>3</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	70,04±19,82	47,93±20,39	< 0,001
<b>HRR<sub>4</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	76,00±19,35	51,34±22,73	< 0,001
<b>%PMHR (%)</b>	102,41±8,61	78,73±12,75	< 0,001
<b>%PMHR &lt;80% (%)</b>	0	32 (44%)	n.d.
<b>%PHRRes (%)</b>	107,59±25,66	58,34±23,72	< 0,001
<b>%PHRRes &lt;80% (%)</b>	1 (4%)	63 (86%)	n.d.
<b>ΔSBP (mm Hg)</b>	45,43±14,13	21,97±25,14	< 0,001
<b>Czas trwania QRS (ms)</b>	95,8±6,9	132,9±28,2	< 0,001

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe lub wartość bezwzględna i odsetek.

Skróty: n.s. – nieznamienne statystycznie, n.d. – nie dotyczy.

Jedyną istotną statystycznie różnicą pomiędzy podgrupami ICM i DCM w zakresie parametrów ocenianych podczas testu wysiłkowego była zdecydowanie wyższa spoczynkowa częstotliwość rytmu serca w podgrupie DCM ( $p=0,036$ ), pomimo przyjmowania maksymalnych tolerowanych dawek leków  $\beta$ -adrenolitycznych przez prawie wszystkich chorych (98%), w tym przez większość chorych w grupie DCM (Tabela 9).

**TABELA 9 PORÓWNANIE PARAMETRÓW TESTU WYSIŁKOWEGO W PODGRUPACH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA**

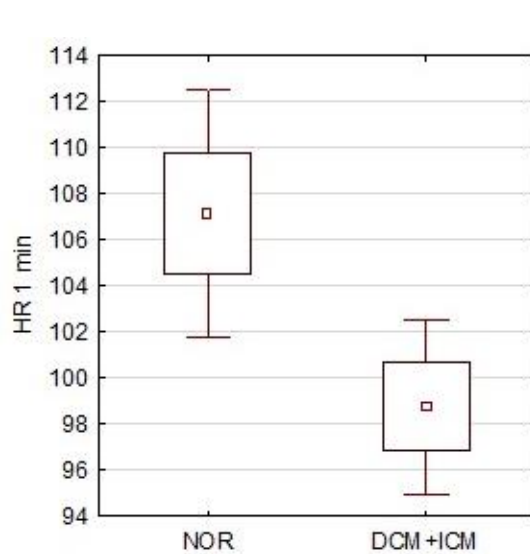
Parametr	ICM	DCM	p
Czas trwania fazy wysiłku (min:s)	6:54±3:19	8:42±3:00	n.s.
MET	5,61±2,87	7,12±2,91	n.s.
HR <sub>0</sub> (min <sup>-1</sup> )	78,35±13,06	87,60±15,78	0,012
HR <sub>max</sub> (min <sup>-1</sup> )	127,22±22,72	137,52±20,58	n.s.
HR <sub>1min</sub> (min <sup>-1</sup> )	93,22±14,48	101,28±16,53	0,045
ΔHR <sub>1min</sub> (min <sup>-1</sup> )	14,87±10,09	13,68±9,67	n.s.
ΔHR <sub>max</sub> (min <sup>-1</sup> )	48,87±18,43	49,92±21,06	n.s.
SBP <sub>0</sub> (mm Hg)	114,57±19,42	114,50±18,33	n.s.
DBP <sub>0</sub> (mm Hg)	78,48±11,72	77,40±11,48	n.s.
SBP <sub>max</sub> (mm Hg)	130,43±28,76	136,30±28,55	n.s.
DBP <sub>max</sub> (mm Hg)	79,78±11,92	80,50±13,02	n.s.
HRR <sub>1</sub> (min <sup>-1</sup> )	19,56±13,26	21,10±12,11	n.s.
HRR <sub>2</sub> (min <sup>-1</sup> )	34,69±18,11	39,18±18,59	n.s.
HRR <sub>3</sub> (min <sup>-1</sup> )	42,17±15,64	43,00±16,96	n.s.
HRR <sub>4</sub> (min <sup>-1</sup> )	44,56±16,95	45,64±19,15	n.s.
%PMHR (%)	76,81±14,25	79,61±12,06	n.s.
%PMHR <80% (%)	7 (30%)	25 (50%)	n.s.
%PHRRes (%)	56,96±23,38	58,97±24,07	n.s.
%PHRRes <80% (%)	20 (87%)	43 (86%)	n.s.
ΔSBP (mm Hg)	15,87±16,14	24,78±28,04	n.s.
Czas trwania QRS (ms)	136,9±24,7	131,1±29,8	n.s.

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe lub wartość bezwzględną i odsetek. Skróty: n.s. – nieznamienne statystycznie.

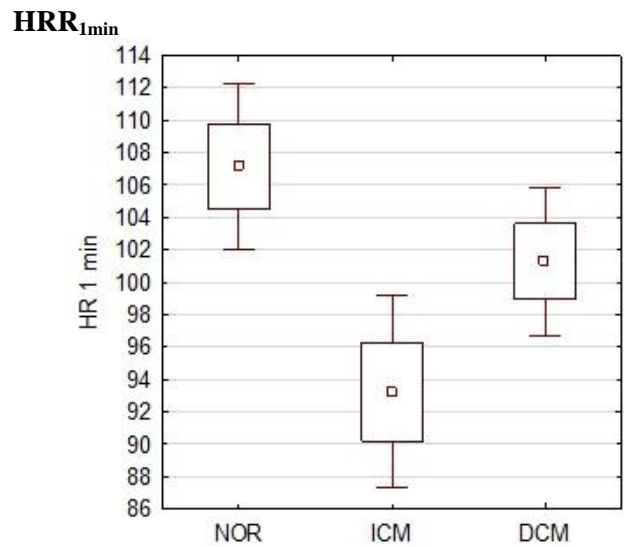
W zakresie parametrów reaktywności autonomicznego układu nerwowego, tj. HRR<sub>1</sub>-HRR<sub>4</sub> i ΔHR<sub>max</sub>, odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą z niewydolnością serca i grupą kontrolną oraz brak istotnych różnic pomiędzy podgrupami DCM i ICM (Rycina 7, Tabele 8 i 9). Pomimo, że osoby z grupy kontrolnej uzyskały większy w porównaniu z chorymi przyrost częstotliwości rytmu serca podczas pierwszej minuty wysiłku (ΔHR<sub>1min</sub>), różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Nie odnotowano również istotnej różnicy w zakresie tego parametru pomiędzy grupami z DCM i ICM (Tabele 8 i 9). W zależności od zastosowanej metody klasyfikacyjnej,

niewydolność chronotropową stwierdzono u 44% (%PMHR) i 86% (%PHRRes) chorych z niewydolnością serca (Tabela 8).

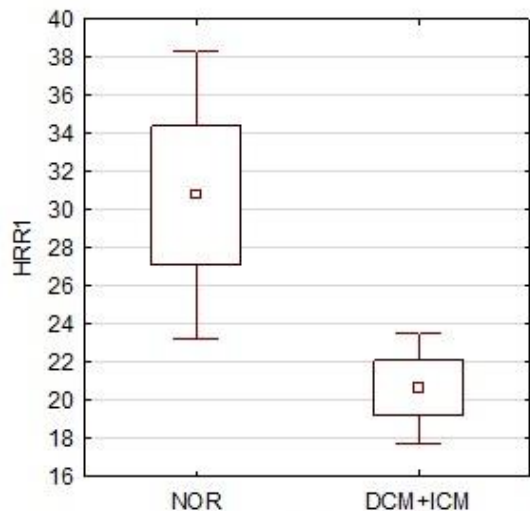
**RYCINA 7 PORÓWNANIE PARAMETRÓW ODCZYNOWOŚCI AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO UZYSKANYCH PODCZAS TESTU WYSIŁKOWEGO ( $HRR_{1MIN}$ ,  $HRR_1-HRR_4$ ,  $\Delta HR_{1MIN}$ ) W BADANYCH GRUPACH**



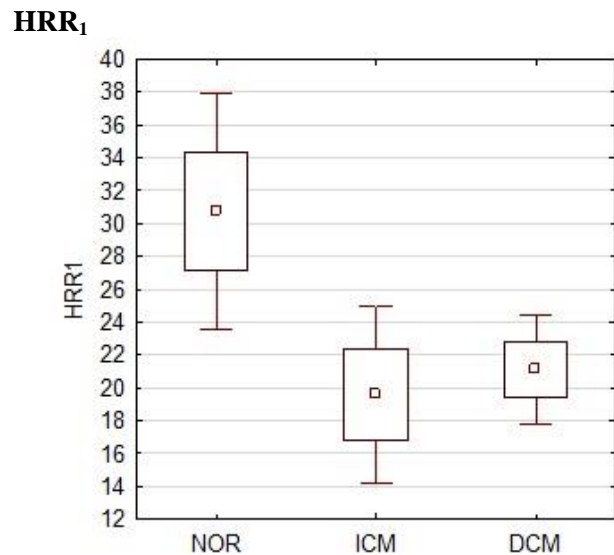
Test U Manna-Whitney'a  
NOR vs. CHF,  $p=0,030$



Test Kruskala-Wallis  $p=0,013$   
NOR vs. ICM,  $p=0,010$   
NOR vs. DCM,  $p= n.s.$   
ICM vs. DCM,  $p= n.s.$

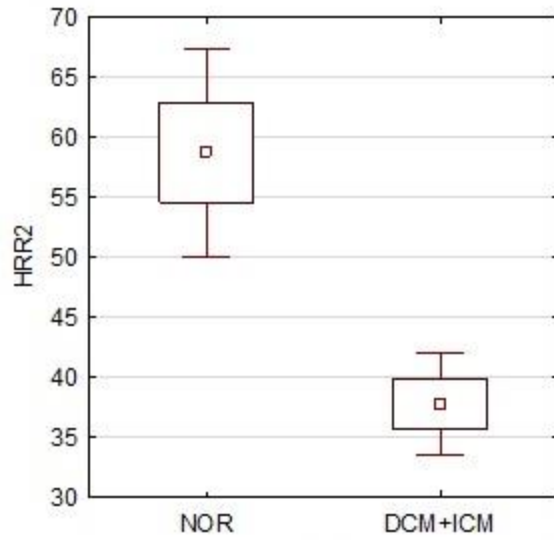


Test U Manna-Whitney'a  
NOR vs. CHF,  $p=0,009$

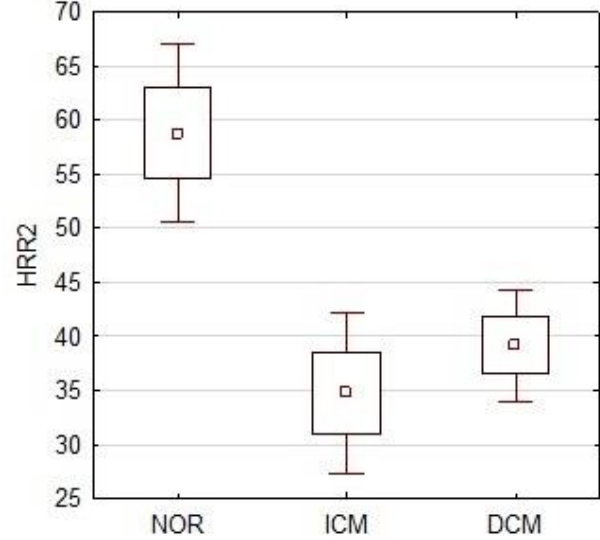


Test Kruskala-Wallis  $p=0,031$   
NOR vs. ICM,  $n.s.$   
NOR vs. DCM,  $p= 0,053$   
ICM vs. DCM,  $p= n.s.$

### HRR<sub>2</sub>

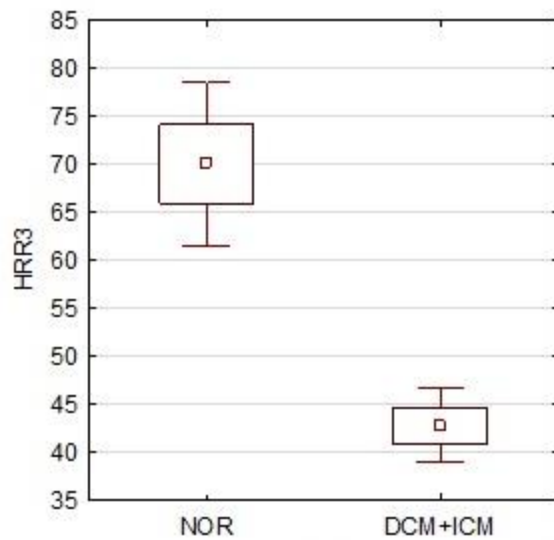


Test U Manna-Whitney'a  
NOR vs. CHF,  $p < 0,001$

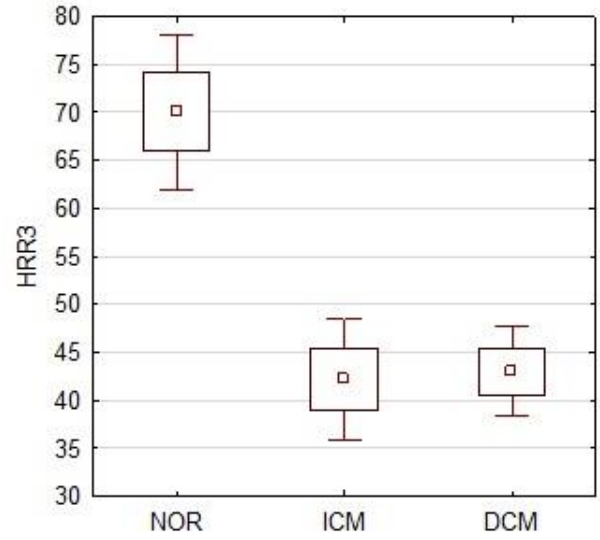


Test Kruskala-Wallis  $p < 0,001$   
NOR vs. ICM,  $p < 0,001$   
NOR vs. DCM,  $p < 0,001$   
ICM vs. DCM,  $p = \text{n.s.}$

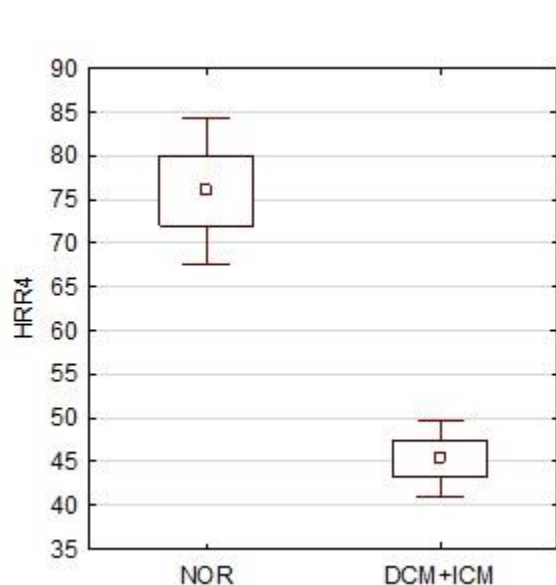
### HRR<sub>3</sub>



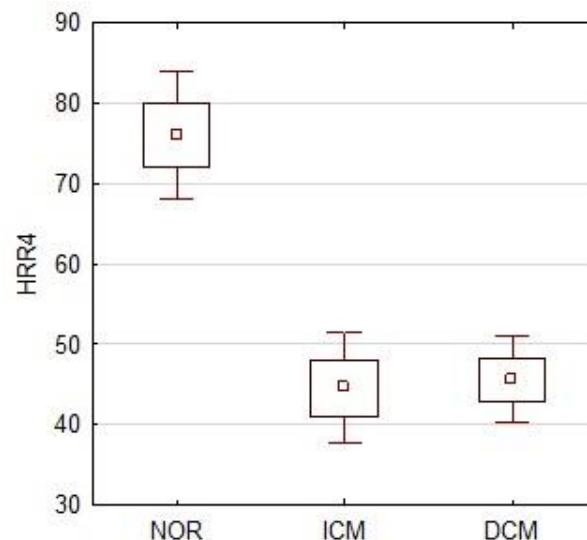
Test U Manna-Whitney'a  
NOR vs. CHF,  $p < 0,001$



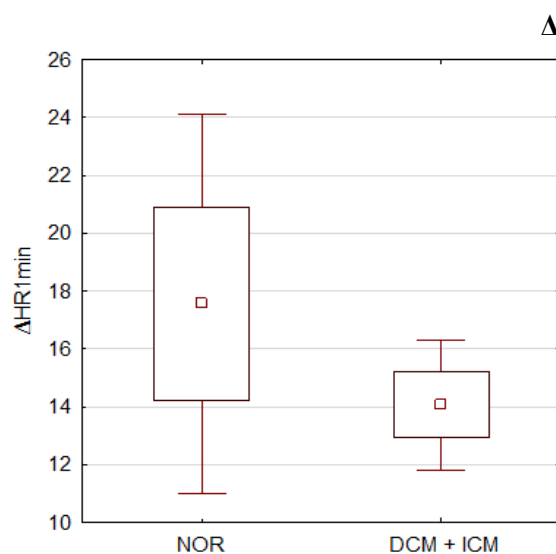
Test Kruskala-Wallis  $p < 0,001$   
NOR vs. ICM,  $p < 0,001$   
NOR vs. DCM,  $p < 0,001$   
ICM vs. DCM,  $p = \text{n.s.}$



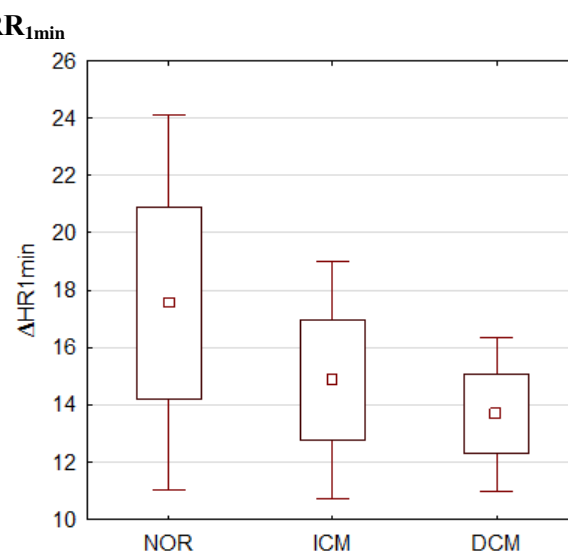
Test U Manna-Whitney'a  
NOR vs. CHF,  $p < 0,001$



Test Kruskala-Wallis  $p < 0,001$   
NOR vs. ICM,  $p < 0,001$   
NOR vs. DCM,  $p < 0,001$   
ICM vs. DCM,  $p = n.s.$



Test U Manna-Whitney'a  
NOR vs. CHF,  $p = n.s.$



Test Kruskala-Wallis  $p = n.s.$

Przedstawiono średnie  $\pm$  odchylenia standardowe.

Skróty: NOR – grupa kontrolna, DCM – kardiomiopatia rozstrzeniowa, ICM – kardiomiopatia niedokrwienna, n.s. – nieznamienne statystycznie.

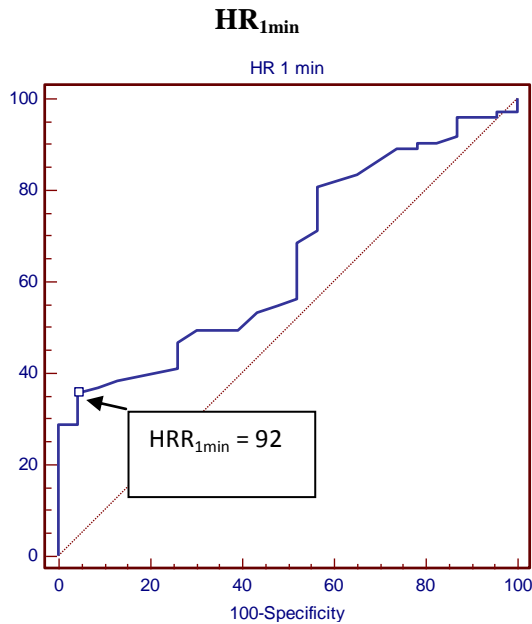
Szerokość zespołów QRS była istotnie większa w grupie z niewydolnością serca, a sama etiologia niewydolności serca nie miała na nią wpływu (Tabele 8 i 9).

Analiza krzywych ROC dla  $HR_{1min}$  oraz HRR w poszczególnych minutach od zakończenia testu wysiłkowego ( $HRR_1$ - $HRR_4$ ) wykazała następujące wartości odcięcia dla

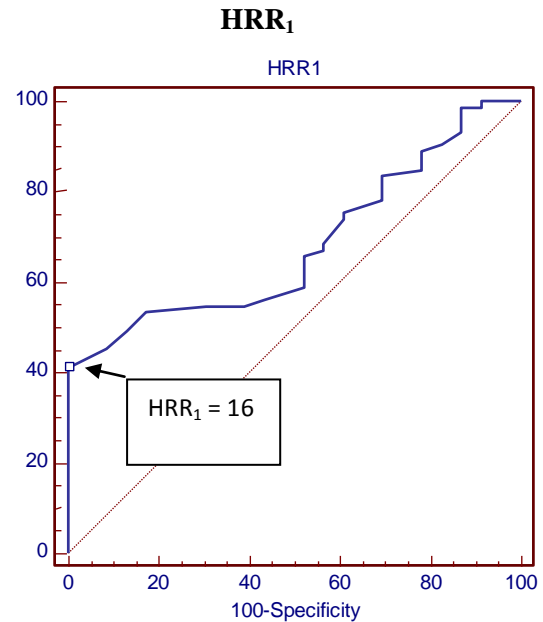


niewydolności serca:  $HR_{1min} \leq 92/min$ ,  $HRR_1 \leq 16/min$ ,  $HRR_2 \leq 43/min$ ,  $HRR_3 \leq 58/min$  i  $HRR_4 \leq 57/min$  przy czułości i swoistości rosnącej wraz z czasem trwania fazy odpoczynku. Dla analiza krzywej ROC dla  $\Delta HR_{1min}$  nie miała znaczenia statystycznego (Rycina 8).

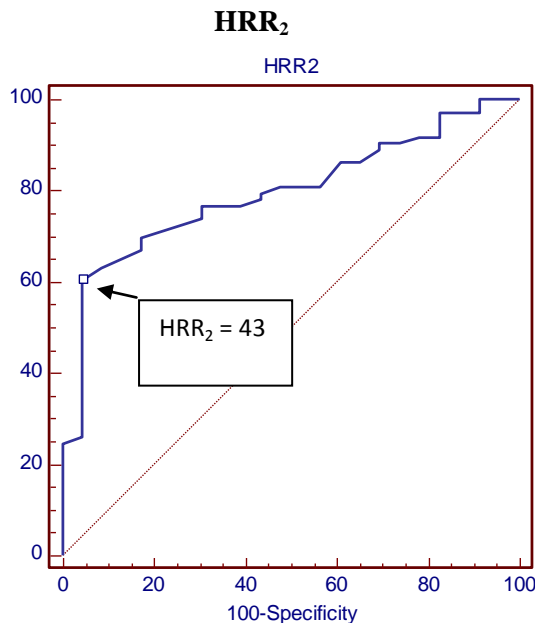
**RYCINA 8 KRZYWE ROC DLA HR1MIN I HRR1-HRR4 W BADANEJ POPULACJI**



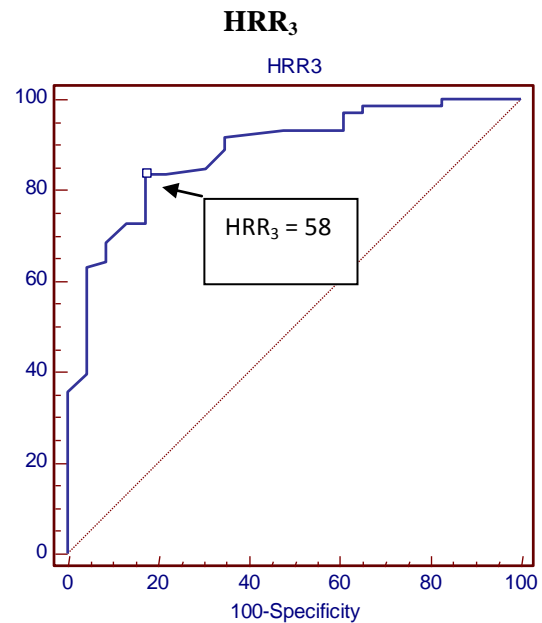
AUC: 0,65; 95% CI: 0,546-0,745; p=0,029  
Wartość progowa:  $\leq 92/min$   
Czułość: 35 Swoistość: 96



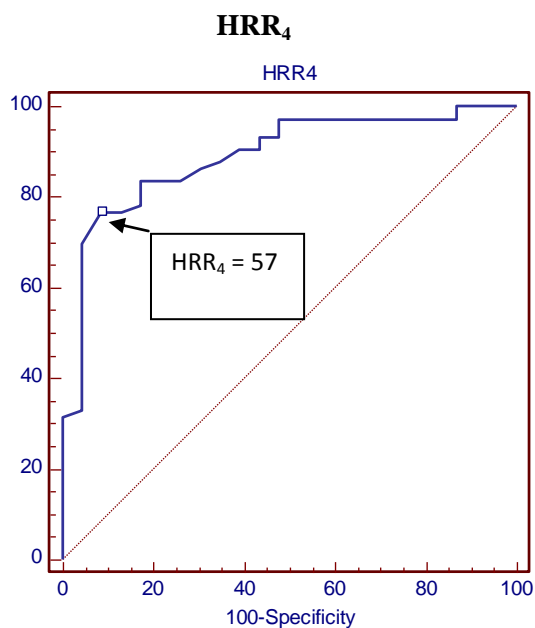
AUC: 0,68; 95% CI: 0,578-0,773; p=0,007  
Wartość progowa:  $\leq 16/min$   
Czułość: 41 Swoistość: 100



AUC: 0,79; 95% CI: 0,702-0,871; p<0,001  
Wartość progowa:  $\leq 43/min$   
Czułość: 60 Swoistość: 96



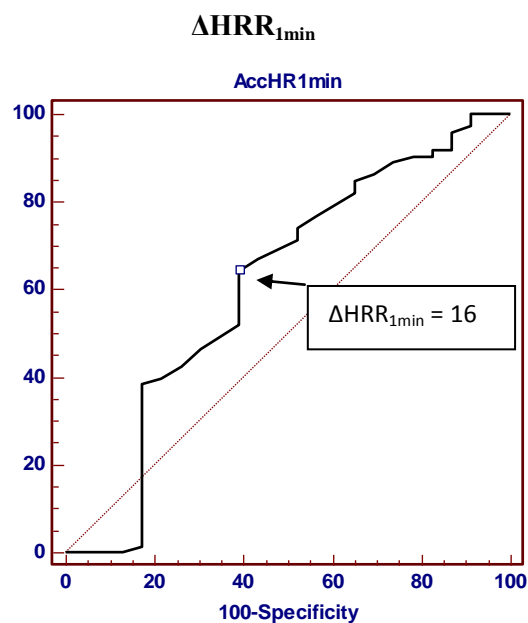
AUC: 0,88; 95% CI: 0,802-0,940; p<0,001  
Wartość progowa:  $\leq 58/min$   
Czułość: 84 Swoistość: 83



AUC: 0,89; 95% CI: 0,809-0,945;  $p < 0,001$

Wartość progowa:  $\leq 57$ /min

Czułość: 77 Swoistość: 91



AUC: 0,61; 95% CI: 0,506-0,708;  $p = n.s.$

Wartość progowa:  $\leq 16$ /min

Czułość: 64 Swoistość: 61

## Wyniki testu spiroergometrycznego

Badanie spiroergometryczne, zgodnie z oczekiwaniem, wykazało znamienne różnice pomiędzy badanymi parametrami w grupie z niewydolnością serca w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0,001$ , z wyjątkiem  $VE/VO_2$ slope, gdzie  $p = 0,009$ ) (Tabela 10). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami ICM i DCM w zakresie tych parametrów (Tabela 11).

**TABELA 10 PORÓWNANIE PARAMETRÓW TESTU SPIROERGOMETRYCZNEGO W BADANYCH GRUPACH**

Parametr	NOR	CHF	p
peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	38,626±5,370	17,272±5,519	< 0,001
%peakVO <sub>2</sub> (%)	106,52±22,77	53,05±17,00	< 0,001
VCO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	3,498±0,812	1,517±0,599	< 0,001
AT (ml/kg/min)	1,644±0,320	0,929±0,342	< 0,001
%AT (%)	55,65±13,57	36,81±13,15	< 0,001
O <sub>2</sub> pulse (ml)	17,030±3,655	10,986±3,799	< 0,001
%O <sub>2</sub> pulse (%)	100,00±13,75	72,67±22,90	< 0,001
VE <sub>max</sub> (l/min)	118,369±33,143	62,539±19,057	< 0,001
%VE <sub>max</sub> (%)	82,35±17,37	61,08±15,31	< 0,001
VE/VO <sub>2</sub> slope	22,152±4,420	28,697±10,313	0,009
VE/VCO <sub>2</sub> slope	26,674±2,968	34,929±7,886	< 0,001
OUES [l/min/log(l/min)]	3,102±0,637	1,757±0,523	< 0,001
RER	1,15±0,09	1,05±0,06	<0,001

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe.

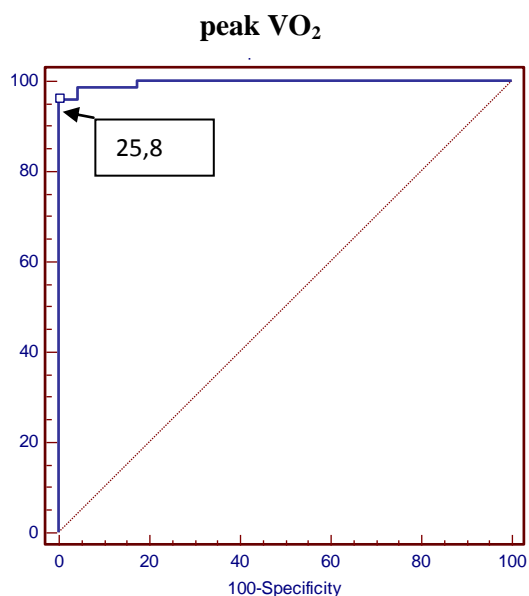
**TABELA 11 PORÓWNANIE PARAMETRÓW TESTU SPIROERGOMETRYCZNEGO W PODGRUPACH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA**

Parametr	ICM	DCM	p
peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	15,534±4,948	18,072±5,629	0,047
%peakVO <sub>2</sub> (%)	47,22±14,68	55,74±17,46	0,024
VCO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	1,426±0,512	1,564±0,634	n.s.
AT (ml/kg/min)	0,895±0,330	0,945±0,348	n.s.
%AT (%)	34,26±12,08	37,98±13,57	n.s.
O <sub>2</sub> pulse (ml)	10,647±3,647	11,142±3,893	n.s.
%O <sub>2</sub> pulse (%)	64,404±23,292	76,480±21,917	n.s.
VE <sub>max</sub> (l/min)	62,169±14,172	62,710±21,056	n.s.
%VE <sub>max</sub> (%)	61,56±12,48	60,86±16,55	n.s.
VE/VO <sub>2</sub> slope	33,217±11,971	26,618±8,828	n.s.
VE/VCO <sub>2</sub> slope	36,965±7,099	33,992±8,118	0,018
OUES [l/min/log(l/min)]	1,635±0,455	1,812±0,545	n.s.
RER	1,07±0,07	1,06±0,05	n.s.

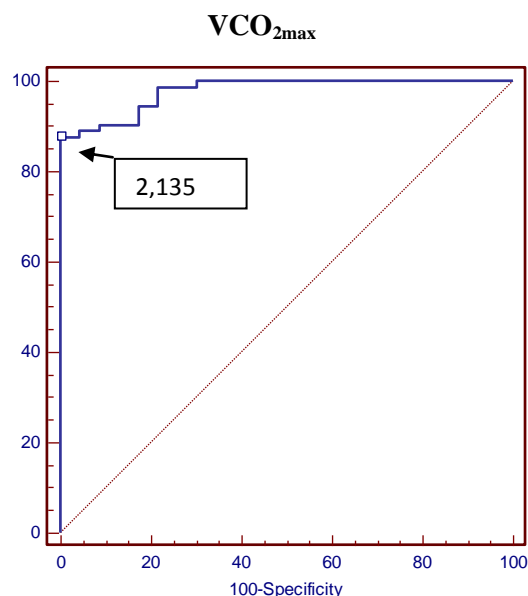
W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe. Skróty: n.s. – nieznamienne statystycznie.

Analiza krzywych ROC dla wybranych parametrów pozwoliła na wyznaczenie wartości diagnostycznych dla niewydolności serca w badanej populacji. Wyniki ujęto na Rycinie 8.

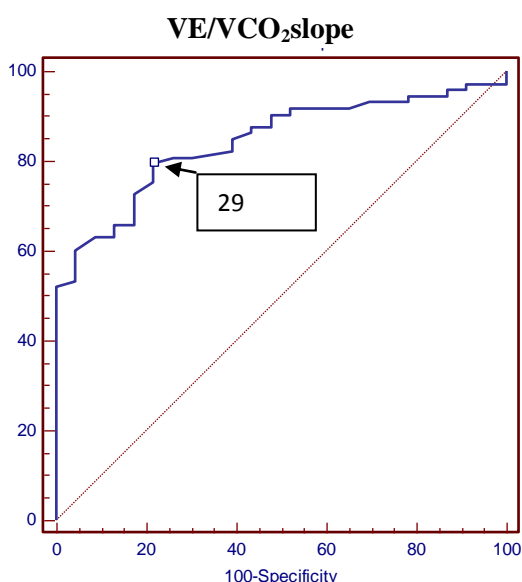
**RYCINA 9 KRZYWE ROC DLA WYBRANYCH PARAMETRÓW TESTU SPIROERGOMETRYCZNEGO**



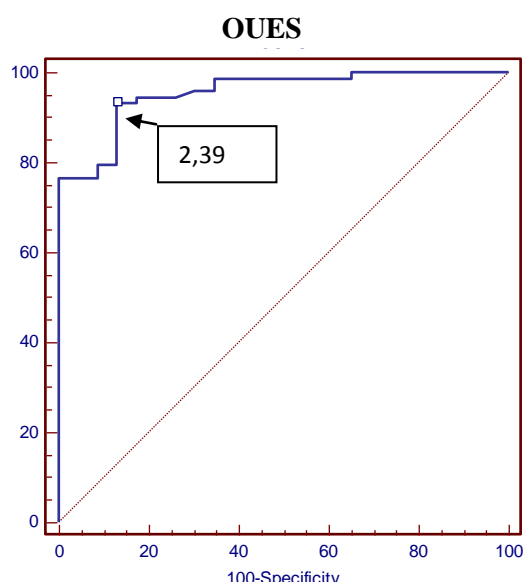
AUC: 0,99; 95% CI: 0,995-1,000;  $p < 0,001$   
 Wartość progowa:  $\leq 25,8$  ml/kg/min  
 Czulość: 96 Swoistość: 100



AUC: 0,978; 95% CI: 0,925-0,997;  $p = 0,007$   
 Wartość progowa:  $\leq 2,135$  ml/kg/min  
 Czulość: 88 Swoistość: 100



AUC: 0,843; 95% CI: 0,754-0,909;  $p < 0,001$   
 Wartość progowa:  $> 29$   
 Czulość: 79 Swoistość: 78



AUC: 0,995; 95% CI: 0,892-0,987;  $p < 0,001$   
 Wartość progowa:  $\leq 2,39$   
 Czulość: 93 Swoistość: 87

## Zmienność rytmu serca i odruch baroreceptorów tętniczych

W porównaniu z osobami zdrowymi, w badanej grupie z niewydolnością serca obserwowano istotne obniżenie wartości parametrów czasowej analizy zmienności rytmu serca w zakresie wariacji długoterminowej HRV (SD2) i stosunku wariacji krótkoterminowej HRV (SD1) do wariacji długoterminowej HRV (SD1/SD2). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitej zmienności rytmu serca (SDRR) i wariacji krótkoterminowej HRV (SD1). W częstotliwościowej analizie HRV stwierdzono znamienne obniżenie wartości widma w zakresie bardzo niskich i niskich częstotliwości (VLF i LFnu), zwiększenie mocy widma w zakresie wysokich częstotliwości (HFnu) oraz obniżenie stosunku niskich do wysokich częstotliwości HRV (LF/HF) (Tabela 12).

**TABELA 12 PORÓWNANIE WYBRANYCH PARAMETRÓW ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA W BADANYCH GRUPACH**

<b>Parametr</b>	<b>NOR</b>	<b>CHF</b>	<b>p</b>
<b>SDRR (ms)</b>	65,92±26,09	72,41±63,53	n.s.
<b>RMSSD (ms)</b>	52,65±30,03	85,67±86,61	n.s.
<b>SD1 (ms)</b>	37,25±21,24	60,60±61,26	n.s.
<b>SD2 (ms)</b>	84,78±32,13	80,85±67,85	0,046
<b>SD2/SD1</b>	2,61±0,79	1,75±0,90	< 0,001
<b>VLF (ms<sup>2</sup>)</b>	2678,162±1907,56	1676,65±3341,15	< 0,001
<b>LFnu</b>	27,82±11,34	24,44±30,75	0,024
<b>HFnu</b>	28,99±36,67	59,95±54,60	0,002
<b>LF/HF</b>	1,90±2,24	0,82±1,26	< 0,001
<b>TP (ms<sup>2</sup>)</b>	4866,84±3614,17	6021,950±11549,15	0,031

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe. n.s. – nieznamienne statystycznie.

Analiza parametrów HRV wykazała istotnie wyższą całkowitą zmienność rytmu serca w grupie ICM, ponadto większą wartość RMSSD, która odzwierciedla przywspółczulną aktywację serca. W porównaniu z osobami z ICM, wyższe wartości w tej grupie miały również SD1 i SD2. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie istotnych parametrów analizy spektralnej HRV (LFnu, HFnu, LF/HF) (Tabela 13).

**TABELA 13 PORÓWNANIE WYBRANYCH PARAMETRÓW ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA W PODGRUPACH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA**

Parametr	ICM	DCM	p
<b>SDRR</b> (ms)	87,43±67,70	65,50±60,98	0,035
<b>RMSSD</b> (ms)	111,27±96,19	73,90±80,13	0,039
<b>SD1</b> (ms)	78,70±68,03	52,27±56,68	0,039
<b>SD2</b> (ms)	93,68±69,79	74,95±66,82	0,035
<b>SD2/SD1</b>	1,53±0,79	1,85±0,94	n.s.
<b>VLF</b> (ms <sup>2</sup> )	1511,98±2217,23	1752,40±3765,29	n.s.
<b>LFnu</b>	23,78±13,07	24,75±36,22	n.s.
<b>HFnu</b>	77,48±70,06	51,89±44,35	n.s.
<b>LF/HF</b>	0,68±0,65	0,88±1,46	n.s.
<b>TP</b> (ms <sup>2</sup> )	5976,82±8379,40	5039,76±9551,65	0,044

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe. Skróty: n.s. – nieznamiennie statystycznie.

W grupie z niewydolnością serca rejestrowano istotnie obniżoną średnią wrażliwość odruchu z baroreceptorów tętnicznych (BRS) w porównaniu do osób zdrowych, natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w opóźnieniu odruchu z baroreceptorów ( $\tau$ ) (Tabela 14). Również pacjenci z kardiomiopatią rozstrzeniową nie różnili się istotnie w zakresie tych parametrów (BRS i  $\tau$ ) od osób z niedokrwinnym uszkodzeniem mięśnia sercowego (Tabela 15).

**TABELA 14 PORÓWNANIE WYBRANYCH PARAMETRÓW OCENY WRAŻLIWOŚCI BARORECEPTORÓW TĘTNICZYCH W GRUPIE Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA I U OSÓB ZDROWYCH**

Parametr	NOR	CHF	p
<b>BRS</b> (ms/mm Hg)	11,70±6,42	7,19±5,21	<0,001
<b><math>\tau</math></b> (s)	1,45±0,69	1,53±0,59	n.s.

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe. Skróty: n.s. – nieznamiennie statystycznie.

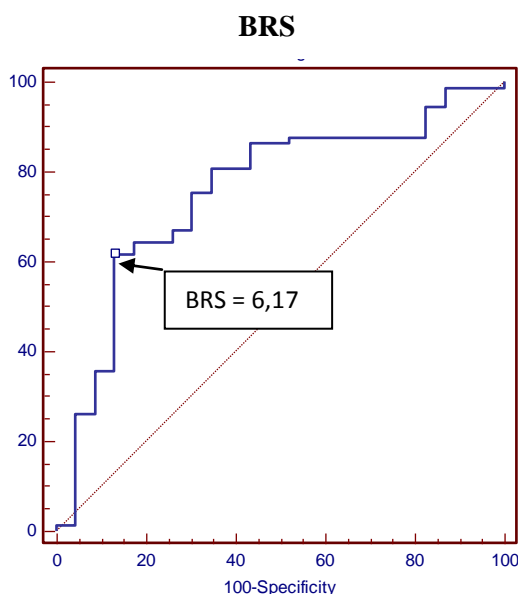
**TABELA 15 PORÓWNANIE WYBRANYCH PARAMETRÓW OCENY WRAŻLIWOŚCI BARORECEPTORÓW TĘTNICZYCH W GRUPIE Z NIWYDOLNOŚCIĄ SERCA W ZALEŻNOŚCI OD ETIOLOGII NIWYDOLNOŚCI SERCA**

Parametr	ICM	DCM	p
<b>BRS</b> (ms/mm Hg)	8,91±7,40	6,41±3,64	n.s.
$\tau$ (s)	1,68±0,58	1,45±0,58	n.s.

W tabeli podano średnie  $\pm$  odchylenie standardowe. Skróty: n.s. – nieznamienne statystycznie.

Wartość odcięcia BRS dla niewydolności serca określona na podstawie analizy krzywej ROC w badanej populacji została ustalona na  $\leq 6,17$  ms/mm Hg przy swoistości 87% i czułości 62% ( $p < 0,001$ ) (Rycina 10).

**RYCINA 10 KRZYWA ROC DLA OCENY WRAŻLIWOŚCI BARORECEPTORÓW TĘTNICZYCH W NIWYDOLNOŚCI SERCA**



AUC: 0,754; 95% CI: 0,656-0,836;  $p < 0,001$

Wartość progowa:  $\leq 6,17$

Czułość: 62 Swoistość: 87

W grupie z niewydolnością serca porównano wartości BRS i  $\tau$  pacjentów, którzy przyjmowali leki beta-adrenolityczne (LBA) ( $n=69$ ) z pacjentami bez tego leczenia ( $n=4$ ). Stwierdzono istotne obniżenie wrażliwości odruchu baroreceptorów tętnicznych w grupie przyjmującej beta-adrenolityki (Tabela 16). Ponadto w tej grupie obserwowano mniejsze,

choć nieistotne statystycznie, opóźnienie odruchu baroreceptorów. Ze względu na niewielką liczebność grupy bez LBA wartość tej analizy wymaga dalszej weryfikacji.

**TABELA 16 PORÓWNANIE WYBRANYCH PARAMETRÓW ODRUCHU BARORECEPTORÓW TĘTNICZYCH W ZALEŻNOŚCI OD LECZENIA BETA-ADRENOLITYCZNEGO**

Parametr	LBA	Bez LBA	p
BRS (ms/mm Hg)	8,64±6,81	7,42±6,07	0,022
$\tau$ (s)	1,51±0,59	1,88±0,58	n.s.

W tabeli podano średnie  $\pm$  odchylenie standardowe. Skróty: n.s. – nieznamienne statystycznie.

Chorych przyjmujących LBA (n=49) porównano w zależności właściwości kardioselektywnych przyjmowanego leku  $\beta$ -adrenolitycznego. Jedyne istotne różnice, spośród wybranych do analizy parametrów, odnotowano dla sprawności odruchu baroreceptorów, przy czym pacjenci przyjmujący karwedilol mieli wartości BRS istotnie wyższe, oraz frakcji wyrzutowej lewej komory, niespodziewanie niższej w grupie karwedilolu. Wyniki przedstawiono w Tabeli 17.

**TABELA 17 PORÓWNANIE BADANEJ GRUPY W ZALEŻNOŚCI OD RODZAJU STOSOWANEGO  $\beta$ -ADRENOLITYKU**

Parametr	Karwedilol (n=54)	Metoprolol (n=15)	p
Wiek (lata)	48,8±10,4	51,2±10,9	n.s.
Płeć męska (%)	44 (82)	13 (87)	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,5±4,0	27,2±5,9	n.s.
NYHA	2,7±0,6	2,5±0,8	n.s.
BNP (pg/ml)	521,6±876,0	387,5±642,0	n.s.
LVEF (%)	25,6±6,4	30,2±6,6	0,028
peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	17,4±5,6	17,8±5,2	n.s.
VE/VCO <sub>2</sub> slope	34,7±7,8	35,5±8,6	n.s.
HR <sub>0</sub> (min <sup>-1</sup> )	85,0±16,4	87,1±12,6	n.s.
HRR <sub>1</sub> (min <sup>-1</sup> )	21,4±12,6	18,1±12,0	n.s.
HRR <sub>4</sub> (min <sup>-1</sup> )	45,8±18,4	44,7±19,1	n.s.
$\Delta$ HR <sub>1min</sub> (min <sup>-1</sup> )	13,8±10,2	15,0±9,3	n.s.



<b>Parametr</b>	<b>Karwedilol</b> (n=54)	<b>Metoprolol</b> (n=15)	<b>p</b>
$\Delta HR_{max}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	50,0±19,7	50,1±22,9	n.s.
%HRRes (%)	58,3±21,8	62,5±30,4	n.s.
BRS (ms/mm Hg)	7,6±5,5	4,5±2,0	0,007
$\tau$ (s)	1,47±0,6	1,6±0,5	n.s.
SDRR (ms)	73,1±62,8	58,2±43,1	n.s.

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe. Skrót: n.s. – nieznamienne statystycznie.

### Nieinwazyjne pomiary hemodynamiczne

W grupie z niewydolnością serca obserwowano istotnie niższe skurczowe ciśnienie tętnicze ( $p=0,002$ ), wyższą objętość wyrzutową ( $p<0,001$ ) oraz krótszy czas wyrzutu lewej komory ( $p<0,001$ ) w porównaniu z grupą kontrolną. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic wartości pojemności minutowej serca. Wyniki pomiarów hemodynamicznych przedstawiono w Tabelach 17 i 18.

**TABELA 18 PORÓWNANIE WYBRANYCH PARAMETRÓW HEMODYNAMICZNYCH W BADANYCH GRUPACH**

<b>Parametr</b>	<b>NOR</b>	<b>CHF</b>	<b>p</b>
<b>SBP</b> (mm Hg)	129,8±15,8	117,0±17,6	0,002
<b>DBP</b> (mm Hg)	72,5±10,7	69,3±11,8	n.s.
<b>LVET</b> (ms)	336,86±17,68	274,83±27,10	<0,001
<b>SV</b> (ml)	99,48±20,96	79,66±27,28	<0,001
<b>CO</b> (l/min)	6,19±1,59	5,84±1,81	n.s.
<b>TPR</b> (mm Hg·min/l)	0,96±0,26	1,0±0,45	n.s.
<b>RPP</b> (mm Hg/min)	8121,4±1760,76	8783,10±1948,78	n.s.

W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe. Skrót: n.s. – nieznamienne statystycznie.

W porównaniu do chorych z niedokrwinnym uszkodzeniem mięśnia sercowego, w grupie z kardiomiopatią rozstrzeniową znamienne krótszy był czas wyrzutu lewej komory ( $p<0,001$ ), mniejsza była objętość wyrzutowa ( $p=0,001$ ) oraz większy był produkt podwójny ( $p=0,030$ ). Opór obwodowy nie różnił się istotnie w żadnej z badanych grup (NOR vs. CHF i DCM vs. ICM) (Tabele 18 i 19).

**TABELA 19 PORÓWNANIE WYBRANYCH PARAMETRÓW HEMODYNAMICZNYCH W PODGRUPACH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA**

<b>Parametr</b>	<b>ICM</b>	<b>DCM</b>	<b>p</b>
<b>SBP</b> (mm Hg)	111,9±15,5	119,3±18,1	n.s.
<b>DBP</b> (mm Hg)	65,8±9,4	70,9±12,5	n.s.
<b>LVET</b> (ms)	280,97±31,56	271,99±24,62	<0,001
<b>SV</b> (ml)	81,12±23,14	78,98±29,17	0,001
<b>CO</b> (l/min)	5,76±1,54	5,87±1,93	n.s.
<b>TPR</b> (mm Hg•min/l)	0,98±0,44	1,02±0,47	n.s.
<b>RPP</b> (mm Hg/min)	8197,53±2073,86	9052,45±1847,81	0,030

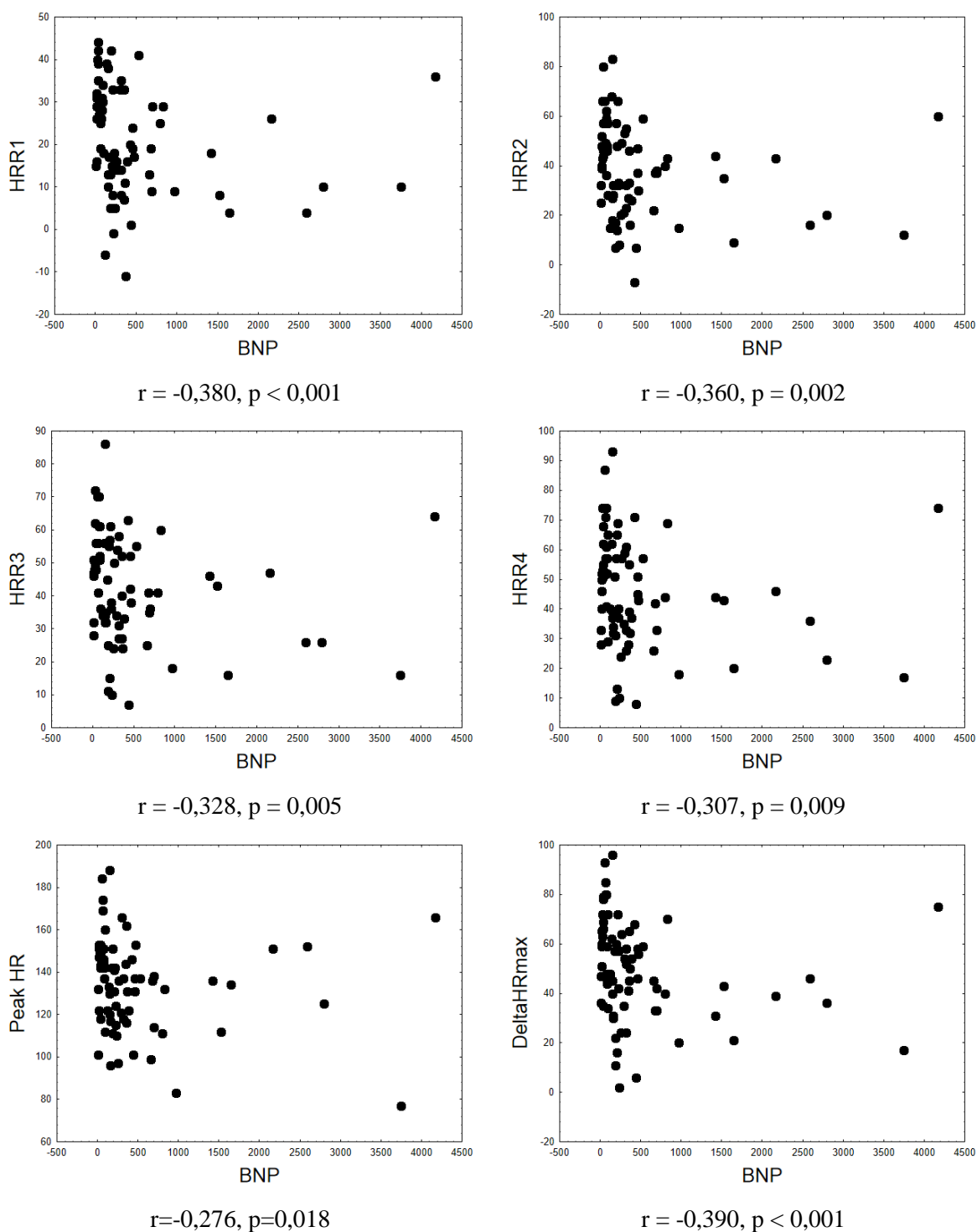
W tabeli podano średnie ± odchylenie standardowe. Skróty: n.s. – nieznamienne statystycznie.

### **Zależności pomiędzy wybranymi parametrami odczynowości układu autonomicznego a wskaźnikami wydolności układu krążenia w niewydolności serca**

W celu znalezienia powiązania stanu układu autonomicznego w spoczynku a zmianami w czasie maksymalnego wysiłku, podczas którego dominuje stymulacja współczulna na skutek wycofania wpływu nerwu błędnego, dokonano oceny zależności pomiędzy wybranymi spoczynkowymi parametrami HRV i BRS oraz wskaźnikami spiroergometrycznymi. Oceniono również zależności pomiędzy spoczynkowym stężeniem BNP i nieinwazyjnymi pomiarami hemodynamicznymi oraz powrotem częstotliwości rytmu serca po wysiłku, parametrami HRV i BRS. Wyniki przedstawiono na Rycinach 11-16.

Stężenie BNP mierzone w spoczynku istotnie ujemnie korelowało z wartościami powysiłkowego  $HRR_{1-4}$  (Rycina 11) oraz ujemnie z częstotliwością serca na szczycie wysiłku ( $r=-0,276$ ,  $p=0,018$ ). Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy BNP a częstotliwością rytmu serca w 1. minucie wysiłku.

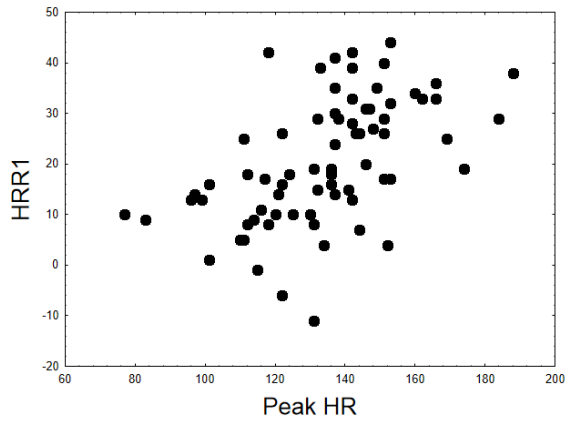
**RYCINA 11 WYKRESY ZALEŻNOŚCI HRR<sub>1-4</sub> OD WYJŚCIOWEGO STĘŻENIA BNP**



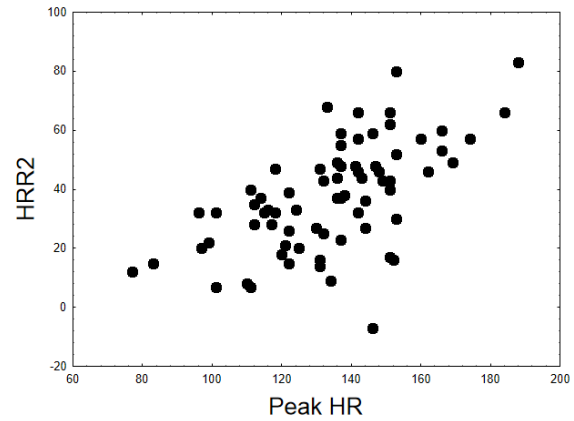
Stwierdzono silne dodatnie korelacje pomiędzy maksymalną częstotliwością rytmu serca podczas testu wysiłkowego a zwalnianiem rytmu serca w kolejnych minutach po zakończeniu wysiłku (HRR<sub>1</sub> do HRR<sub>4</sub>). Zależność ta stawała się mocniejsza wraz z upływem czasu od zakończenia wysiłku (Rycina 12). Podobnie, wszystkie wartości HRR

korelowały istotnie dodatnio z przyrostem częstotliwości rytmu serca w pierwszej minucie wysiłku ( $\Delta HR_{1min}$ ) (Rycina 13). Wskazuje to na istotny wpływ wielkości maksymalnej stymulacji współczulnej podczas wysiłku na nasilenie odpowiedzi układu przywspółczulnego po jego zakończeniu.

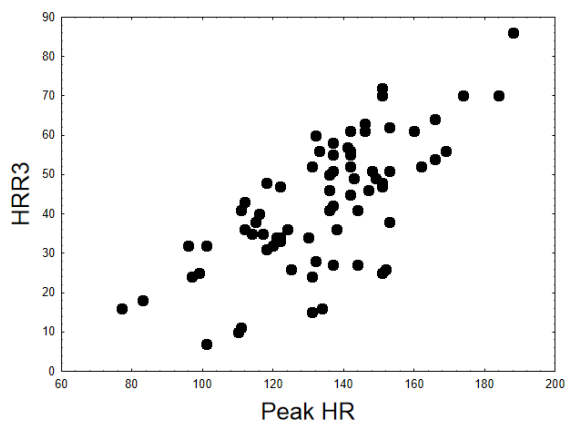
**RYCINA 12 WYKRESY ZALEŻNOŚCI MAKSYMALNEJ CZĘSTOTLIWOŚCI SERCA OD HRR<sub>1-4</sub>**



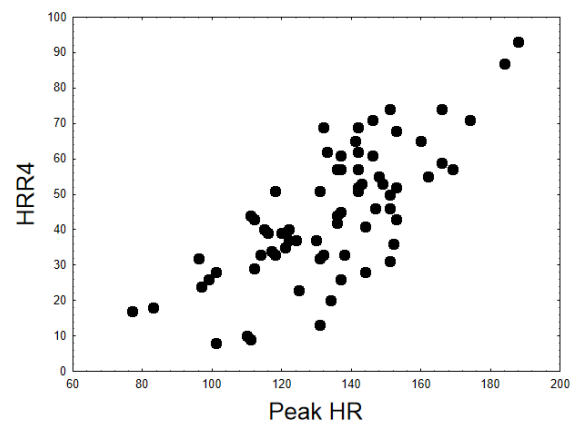
$$r = 0,594, p < 0,001$$



$$r = 0,602, p < 0,001$$

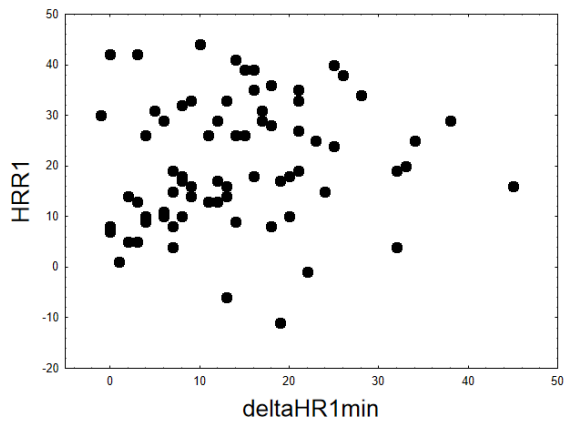


$$r = 0,676, p < 0,001$$

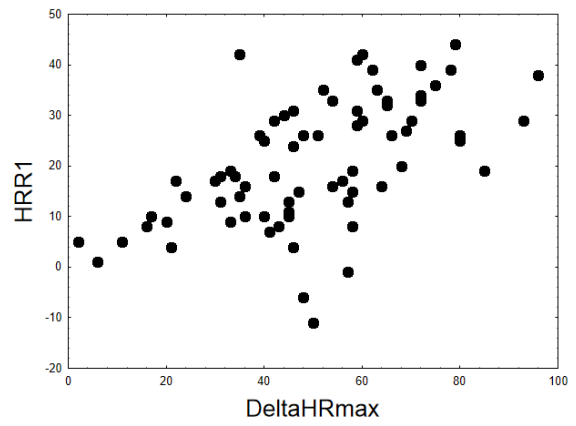


$$r = 0,702, p < 0,001$$

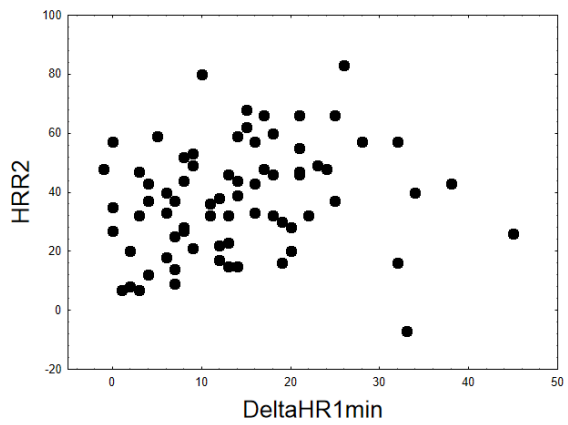
**RYCINA 13 WYKRESY ZALEŻNOŚCI PRZYROSTU CZĘSTOTLIWOŚCI RYTMU SERCA PODCZAS WYSIĘKU ( $\Delta$ HRR1MIN) OD HRR1-4**



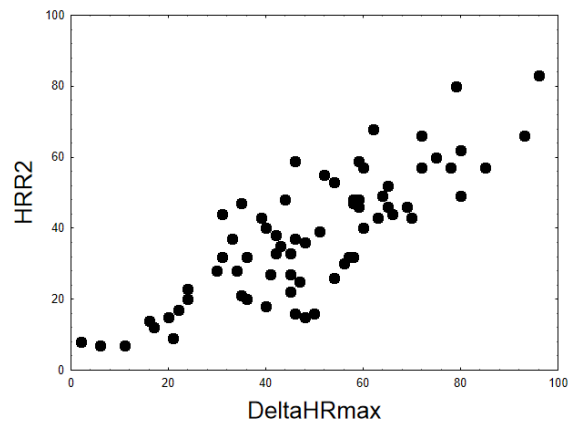
$r = 0,233, p = 0,047$



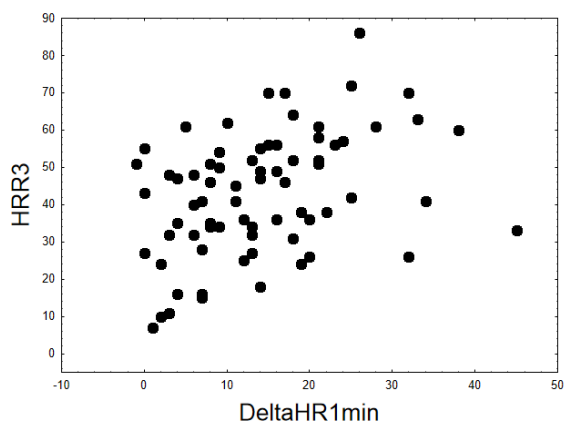
$r = 0,620, p < 0,001$



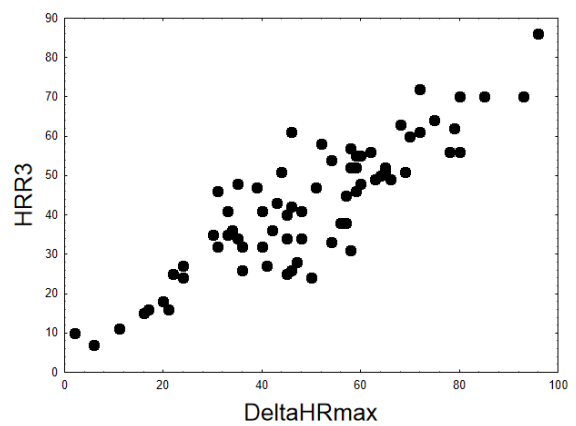
$r = 0,262, p = 0,024$



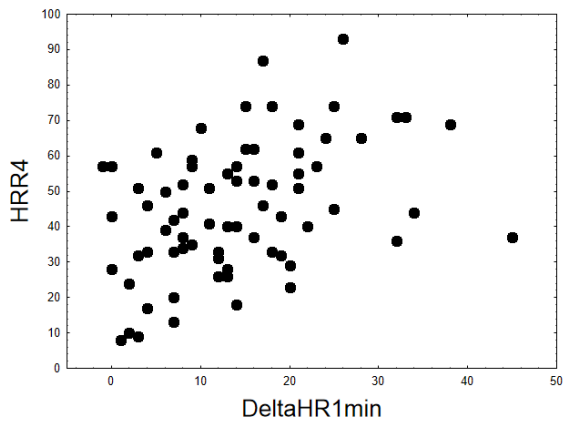
$r = 0,737, p < 0,001$



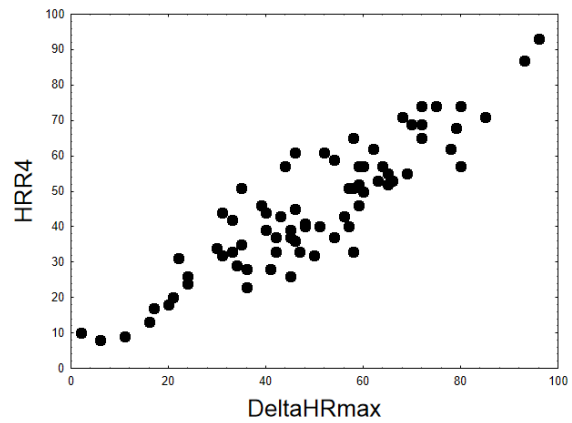
$r = 0,413, p < 0,001$



$r = 0,838, p < 0,001$



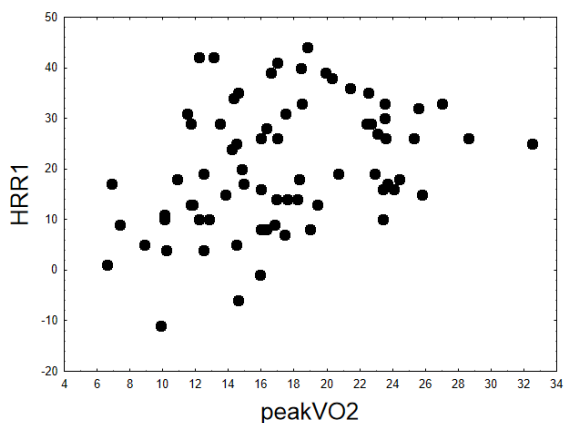
$r = 0,430, p < 0,001$



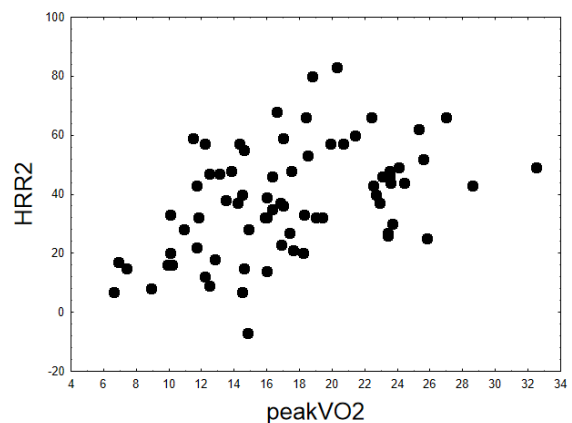
$r = 0,863, p < 0,001$

Ponadto, za pomocą testu spiroergometrycznego udokumentowano istotne zależności pomiędzy szczytowym pochłanianiem tlenu ( $\text{peakVO}_2$ ) a  $\text{HRR}_1$ - $\text{HRR}_4$  i silną dodatnią korelację pomiędzy tym parametrem a  $\text{HR}_{\text{max}}$  (Rycina 14). Wskaźnik  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ slope korelował istotnie ( $p < 0,001$ ) z  $\text{HRR}_1$  ( $r = -0,332$ ),  $\text{HRR}_2$  ( $r = -0,427$ ),  $\text{HRR}_3$  ( $r = -0,368$ ) i  $\text{HRR}_4$  ( $r = -0,371$ ) oraz  $\text{HR}_{\text{max}}$  ( $r = -0,340$ ) i  $\Delta\text{HRmax}$  ( $r = -0,452$ ). Wyniki te sugerują zależność  $\text{peakVO}_2$  od autonomicznej modulacji serca i wskazują na możliwość przewidywania profilu szczytowego pochłaniania tlenu na podstawie pomiarów częstotliwości rytmu serca podczas wysiłku.

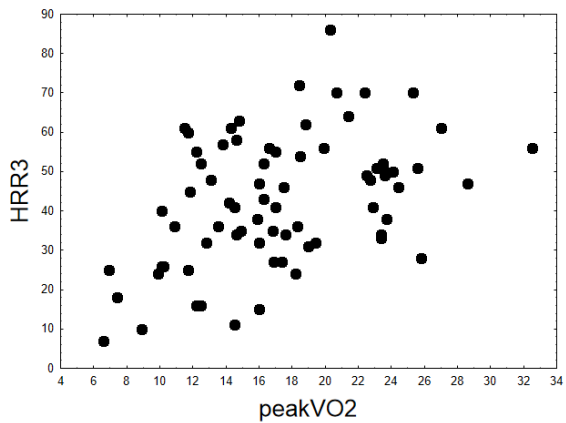
#### RYCINA 14 WYKRESY ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY $\text{PEAKVO}_2$ A PARAMETRAMI OPISUJĄCYMI CZĘSTOTLIWOŚĆ RYTMU SERCA I BRS



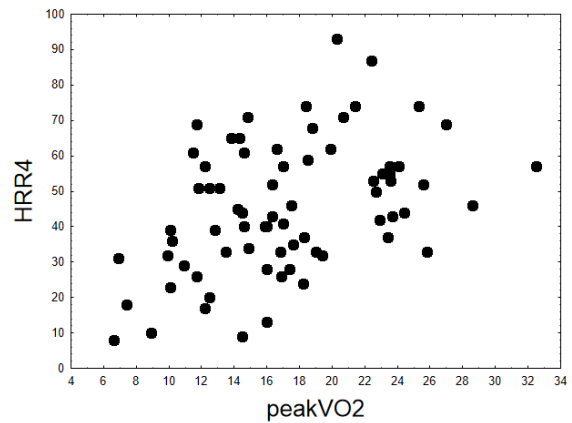
$r = 0,364, p < 0,001$



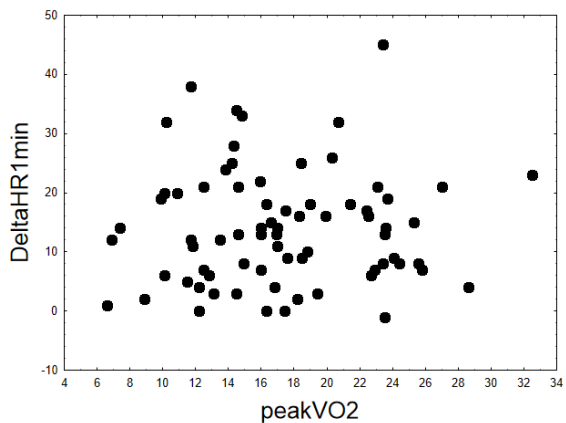
$r = 0,516, p < 0,001$



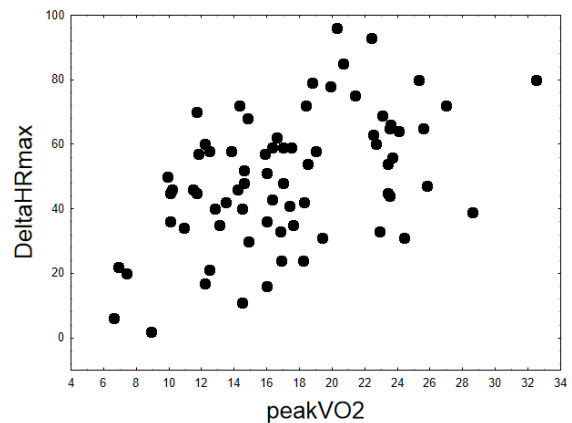
$r = 0,573, p < 0,001$



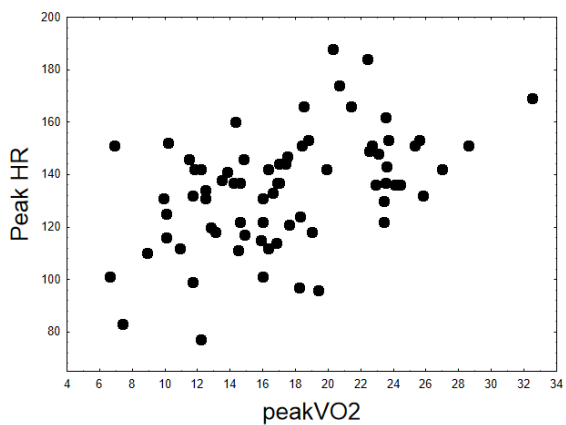
$r = 0,576, p < 0,001$



$r = 0,143, p = \text{n.s.}$



$r = 0,683, p < 0,001$

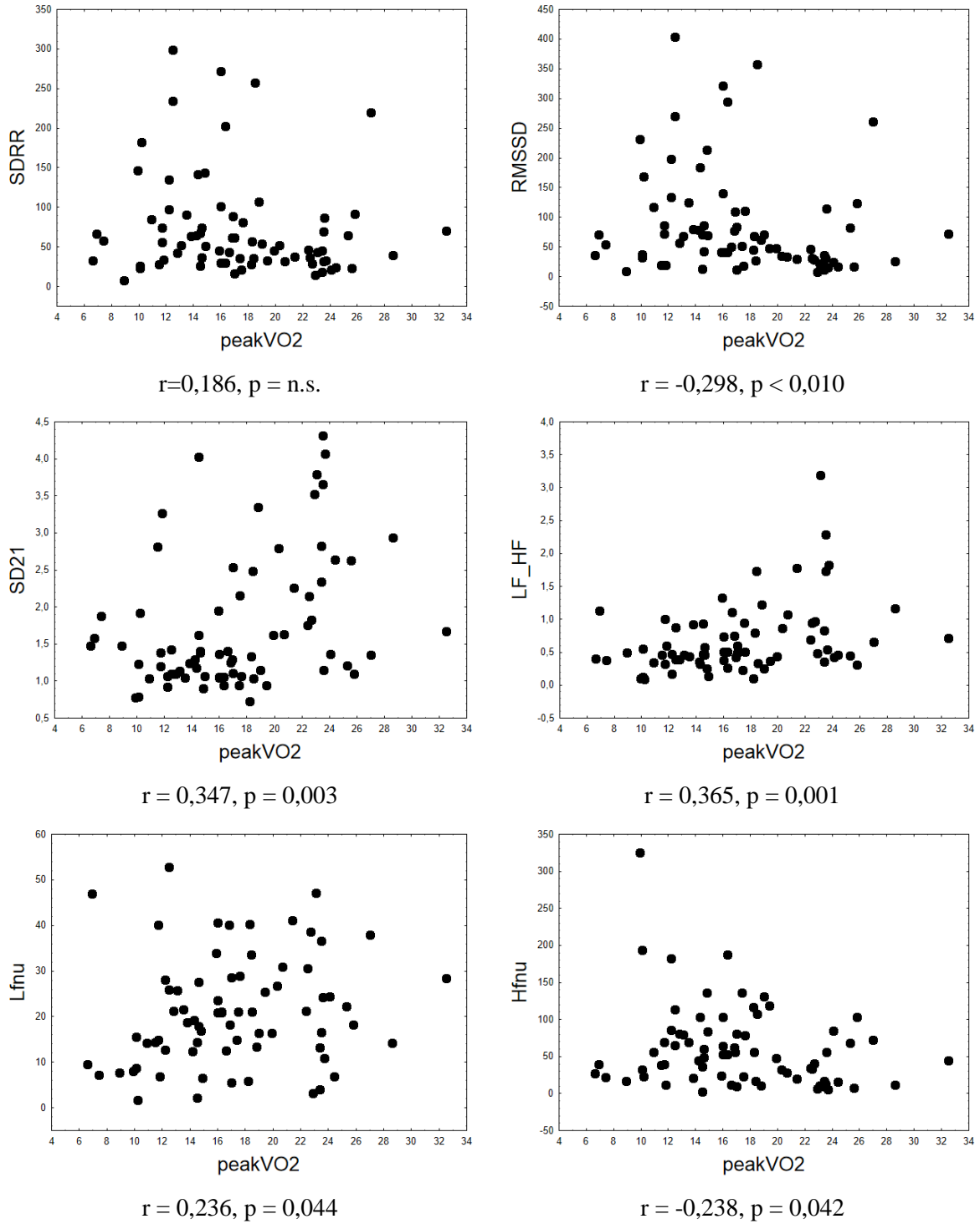


$r = 0,663, p < 0,001$

Ocena zależności pomiędzy spoczynkowymi parametrami HRV, które istotnie różnicowały chorych i zdrowych w analizie porównawczej, a  $\text{peakVO}_2$  wskazuje na istotną ujemną korelację z RMSSD i HFnu (parametry charakteryzujące aktywację układu przywspółczulnego) oraz dodatnią korelację z LFnu i SD21 (parametry charakteryzujące aktywację układu współczulnego) (Rycina 15). Sugeruje to zależność wydolności

wysiłkowej od stymulacji współczulnej. Brak natomiast istotnej zależności z całkowitą zmiennością rytmu serca (SDRR) i stosunkiem LF/HF (Rycina 15).

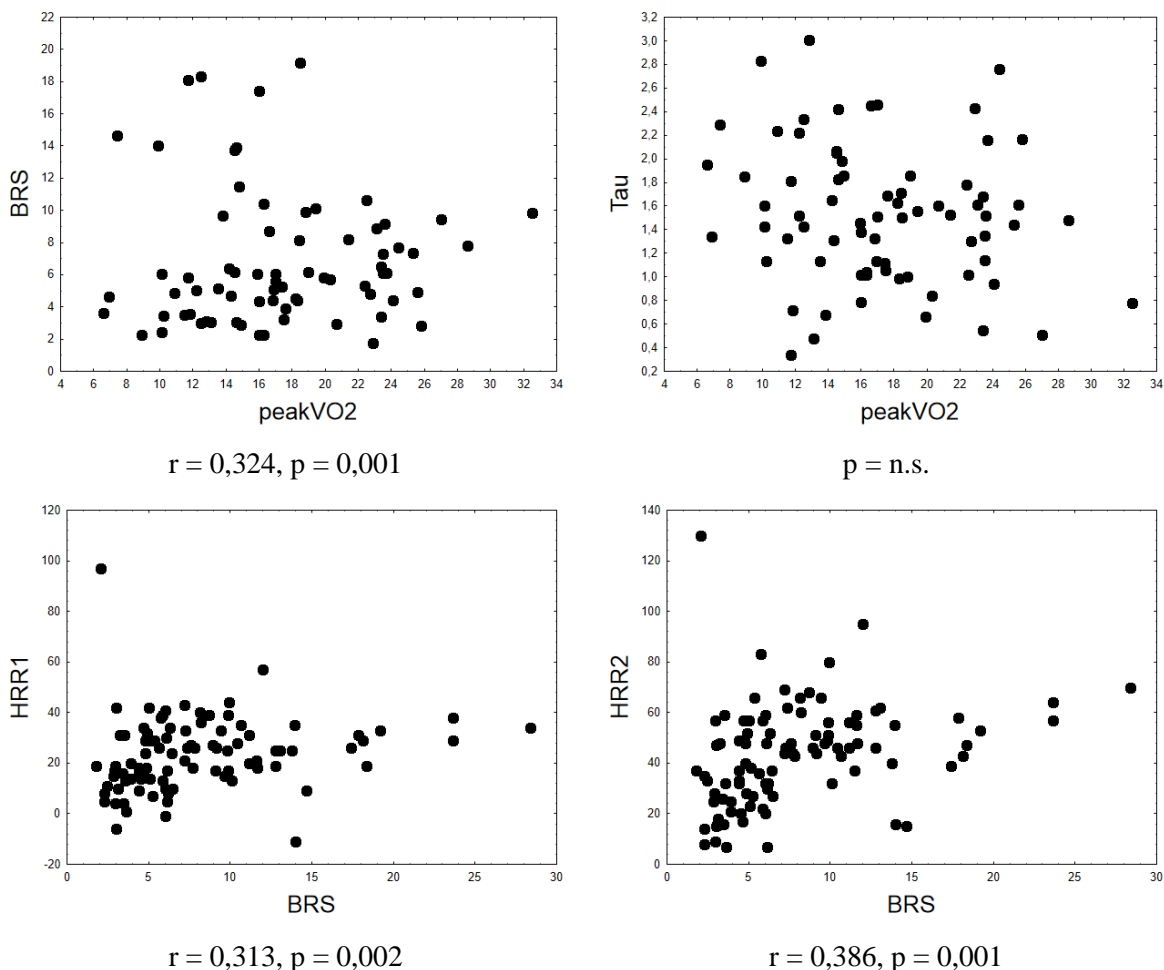
**RYCINA 15 WYKRESY ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY PEAKVO<sub>2</sub> A PARAMETRAMI ZMIENNOŚCI RYTMU SERCA**

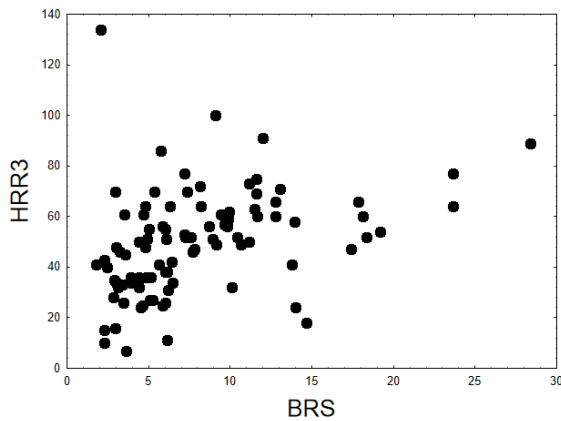




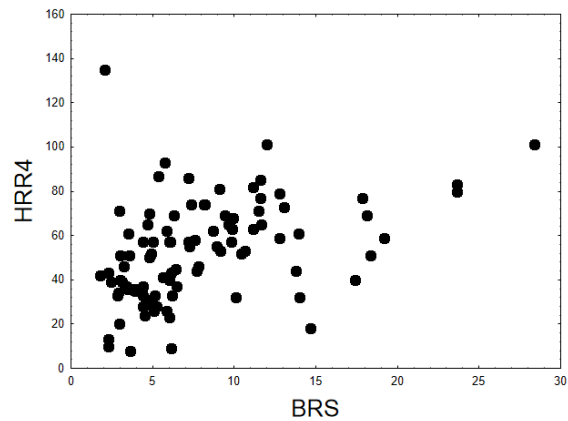
Wartości BRS słabo dodatnio korelowały z  $\text{peakVO}_2$ . Wykazano jednak silniejsze dodatnie korelacje z parametrami powrotu częstotliwości rytmu zatokowego (HRR). Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy opóźnieniem odruchu baroreceptorów ( $\tau$ ) a  $\text{peakVO}_2$  (Rycina 16). Istniała słaba ujemna korelacja pomiędzy osoczkowym stężeniem BNP i BRS ( $r=-0,217$ ,  $p=0,034$ ) oraz dodatnia korelacja pomiędzy BNP i opóźnieniem odruchu baroreceptorów ( $r=0,206$ ,  $p=0,044$ ). Dodatkowo wartości BRS istotnie korelowały z  $\text{HR}_0$  ( $r=-0,520$ ,  $p<0,001$ ),  $\Delta\text{HR}_{1\text{min}}$  ( $r=0,383$ ,  $p=0,001$ ) i  $\Delta\text{HR}_{\text{max}}$  ( $r=0,356$ ,  $p=0,003$ ). Jedynym parametrem hemodynamicznym, dla którego stwierdzono istotną zależność z BRS, był czas wyrzutu lewej komory – LVET ( $r=0,367$ ,  $p=0,001$ ), pozostałe korelacje nie miały znaczenia statystycznego (CO, SV i TPR).

**RYCINA 16 WYKRESY ZALEŻNOŚCI ODRUCHÓW BARORECEPTORÓW (BRS) Z PARAMETRAMI TESTU WYSIŁKOWEGO (HRR<sub>1</sub>-HRR<sub>4</sub>) I PEAKVO<sub>2</sub>.**





$$r = 0,435, p < 0,001$$



$$r = 0,438, p < 0,001$$

### **Analiza przeżywalności w badanych grupach**

W okresie obserwacji trwającym  $48,6 \pm 18,6$  miesięcy punkt końcowy wystąpił u 28 chorych (38%): u 26 (35%) osób nastąpił zgon, natomiast u pozostałych 2 (3%) chorych wykonano ortotopowy przeszczep serca (pacjenci z kardiomiopatią rozstrzeniową). W grupie DCM zmarło 18 chorych (36%), w grupie ICM – 10 osób (43%).

W Tabeli 20 przedstawiono porównanie wybranych parametrów klinicznych i wykładników aktywności autonomicznego układu nerwowego pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy obserwacji i grupy, która przeżyła. Grupa, w której odnotowano zgon w okresie obserwacji, miała w badaniach laboratoryjnych istotnie wyższe średnie stężenia kwasu moczowego ( $p=0,029$ ) i obniżoną filtrację kłębuszkową ( $p=0,035$ ). Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie innych wyników badań laboratoryjnych. W grupie pacjentów, którzy przeżyli, odnotowano większą wydolność mierzoną w teście spiroergometrycznym, a wartość  $VE/VCO_2$ slope była znamienne niższa ( $p=0,006$ ). Pacjentów tych charakteryzowała również tendencja do wyższych wartości  $HRR_2$ ,  $HRR_3$  i  $HRR_4$ . Nie obserwowano znamienych różnic w wartości BRS i opóźnienia odruchu z baroreceptorów (Tabela 20).

**TABELA 20 PORÓWNANIE PARAMETRÓW DEMOGRAFICZNYCH I KLINICZNYCH W ZALEŻNOŚCI OD WYSTĄPIENIA PUNKTU KOŃCOWEGO**

<b>Parametr</b>	<b>ZGON</b> (n=28)	<b>ŻYJĄCY</b> (n=45)	<b>p</b>
<b>BNP</b> (pg/ml)	630,5±896,8	293,8±383,7	n.s.
<b>Kwas moczowy</b> (μmol/l)	7,8±2,5	7,0±1,8	0,027
<b>eGFR</b> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	82,6±28,6	94,9±25,6	0,047
<b>peakVO<sub>2</sub></b> (ml/kg/min)	16,5±5,6	17,7±5,5	n.s.
<b>%peakVO<sub>2</sub></b> (%)	49,9±16,1	55,4±17,2	n.s.
<b>VE/VCO<sub>2</sub>slope</b>	32,2±11,9	26,7±9,1	0,006
<b>HR<sub>1min</sub></b> (min <sup>-1</sup> )	101,4±18,4	97,0±14,7	n.s.
<b>HRR<sub>1</sub></b> (min <sup>-1</sup> )	21,6±13,6	20,0±11,7	n.s.
<b>HRR<sub>2</sub></b> (min <sup>-1</sup> )	37,2±20,1	39,1±16,1	n.s.
<b>HRR<sub>3</sub></b> (min <sup>-1</sup> )	40,7±18,5	44,0±15,1	n.s.
<b>HRR<sub>4</sub></b> (min <sup>-1</sup> )	43,3±20,1	46,5±17,3	n.s.
<b>ΔHR<sub>1min</sub></b> (min <sup>-1</sup> )	13,5±10,0	14,4±9,7	n.s.
<b>ΔHR<sub>max</sub></b> (min <sup>-1</sup> )	47,7±22,4	50,8±18,8	n.s.
<b>%PMHR</b> (%)	79,3±14,8	78,4±11,5	n.s.
<b>%HRRes</b> (%)	58,3±27,7	58,4±21,2	n.s.
<b>BRS</b> (ms/mm Hg)	7,9±7,3	6,8±3,8	n.s.
<b>τ</b> (s)	1,6±0,7	1,5±0,6	n.s.
<b>SDRR</b> (ms)	78,6±64,8	68,9±63,2	n.s.
<b>SD21</b>	1,7±0,8	1,8±0,9	n.s.
<b>LF/HF</b>	0,78±1,08	0,87±1,12	n.s.

Skróty: p – poziom istotności statystycznej, n.s. – nieznamienne statystycznie

Dla wybranych parametrów oceny odczynowości autonomicznego układu nerwowego przeprowadzono analizę wartości rokowniczej. W jednoczynnikowej analizie proporcjonalnego ryzyka Coxa uwzględniono HRR<sub>1</sub>-HRR<sub>4</sub>, przyjmując wartości odcięcia wyznaczone uprzednio w analizie krzywych ROC. Ponadto do analizy włączono parametry o udokumentowanym znaczeniu rokowniczym, tj. osoczowe stężenie BNP (punkt odcięcia według analizy ROC), VE/VCO<sub>2</sub>slope (punkt odcięcia według analizy ROC) oraz peakVO<sub>2</sub> (punkt odcięcia według ogólnie przyjętych kryteriów rozpoznania istotnego upośledzenia wydolności wysiłkowej) (1). Wykazano zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w przypadku upośledzenia szybkości zwalniania częstotliwości rytmu zatokowego

po wysiłku, przy czym wartość rokownicza tego parametru rosła wraz z czasem upływającym od momentu zakończenia wysiłku, osiągając istotność statystyczną dla  $HRR4 \leq 57/\text{min}$  (HR 2,67; 95% CI: 1,08-6,60,  $p=0,033$ ) (Tabela 21). Istotną dodatnią wartość predykcyjną otrzymano również dla BNP, peakVO<sub>2</sub> oraz, największą, dla VE/VCO<sub>2</sub>slope>29 (HR 5,24; 95% CI: 1,58-17,40,  $p=0,007$ ).

**TABELA 21 JEDNOCZYNNIKOWA ANALIZA COXA WYSTĘPOWANIA ZDARZEŃ SERCOWYCH W GRUPIE Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA**

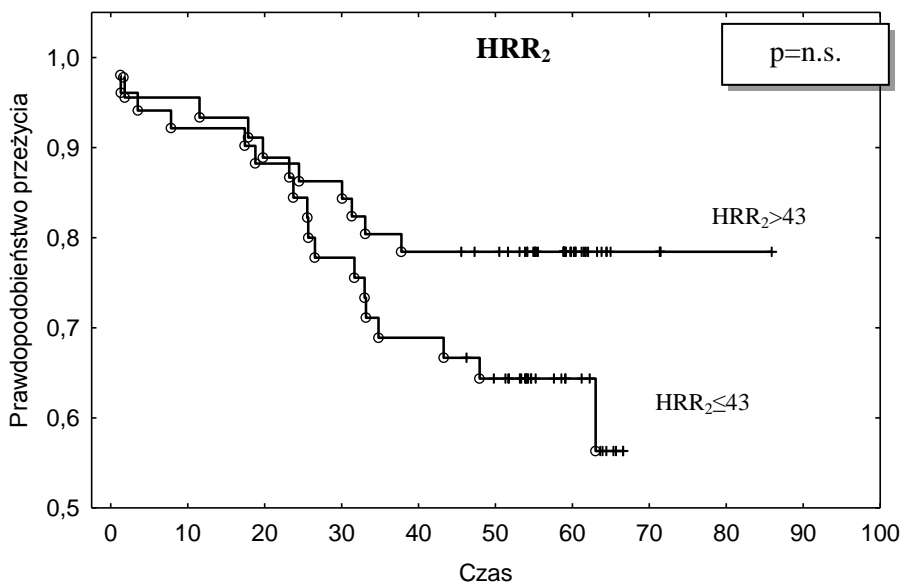
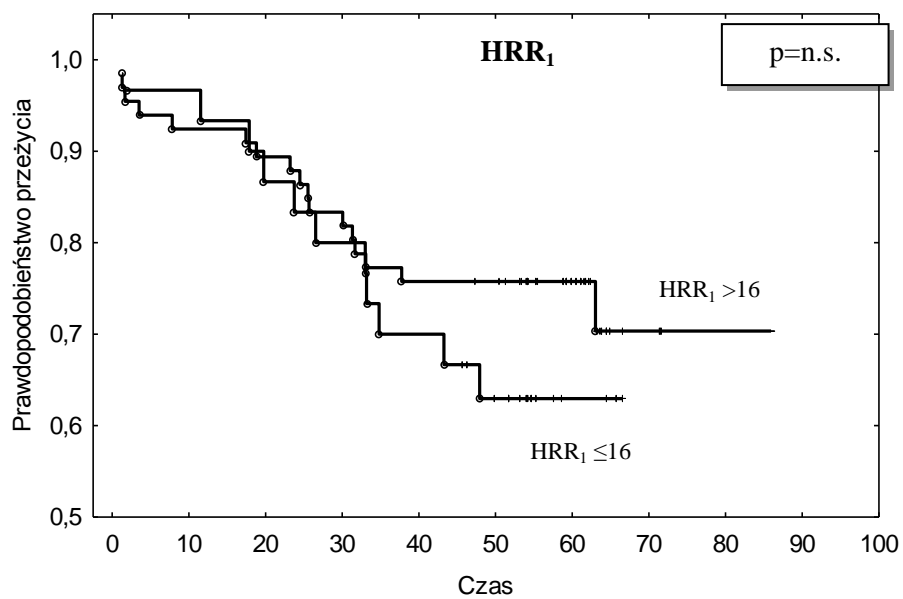
Parametr	Analiza jednoczynnikowa Coxa		
	HR	95% CI	p
BRS<6,2 ms/mm Hg	1,85	0,85-4,00	0,114
HRR1≤16 min <sup>-1</sup>	1,48	0,69-3,17	0,310
HRR2≤43 min <sup>-1</sup>	1,82	0,85-3,89	0,122
HRR3≤58 min <sup>-1</sup>	2,26	0,96-5,33	0,061
HRR4≤57 min <sup>-1</sup>	2,67	1,08-6,60	0,033
BNP>31,5 pg/ml	3,03	1,05-8,74	0,040
peakVO <sub>2</sub> <14 ml/kg/min	3,33	1,57-7,06	0,002
VE/VCO <sub>2</sub> slope>29	5,24	1,58-17,40	0,010

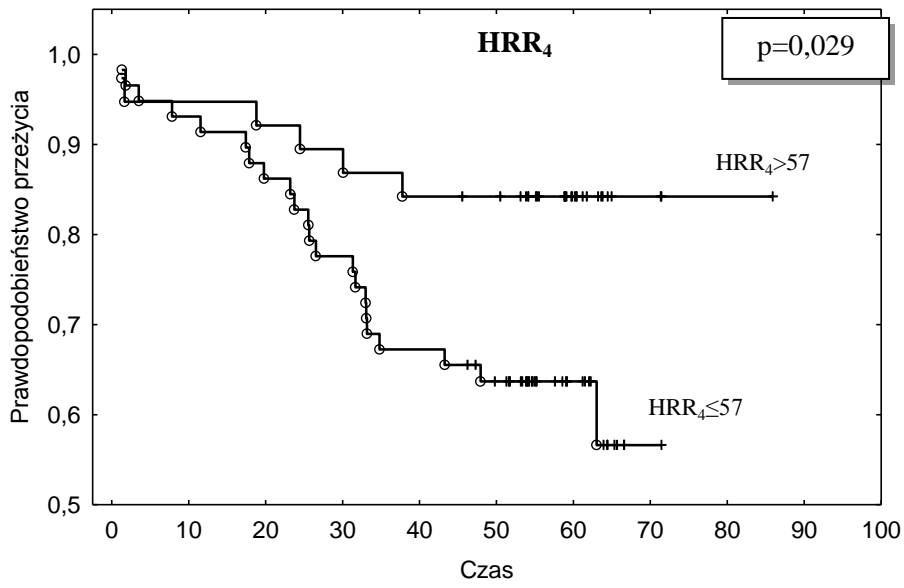
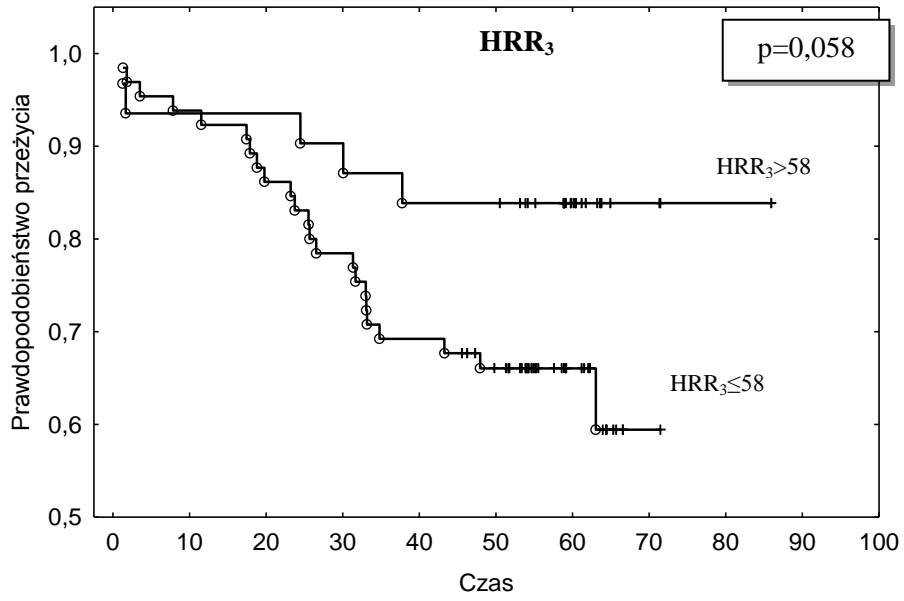
Skróty: HR – hazard względny, 95% CI – 95-procentowy przedział ufności, p – poziom istotności statystycznej

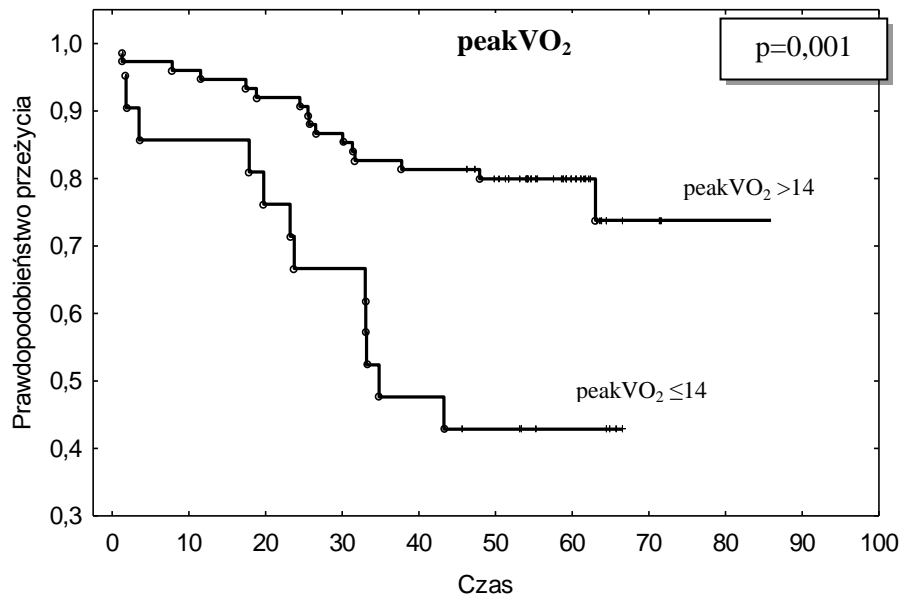
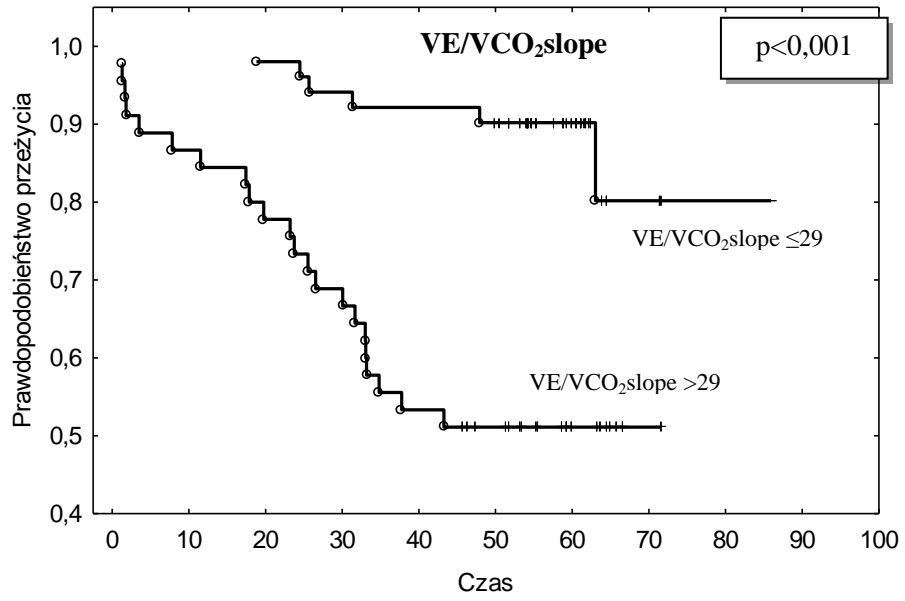
W analizie wieloczynnikowej uwzględniającej powyższe zmienne istotne znaczenie predykcyjne wykazano wyłącznie dla VE/VCO<sub>2</sub>slope, gdzie w grupie z wynikiem > 29 ryzyko zgonu było ponad 4-krotnie większe (HR 4,21, 95% CI: 1,20-14,73,  $p=0,020$ ).

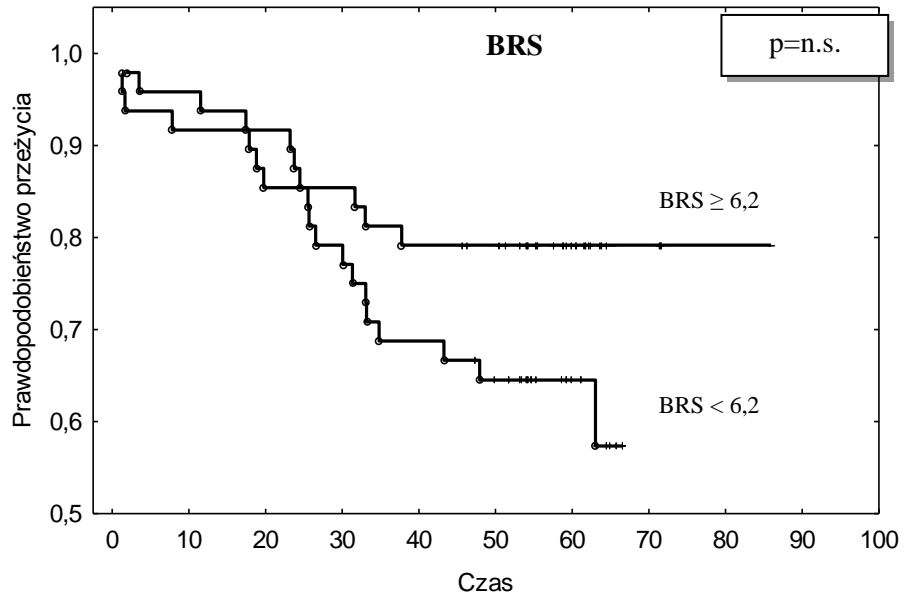
Analiza krzywych przeżycia wykreślonych metodą Kaplana-Meiera wykazała gorsze rokowanie w grupie chorych z zaburzonym zwalnianiem częstotliwości rytmu po zaprzestaniu wysiłku (HRR), zwłaszcza w kolejnych minutach od zakończenia testu wysiłkowego (Rycina 17)

RYCINA 17 KRZYWE PRZEŻYCIA KAPLANA-MEIERA DLA BADANYCH PARAMETRÓW.











# Omówienie

Badana grupa chorych z umiarkowanie zaawansowaną niewydolnością serca nie różniła się istotnie od zdrowej grupy kontrolnej podstawowymi parametrami demograficznymi (wiek i płeć). W chwili badania wszyscy chorzy mieli rytm zatokowy, prawie wszyscy przyjmowali leki  $\beta$ -adrenolityczne (95%), a większość stosowała inhibitory ACE (85%) w maksymalnych tolerowanych dawkach. Przeprowadzona w niniejszej pracy ocena odczynowości autonomicznego układu nerwowego, mierzona na podstawie spoczynkowej zmienności rytmu serca (HRV), wrażliwości i opóźnienia odruchu z baroreceptorów tętniczych (BRS i  $\tau$ ) oraz przez profil zmian rytmu serca podczas wysiłku ( $\Delta HR_{1min}$ ) i po jego zakończeniu (HRR<sub>1</sub> do HRR<sub>4</sub>), wykazała istotne różnice w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami w zakresie większości zmiennych.

Ocena profilu rytmu serca w czasie obciążenia wysiłkiem fizycznym potwierdza istotne upośledzenie równowagi pomiędzy modulacją współczulną i przywspółczulną u badanych chorych z niewydolnością serca. Rzadko dotychczas opisywana w niewydolności serca analiza dynamiki rytmu serca w 1. minucie wysiłku wskazuje na tendencję do wolniejszego przyrostu częstotliwości serca na początku wysiłku ( $\Delta HR_{1min}$ ). Różnica między badanymi grupami nie była jednak istotna. W swoim badaniu Arai i wsp. wykazali, że rosnąca częstotliwość rytmu serca podczas wstępnego etapu wysiłku odzwierciedla stopniowe wygaszanie aktywności przywspółczulnej, podobnie jak HRR – stopniowe jej zwiększanie po zakończeniu obciążenia (100). W innym badaniu stwierdzono, że przyspieszenie rytmu serca do częstotliwości ok. 100/min wynika przede wszystkim z malejącej aktywności przywspółczulnej, podczas gdy dalsze jego stopniowe narastanie do wartości maksymalnej ( $HR_{max}$ ) jest głównie konsekwencją aktywacji współczulnej (101, 102). Wydaje się, że brak istotnej różnicy w  $\Delta HR_{1min}$  pomiędzy grupami w prezentowanej pracy własnej wynika ze stosowania optymalnych dawek LBA przez badanych, co spowodowało stłumienie wpływu aktywacji współczulnej na mięsień sercowy i uzyskanie korzystnej, istotnie niższej częstotliwości rytmu serca na wstępnym etapie wysiłku ( $HR_{1min}$  średnio 98,73/min). W piśmiennictwie przeważnie badano tzw. niewydolność chronotropową serca, określaną najczęściej jako niemożność osiągnięcia przez badanych co najmniej 80% maksymalnej przewidywanej dla wieku częstotliwości serca w czasie obciążenia wysiłkowego (97). Maksymalna częstotliwość serca uzyskana przez grupę chorych na szczycie wysiłku była istotnie mniejsza niż u zdrowych, co także

może wynikać z przyjmowania LBA. W zależności od zastosowanej metody, zaburzony chronotropizm w niniejszym badaniu własnym stwierdzono u 44% przy ocenie %PMHR i aż u 86% chorych przy użyciu %PHRRes. Podobne rozbieżności obserwowali w swoich publikacjach inni badacze. Brubaker i Kitzman przytaczają częstotliwość występowania niewydolności chronotropowej w niejednorodnej populacji różnych badań klinicznych od 9% do 89% (97). Rozbieżności te wynikają, m.in., z różnorodnych metod oceny tego parametru oraz niejednorodnych grup pacjentów (różny wiek, obecność i stopień zaawansowania chorób, stosowane leki). Sugeruje się, aby przy ocenie chorych leczonych  $\beta$ -adrenolitykami stosować wzór zaproponowany przez Brawnvera i wsp. dla populacji z chorobą wieńcową (103) lub wyliczenie oparte na rezerwie rytmu serca (%PHRRes), które uwzględnia wyjściową częstotliwość serca, istotnie wpływającą na  $\Delta HR_{max}$  (97, 104, 105). Drugim, niemniej ważnym, elementem tej oceny jest dążenie do osiągnięcia limitowanego zmęczeniem, maksymalnego wysiłku. Narzędziem przydatnym w tym zakresie, stosowanym również w niniejszej rozprawie, może być ocena współczynnika oddechowego (RER), którego wartość  $> 1,05$  wskazuje na wykonanie maksymalnego wysiłku (97). W tym kontekście ocena przyspieszenia rytmu serca w 1. minucie wysiłku ( $\Delta HR_{1min}$ ), jako pozbawiona powyższych ograniczeń, mogłaby stać się użytecznym parametrem klinicznym. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań oceniających  $\Delta HR_{1min}$  w populacji z niewydolnością serca. W jednej z niewielu opublikowanych prac dotyczących zwiększenia częstotliwości rytmu serca w 1. minucie wysiłku fizycznego w populacji ogólnej kierowanej na test wysiłkowy (106) stwierdzono istotne znaczenie tego parametru w ocenie rokowania. Badana grupa (n=1959) składała się w 95% z mężczyzn kierowanych na test wysiłkowy z różnych przyczyn i podgrupy z potwierdzoną chorobą wieńcową (n=578). Uzyskane średnie wartości  $\Delta HR_{1min}$  są podobne do wyników uzyskanych w mojej pracy, różnice natomiast powstają przy ocenie znaczenia rokowniczego tego parametru. W prezentowanej rozprawie nie obserwowano istotnej różnicy średnich wartości  $\Delta HR_{1min}$  pomiędzy grupą, która przeżyła a grupą, w której obserwowano zgon (14,4/min vs. 13,5/min, p=n.s.), podczas gdy w cytowanej pracy taką różnicę potwierdzono (odpowiednio, 17/min vs. 14/min dla całej populacji i 15/min vs. 13/min dla grupy CAD, p<0,05). Jedną z przyczyn tej rozbieżności jest zapewne niski odsetek pacjentów, którzy przyjmowali LBA w populacji cytowanego badania jak i w grupie CAD (odpowiednio 23,7% i 11%). Spośród parametrów oceny zachowania się rytmu serca na początku i w czasie wysiłku, najsilniejszym predyktorem w tym badaniu było obniżone całkowite przyspieszenie rytmu serca ( $\Delta HR_{max}$ ), którego wartość również

zależy od stosowania LBA. W przedstawianej pracy nie wykazano istotnego znaczenia rokowniczego niewydolności chronotropowej ( $\%HR_{Res} < 80\%$ ) w grupie chorych z niewydolnością serca, obserwowano jedynie trend w kierunku gorszego rokowania przy braku przyrostu HR. Leeper i wsp. (106) udokumentowali mniejszą śmiertelność w grupie z wyższymi wartościami  $\Delta HR_{1min}$  tylko w całej populacji badania, nie osiągając istotności dla CAD. W innym badaniu, Falcone i wsp. (107) wykazali odmiennie, że zwiększenie  $HR_{1min} \geq 12/min$  podczas testu na cykloergometrze (w pozycji półleżącej) miało silny niekorzystny wpływ na rokowanie u mężczyzn z chorobą niedokrwienną serca (HR dla zgonu z przyczyn sercowych: 15.5), argumentując to nadmiernie szybkim wycofaniem kontroli przywspółczulnej rytmu serca u zagrożonych chorych. Tylko jedna trzecia pacjentów stosowała antagonistów kanałów wapniowych i (lub)  $\beta$ -adrenolityki, pozostali zaprzestali leczenia na 48 godzin przed testem (zgodne z protokołem badania). Pacjenci w grupie  $HR_{1min} \geq 12/min$  byli młodsi i mieli wyjściowo niższą częstotliwość rytmu serca, osiągając jednocześnie wyższe  $HR_{max}$ . Rozbieżności między tymi badaniami mogą wynikać z odmiennych protokołów testów wysiłkowych (RAMP vs. test na cykloergometrze w pozycji półleżącej) i odstawienia leków blokujących receptory adrenergiczne krótko przed testem. Z tego względu trudno bezpośrednio odnieść te wyniki do obserwacji przedstawionych w niniejszej pracy, ponieważ badana grupa własna była prawie w całości skutecznie leczona LBA, które u większości powodowały opisaną powyżej niewydolność chronotropową i, wynikającą z tego, niższą docelową częstotliwość rytmu serca. Ze względu na prostotę oznaczenia, w tym brak konieczności osiągnięcia maksymalnego wysiłku przez chorych, co w niewydolności serca może być wyzwaniem, zagadnienie to wymaga na pewno szerszej oceny, zarówno w kontekście patofizjologicznym jak i klinicznym.

W niniejszej rozprawie wykazano ponadto silny związek upośledzonego chronotropizmu ( $\downarrow \Delta HR_{max}$ ) z obniżoną wydolnością wysiłkową pacjentów wyrażoną maksymalnym zużyciem tlenu w teście spiroergometrycznym ( $peakVO_2$ ). Podobnie, istotne znaczenie tego parametru w przewidywaniu nasilenia niewydolności serca odnotowali Magri i wsp. (108), którzy badali 639 pacjentów z niewydolnością serca, w tym 90 osób bez leczenia LBA. Według autorów,  $\Delta HR_{max}$  jest silnym predyktorem zaawansowania niewydolności serca (istotne dodatnie korelacje z  $peakVO_2$  i ujemne z klasą NYHA), niezależnie od stosowania terapii i przyjmowanej dawki LBA. Część opublikowanych badań sugeruje, że niewydolność chronotropowa może mieć związek

przyczynowo-skutkowy z obniżoną wydolnością wysiłkową pacjentów (109, 110). Nowsze opracowania przynoszą z kolei odmienne wnioski. Witte i wsp. (104), badając chorych z niewydolnością serca i rytmem zatokowym, wykazali, że pacjenci z niewydolnością chronotropową mają obniżoną wydolność wysiłkową, ale nachylenie krzywej zależności HR i peakVO<sub>2</sub> jest podobne w grupach z niewydolnością chronotropową i bez niej. Według autorów, może to oznaczać, że częstotliwość rytmu serca była zbliżona przy podobnych obciążeniach pracą, a obniżenie HR prawdopodobnie wynika po prostu z wykonywanego wysiłku lub czasu jego trwania. Pacjenci przyjmujący LBA mieli obniżone HR<sub>max</sub> i bardziej nasiloną niewydolność chronotropową, ale nie miało to wpływu na ostateczną wartość peakVO<sub>2</sub>, pomimo dłuższego czasu trwania wysiłku (104). W swoim kolejnym badaniu poświęconym temu zagadnieniu (111), Witte i Clark wykazali, że pomimo obniżonej maksymalnej częstotliwości rytmu serca pacjenci z niewydolnością serca mają większą częstotliwość rytmu przy poszczególnych stopniach obciążenia, co sugeruje, że ograniczenie HR podczas wysiłku jest raczej skutkiem, a nie przyczyną nietolerancji wysiłku w tym zespole chorobowym. Podobny wydźwięk mają wnioski z opublikowanego niedawno badania Al-Najjara i wsp. (112), w którym oceniano 411 chorych z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory (w tym 14,6% chorych z migotaniem przedsionków). Autorzy obserwowali krótszy czas trwania wysiłku i niższe maksymalne zużycie tlenu w grupie z upośledzonym przyspieszaniem rytmu serca w odpowiedzi na wysiłek fizyczny. Niewydolność chronotropowa nie wiązała się jednak z gorszym rokowaniem, w przeciwieństwie do braku stosowania LBA (112).

Innym istotnym parametrem, który badano w niniejszej pracy, jest zwalnianie rytmu zatokowego po zakończeniu wysiłku (HRR). W przedstawianej rozprawie oceniano ten parametr w czterech kolejnych minutach od zakończenia wysiłku, stwierdzając utrzymywanie się istotnej różnicy pomiędzy zdrowymi ochotnikami i chorymi z niewydolnością serca w każdej minucie pomiaru. Ponadto w analizie jednoczynnikowej wykazano, że brak istotnego spadku częstotliwości rytmu serca po czterech minutach od zakończenia wysiłku ( $HRR_4 \leq 57/\text{min}$ ) ma istotne znaczenie rokownicze, kwalifikując badanych do grupy obciążonej ponad 2-krotnie większym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Jak wykazano w innych badaniach, za szybki powrót rytmu serca do poziomu wyjściowego w przeważającej mierze odpowiada reaktywacja modulacji przywspółczulnej, a zaburzenie równowagi przywspółczulno-współczulnej sprzyja występowaniu niekorzystnych tachyarytmii komorowych (113-115). Lahiri i Wang

postulowali, że indukowana wysiłkiem fizycznym wzmożona aktywność układu współczulnego i wyhamowanie modulacji przywspółczulnej mogą utrzymywać się jeszcze przez 45 minut po zakończeniu wysiłku. Imai i wsp. w swoim ciekawym eksperymencie (115) przeciwstawili wyniki powrotu częstotliwości rytmu serca oznaczanego u sportowców, zdrowych ochotników i pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Okazało się, że szybki spadek RR w początkowym okresie po wysiłku (30 i 120 sekund) notowany u sportowców nie występował w niewydolności serca. Po podaniu atropiny u sportowców efekt szybkiego spadku ustępował a krzywa zmian RR przybierała zdecydowanie mniej stromy przebieg (podobny do chorych z niewydolnością serca). Analogiczne wnioski wynikają z przytaczanej wcześniej pracy z Cambridge (100), w której oceniano powysiłkowy profil rytmu na podstawie analizy spektralnej zmienności rytmu serca i zmienności oddechowej. W publikowanych dotychczas badaniach klinicznych nad HRR obserwowano głównie chorych z chorobą wieńcową, u których badano HRR głównie w 1. lub 2. minucie od zakończenia obciążenia. W jednym z pierwszych dużych badań w tym zakresie (116), oceniano 2428 kolejnych pacjentów kierowanych po raz pierwszy na test wysiłkowy i badanie scyntygraficzne serca z powodu objawów dławicowych. HRR<sub>1</sub> badano po zakończeniu wysiłku, w czasie tzw. okresu schładzania (2,4 km/h, nachylenie 2,5%). Wykazano, że HRR<sub>1</sub> ≤ 12/min był silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Z kolei, HRR ≤ 22/min mierzony w 2. minucie po zakończeniu testu wraz z obecnością niewydolności chronotropowej uznano za istotny parametr w ocenie rokowania w podobnej grupie ponad 1900 mężczyzn badanych przez Myersa i wsp. (117), przy czym HRR był słabszym predyktorem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż niewydolność chronotropowa. Znaczenie rokownicze tego parametru potwierdzono w kolejnych badaniach i również w innych jednostkach chorobowych (118-121). Racine i wsp. (122), badając zachowanie HRR w grupie 23 chorych z niewydolnością serca (NYHA II lub III) i w grupie kontrolnej osób zdrowych, zwrócili uwagę na wpływ terapii LBA na ten parametr. Ocena HRR w trzech kolejnych minutach po zakończeniu wysiłku wykazała brak istotnych zmian wartości tych zmiennych po półrocznej terapii LBA, przy jednoczesnym obniżeniu HR<sub>0</sub>, HR<sub>max</sub> i HRR<sub>es</sub>, co wskazywałoby, że LBA działając na hamowanie aktywacji współczulnej nie wpływają na szybkość reakcji przywspółczulnej (bezwzględne obniżenie częstotliwości rytmu serca pozostaje podobne). W 2006 roku Arena i wsp. oceniali wartość tego parametru (HRR) w przewidywaniu zgonów sercowo-naczyniowych w niewydolności serca (123). W grupie niespełna 90 pacjentów ze stabilną CHF, u których wykonywali test

spiroergometryczny z aktywnym okresem schładzania (1,6 km/h, 0%), potwierdzili znaczenie rokownicze  $HRR_1$  wraz z  $VE/VCO_2$  slope. Analiza krzywej ROC dla  $HRR_1$  w tym badaniu wskazywała 6,5/min jako wartość odcięcia dla tego parametru i dla tego poziomu oznaczano wartość predykcyjną. Inna grupa pod kierownictwem Tanga (124), zajmując się omawianym zagadnieniem, oprócz potwierdzenia znaczenia prognostycznego  $HRR_1$  (bez podania punktów odcięcia), analizowała również wpływ leczenia LBA i protokołu testu na uzyskane wyniki. Okazało się, że wybór testu wysiłkowego miał istotne implikacje kliniczne ( $HRR_1$  w protokole Bruce'a był istotnie większy w porównaniu do protokołu Naughtona, 26 vs. 20/min). Niestety, nie porównano różnych protokołów okresu schładzania (który w tym badaniu był identyczny ze stosowanym w naszym ośrodku – pozycja siedząca, bez obciążenia). Podobnie jak Racine (122), w badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami z LAB i bez nich. W swoim kolejnym badaniu z 2010 roku (125), zespół Areny, tym razem na większej populacji chorych ze stabilną CHF, ugruntował pozycję  $HRR \leq 16$ /min jako markera o istotnym znaczeniu rokowniczym, niezależnie od stosowania leczenia  $\beta$ -adrenolitycznego. Parametr ten był silniejszym predyktorem wystąpienia zgonu z przyczyn sercowych niż LVEF czy  $VE/VCO_2$  slope. Według grupy Shinoda i wsp. z Japonii (126), badającej chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową, niekorzystne znaczenie rokownicze  $HRR_1$  ( $\leq 12$ /min) było większe, gdy do analizy włączono podwyższone spoczynkowe stężenie BNP.

Na podstawie przytoczonych prac widać wyraźną rozbieżność w wyborze istotnego klinicznie punktu odcięcia dla  $HRR_1$  (6,5 vs. 12 vs. 16) i czasu monitorowania (1 lub 2 minuty) oraz protokołu fazy odpoczynku (bierna vs. czynna), co z kolei skutkuje nadal dość małym zastosowaniem praktycznym tego prostego parametru. Wynika to po części z różnorodności grup poddawanych ocenie, różniących się przede wszystkim schematami leczenia, szczególnie w starszych pracach (mały odsetek chorych z LBA i inhibitorami ACE, powszechniejsze stosowanie digoksyny, włączanie chorych z migotaniem przedsionków). Dlatego potrzeba nadal badań prowadzonych na większej liczbie chorych leczonych optymalnie zgodnie z bieżącymi standardami sztuki. W niniejszej rozprawie, w optymalnie leczonej grupie, nie uzyskano istotnego znaczenia prognostycznego dla  $HRR_1$  w zakresie całkowitej śmiertelności, co może wynikać m.in. z mniejszej liczebności badanej populacji, ale również z wpływu leczenia (maksymalna tolerowana dawka LBA u prawie wszystkich chorych). Podjęta po raz pierwszy próba oszacowania znaczenia klinicznego monitorowania HRR w czterech kolejnych minutach od zakończenia testu

wysiłkowego wskazała, że przetrwałe zaburzenie równowagi współczulno-przywspółczulnej (mierzone wolniejszym spadkiem HR po wysiłku) wiąże się z gorszym rokowaniem. Jak już wspomniano powyżej, ten niekorzystny trend osiągnął istotność statystyczną dopiero w czwartej minucie po wysiłku ( $HRR_4$ ). Można spekulować, że nawet optymalna dawka leków  $\beta$ -adrenolitycznych nie zmienia profilu powysiłkowego pobudzenia współczulnego u chorych z niewydolnością serca, pozostając bez wpływu na szybkość reakcji przywspółczulnej.

Z tego punktu widzenia ciekawe wydają się – opisane tutaj po raz pierwszy – zależności pomiędzy szybkością zwalniania HR w kolejnych minutach po wysiłku a przyrostem częstotliwości rytmu serca w 1. minucie ( $\Delta HR_{1min}$ ) i w czasie całego wysiłku ( $\Delta HR_{max}$ ) oraz maksymalną częstotliwością na szczycie wysiłku ( $HR_{max}$ ). Widać, że szybkość powysiłkowego „schładzania” mięśnia sercowego silnie zależy od stymulacji całkowitej i maksymalnej, a w znacznie mniejszym stopniu od stymulacji w pierwszej minucie wysiłku fizycznego. Biorąc pod uwagę wyniki innych badań, można domniemywać, że narastający stopniowo w czasie wysiłku odsetek stymulacji adrenergicznej na zasadzie odruchowej moduluje wielkość reakcji przywspółczulnej po jego ustaniu. Podobnie nie znaleziono istotnej zależności pomiędzy 1. minutowym przyrostem HR a maksymalnym zużyciem tlenu, podczas gdy dla  $HR_{max}$  i  $\Delta HR_{max}$  zależność ta była istotna.

W niniejszej rozprawie odnotowano również istotne powiązania parametrów testu wysiłkowego z wykładnikami nasilenia niewydolności serca, tj. stężenie BNP,  $peakVO_2$  i  $VE/VCO_2slope$ , o ugruntowanym znaczeniu klinicznym i rokowniczym. Stwierdzona ujemna korelacja  $HRR$  ze spoczynkowym stężeniem BNP wskazuje na zależność tego pierwszego parametru od stopnia nasilenia niewydolności serca. Wykazane silne powiązania  $\Delta HR_{max}$ ,  $HR_{max}$  i  $HRR$  w kolejnych minutach po wysiłku, z maksymalnym pochłanianiem tlenu ( $peakVO_2$ ) oraz brak takiej zależności dla  $\Delta HR_{1min}$  mogą wskazywać na powiązanie tego parametru oddechowego z aktywacją współczulnego układu nerwowego rosnącą w czasie wysiłku i nadmiernie podtrzymywaną po jego zakończeniu w wyniku niedostatecznej reakcji przywspółczulnej i, najprawdopodobniej, dodatkowej stymulacji neurohormonalnej (9, 13, 15). W pewnym stopniu istnienie takiej interakcji może potwierdzać wykazana tutaj zależność wydolności wysiłkowej od spoczynkowego napięcia układu nerwowego w ocenie HRV (słaba dodatnia korelacja z parametrami charakteryzującymi aktywność współczulną). Istotnym elementem tego upośledzonego

łańcucha odruchowego mogą być również ośrodkowe mechanizmy regulujące funkcjonowanie układu autonomicznego i zależna od zaawansowania niewydolności serca aktywacja poszczególnych układów organizmu (13, 22). Silne zależności HRR z innymi parametrami CPET pozwalają na przewidywanie zmienności tych drugich, co ma znaczenie w sytuacji, gdy aparatura do przeprowadzenia testu spiroergometrycznego nie jest dostępna. Podobne obserwacje przedstawili niezależnie cytowani wyżej badacze z Kanady (127) i Włoch (123).

Pewną rolę w zaburzeniu odpowiedzi układu przywspółczulnego może odgrywać również upośledzenie odczynowości eferentnych mechanoreceptorów wysokociśnieniowych, obejmujących głównie baroreceptory tętnicze i baroreceptory sercowo-płucne. Uszkodzenie tego układu odruchowego może być wielopoziomowe, ale wypadkowym efektem będzie m.in. upośledzona reakcja układu krążenia na wzmożoną stymulację sympatyczną. Wskazują na to pośrednio wykazane w niniejszej pracy zależności pomiędzy odruchem z baroreceptorów i zmianami częstotliwości rytmu serca po zakończeniu wysiłku. Upośledzenie tego odruchu koreluje dodatnio z wolniejszym powrotem rytmu serca do wartości sprzed wysiłku, a siła tej korelacji w badanej populacji rosła wraz z czasem upływającym od zakończenia wysiłku (największa dla HRR<sub>4</sub>). Ocena powiązania spoczynkowych oznaczeń BRS z parametrami testu spiroergometrycznego wykazuje słabą dodatnią korelację z peakVO<sub>2</sub>, wskazując, że pacjenci z niewydolnością serca ze sprawniejszym odruchem z baroreceptorów tętnicznych mają lepszą wydolność wysiłkową, najprawdopodobniej poprzez wpływ na ośrodkowe mechanizmy sterujące pojemnością minutową serca i oporem obwodowym. Podobne zagadnienie było zresztą badane w stabilnej klinicznie grupie chorych po przebytych świeżym zawale serca, których poddawano testowi wysiłkowemu na cykloergometrze (128). Autorzy oprócz wykazania podobnej zależności BRS i peakVO<sub>2</sub>, obserwowali również istotne powiązanie BRS z wartościami objętości minutowej (CO), rzutu serca (SV) i obwodowego oporu naczyniowego (TPR), argumentując na tej podstawie wpływ baroreceptorów na ośrodkowe, ale również, obwodowe mechanizmy hemodynamiczne uruchamiane podczas wysiłku fizycznego. W badaniu własnym nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy BRS i nieinwazyjnie oznaczanymi parametrami hemodynamicznymi w spoczynku. Innym ciekawym spostrzeżeniem jest wolniejszy powrót częstotliwości rytmu zatokowego po zakończeniu wysiłku i związana z tym stłumiona reaktywacja układu przywspółczulnego u osób z większym spoczynkowym przeciążeniem objętościowym układu krążenia,



wyrażonym stężeniem BNP. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac poświęconych temu zagadnieniu.

Analiza BRS u pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu z osobami zdrowymi wskazuje na istotne wyjściowe stłumienie reakcji baroreceptorów na spontaniczne zmiany ciśnienia tętniczego w spoczynku w niewydolności serca. Sytuacja ta może być odzwierciedleniem swoistej adaptacji autonomicznego układu nerwowego do nadmiernej aktywacji adrenergicznej obserwowanej w niewydolności serca. Podobne zjawisko przesunięcia progu aktywacji baroreceptorów tętniczych obserwuje się podczas fizjologicznej reakcji baroreceptorów na wysiłek fizyczny. Adrenergiczna stymulacja mięśni szkieletowych prowadzi do aktywacji mechanoreceptorów i receptorów metabolicznych, co z kolei wymusza „przeprogramowanie” docelowej wartości ciśnienia tętniczego na wyższą i zwiększenie przez to zakresu maksymalnej aktywacji współczulnej, co jest konieczne do kontynuowania wysiłku (129-132). W innym badaniu Fukuma i wsp. konkludują, że zaburzenie mechanizmu odruchowego baroreceptorów w sytuacji spadku ciśnienia tętniczego może prowadzić do obniżonej wydolności i promowania aktywacji współczulnej (133).

Ponieważ BRS pozwala w pewnym stopniu na kwantyfikację aktywności przywspółczulnej w odpowiedzi na arytmogenną stymulację współczulną (134), w rozprawie przeprowadzono ocenę rokowniczego znaczenia tego parametru. Nie wykazano istotnego wpływu  $BRS \leq 6,2$  ms/mm Hg na przeżywalność w badanej grupie (wartość odcięcia dla niewydolności serca wyznaczona w niniejszym badaniu na podstawie analizy krzywej ROC). Podobnie nie uzyskano istotności statystycznej dla  $BRS < 3,1$  ms/mm Hg, czyli wartości wyznaczonej w badaniu ATRAMI i powielanej następnie w innych pracach (135, 136). W badaniu ATRAMI, La Rovere i wsp. oceniali znaczenie odruchu baroreceptorów i zmienności rytmu serca w prognozowaniu zgonów z przyczyn sercowych u 1284 chorych po świeżo przeżytym zawale serca (do 27 dni). Analiza obejmowała BRS, SDRR i występowanie komorowych zaburzeń rytmu. Pomiar BRS odbywał się inwazyjnie z zastosowaniem fenylefryny, a HRV analizowano w 24-godzinnym zapisie EKG. Badanie wykazało, że  $BRS \leq 3,0$  ms/mm Hg, podobnie jak SDRR, jest niezależnym czynnikiem prognostycznym po zawale serca, a połączenie tych parametrów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (<35%) zdecydowanie zwiększa ich moc prognostyczną. Wyliczając ograniczenia badania, autorzy podkreślili zmienność pomiarów BRS w czasie, wynikającą z uzależnienia od licznych czynników zakłócających, w tym stanu

emocjonalnego i aktywności badanych. Należy dodać, że w tym badaniu tylko 20% pacjentów przyjmowało  $\beta$ -adrenolityki, a 9% - antagonistów kanałów wapniowych. Ta sama grupa badaczy prowadziła ocenę BRS w populacji z niewydolnością serca (137). Średnia wartość BRS w badanej grupie była niska i wynosiła zaledwie 3,9 ms/mm Hg. Również w tej pracy wskazano BRS jako niezależny czynnik prognostyczny zgonu lub pilnego przeszczepu serca, który dobrze koreluje ze stanem hemodynamicznym i klinicznym pacjenta. Co istotne, w tym badaniu tylko 5% chorych przyjmowało LBA. Niemniej, w nowszym badaniu ten sam zespół wykazał utrzymanie rokowniczego znaczenia obniżonego BRS niezależnie od leczenia LBA u pacjentów z niewydolnością serca (138). W badaniu tym wrażliwość odruchu z baroreceptorów oceniano inwazyjnie na podstawie testu z fenylefryną i jako nieprawidłową przyjęto wartość  $BRS < 3,0$  ms/mm Hg. Z przedstawionych danych wynika, że w grupie, która stosowała  $\beta$ -adrenolityki wartość BRS była ponad dwukrotnie wyższa w porównaniu z osobami nieleczonymi LBA (5,1 vs. 2,0), osiągając w grupie z  $BRS > 3$  ms/mm Hg średnią wartość 7,7 ms/mm Hg. Podobnie istotnie wyższe były średnie wartości SDRR i  $peakVO_2$ . W analizie własnej, w grupie chorych o podobnej charakterystyce średnia wartość BRS była większa niż w cytowanym badaniu, podobnie jak  $peakVO_2$ , co może wynikać właśnie z optymalnego leczenia badanej grupy LBA w maksymalnych tolerowanych dawkach. W przytaczanej pracy La Rovere i wsp. wartość BRS była istotnie obniżona przy wyższych stopniach zaawansowania niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA, co nie znalazło potwierdzenia w niniejszej rozprawie. Podobnie do pracy La Rovere, stwierdzono obniżenie BRS przy szybszej spoczynkowej częstotliwości pracy serca i mniejszej całkowitej zmienności rytmu serca, wyrażonej jako SDRR, co wiąże się z opisaną powyżej przewagą stymulacji współczulnej.

W badanej populacji własnej stwierdzono również zależności pomiędzy spoczynkowymi wartościami BRS a zmianami HR w czasie wysiłku fizycznego i po jego zakończeniu. Stwierdzono istotne, ale słabe, powiązanie zahamowania odruchu z baroreceptorów tętniczych z niższymi wartościami HRR w kolejnych minutach odpoczynku. Zbliżone zależności obserwowano dla okresu narastania HR w 1. minucie oraz w czasie całej fazy wysiłku. W innej pracy, Fukuma i wsp. (139) oceniali podobne korelacje w niewielkiej grupie ( $n=25$ ) osób z różnymi jednostkami chorobowymi (dławica piersiowa, przebyty zawał serca, kardiomiopatia). Badacze wskazali na upośledzenie chronotropizmu u osób z wyjściowym obniżeniem BRS, podsumowując, że hamowanie

BRS wpływa na aktywację przywspółczulną na wstępnym etapie wysiłku fizycznego oraz na modulację współczulną rytmu serca na późniejszych etapach obciążenia. W pracy tej nie oceniano jednak chorych z niewydolnością serca, a autorzy nie podali też odsetka osób przyjmujących LBA.

Ciekawie wypada porównanie grupy przyjmującej selektywne i nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki. W niniejszym badaniu pacjenci przyjmowali indywidualnie zoptymalizowane dawki karwedilolu (nieselektywny antagonist receptorów  $\beta$ - i  $\alpha$ 1-adrenergicznych) oraz metoprololu lub bisoprololu (selektywny antagonist receptorów  $\beta$ 1-adrenergicznych). Na podstawie porównania obu grup wykazano istotne zwiększenie wrażliwości odruchu z baroreceptorów w grupie leczonej karwedilolem w porównaniu do selektywnych LBA (metoprolol lub bisoprolol), co może wynikać z dodatkowego blokowania przez karwedilol sercowych receptorów  $\beta$ 2-adrenergicznych, przez co zmniejsza się wychwyty noradrenaliny i stymulacja współczulna w sercu, oraz receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych, co z kolei prowadzi m.in. do rozszerzenia łożyska naczyniowego, i – w konsekwencji – zwiększenia wpływu układu przywspółczulnego. Zaskakująco, w grupie przyjmującej karwedilol odnotowano nieco niższą frakcję wyrzutową lewej komory (-5%). Ponieważ w większości badań udokumentowano poprawę frakcji wyrzutowej po zastosowaniu LBA w niewydolności serca, można domniemywać, że wynik ten może oznaczać gorszą wyjściową funkcję skurczową lewej komory w tej grupie, co jeszcze bardziej podkreślałoby znaczenie poprawy BRS (w obliczu potencjalnie większej stymulacji adrenergicznej). Warto podkreślić, że opóźnienie odruchu baroreceptorów ( $\tau$ ) było podobne dla wszystkich stosowanych w badaniu  $\beta$ -adrenolityków. Azevedo i wsp. (140) porównywali oba leki w kontekście wpływu na uwalnianie norepinefryny oraz wypadkowej układowej i sercowej aktywności współczulnej. Leczenie karwedilolem powodowało istotne zmniejszenie ogólnego i miejscowego stężenia norepinefryny, czego nie rejestrowano w grupie leczonej metoprololem. Żaden z leków nie wpływał na stymulację współczulną mięśni szkieletowych badanej przy użyciu mikroneurografii, co łącznie sugeruje dodatkowe korzystne działanie karwedilolu poprzez blokowanie obwodowych receptorów adrenergicznych. W kolejnym badaniu (141) ten sam zespół udowodnił wpływ przewlekłego stosowania obu leków (4 miesiące, karwedilol lub metoprolol) na zwiększenie przywspółczulnej modulacji rytmu serca wskutek opisanego powyżej blokowania presynaptycznych receptorów  $\beta$ 2-adrenergicznych, które ułatwiają wychwyty norepinefryny. Nie przytoczono niestety porównania działania obu leków.

Ciekawa może być dalsza analiza tego zjawiska, szczególnie w kontekście stosowanych dawek LBA oraz połączenia z innymi lekami, które mogą istotnie wpływać na autonomiczną regulację układu krążenia (np. leki modulujące układ RAA). W jednym badaniu z Chin (142), w którym porównywano efekty podawania atenololu i celiprololu grupie 31 chorych z niewydolnością serca, odmiennie niż w prezentowanej rozprawie, stwierdzono poprawę odczynowości baroreceptorów i zwiększenie mocy widma w zakresie wysokich częstotliwości podczas leczenia metoprololem i brak wpływu celiprololu na te parametry, co autorzy tłumaczą większą przenikalnością tego pierwszego przez barierę krew-mózg i przez to możliwość wywierania dodatkowo większego działania ośrodkowego.

Innym mało badanym fenomenem, który obserwowano w prezentowanym badaniu, było zniesienie opóźnienia odruchu baroreceptorów tętniczych ( $\tau$ ) w grupie niewydolności serca w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami oraz istotne skrócenie tego opóźnienia w grupie nieprzyjmującej LBA. Dotychczas nieco zaniebywane zjawisko, opisujące czas potrzebny do zmiany szybkości rytmu serca w odpowiedzi na wahania ciśnienia tętniczego, zostało opisane niedawno przez grupę z naszego ośrodka w populacji pacjentów z kardiomiopatią przerostową i nadciśnieniem tętniczym (143). Podobnie jak w mojej pracy, stosowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych powodowało normalizację opóźnienia BRS i brak istotnej różnicy pomiędzy chorymi a osobami zdrowymi. Jest to kolejny dotychczas mało poznany wymierny efekt działania LBA w środowisku ciągłej stymulacji współczulnej w przewlekłej niewydolności serca.

Porównanie parametrów odczynowości autonomicznego układu nerwowego w kontekście przeżycia badanej grupy nie wykazało istotnych różnic pomiędzy wskaźnikami okołowysiłkowej zmienności rytmu zatokowego, BRS i HRV. Przyczyną może być niewielka badana populacja. W jednoczynnikowej analizie Coxa istotne znaczenie rokownicze stwierdzono dla opisanego już powyżej  $HRR_4 \leq 57/\text{min}$ , co jest nowym, dotychczas nieopisywanym, faktem. Krzywe przeżycia dla  $HRR_2$  i  $HRR_3$  wykazują tendencję do rozchodzenia się, jednak różnice nie uzyskały istotności statystycznej. Silniejszymi predyktorami w tej grupie były  $BNP > 31,5 \text{ pg/ml}$ ,  $\text{peakVO}_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$  i  $VE/VCO_2\text{slope} > 29$ . Analiza wieloczynnikowa wskazała tylko  $VE/VCO_2\text{slope} > 29$  jako niezależny czynnik prognostyczny w badanej populacji. Parametr ten jest już dobrze przebadany i wynik ten jest zgodny z rezultatami innych badań (59, 144, 145).

W przeciwieństwie do często badanej niewydolności serca w przebiegu choroby niedokrwiennej, dotychczas niewiele pisano na temat odczynowości układu autonomicznego u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową. Brakuje też porównania tych dwóch najczęstszych przyczyn niewydolności serca w zakresie oceny układu autonomicznego. W niniejszej rozprawie podjęto taką próbę. Można było przypuszczać, że etiologia niewydolności serca będzie miała istotny wpływ na zachowanie układu autonomicznego, chociażby ze względu na częstsze występowanie dobrze poznanych czynników ryzyka choroby wieńcowej, w tym otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy palenia tytoniu, oraz przebytych epizodów niedokrwienych, które istotnie pogarszają przebieg choroby, zaburzają autonomiczne mechanizmy odruchowe i pogarszają rokowanie. W niniejszym badaniu własnym podgrupa z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM) była dwukrotnie większa niż podgrupa z niedokrwinnym uszkodzeniem serca (ICM). Uzyskane dla większości parametrów podobne wyniki przemawiają za brakiem wpływu etiologii niewydolności serca na badane parametry kliniczne. W grupie DCM obserwowano jedynie lepszą wydolność wysiłkową ( $peakVO_2$ ,  $VE/VCO_2slope$ ) przy wyższej wyjściowej częstotliwości rytmu serca i obniżonych spoczynkowych parametrach analizy czasowej HRV (SDRR i RMSSD) jak i wartościach deskryptorów wykresu Poincaré odstępów RR, tj. SD1, który odzwierciedla aktywność układu przywspółczulnego, i SD2, który jest wykładnikiem aktywności współczulnej i przywspółczulnej (58). Pozostaje to po części zgodne z przytoczonymi wcześniej obserwacjami Notarius i wsp. (43), którzy opisywali wzmożenie stymulacji współczulnej w niewydolności o podłożu niedokrwinnym i przez to gorszą wydolność wysiłkową w tej grupie w porównaniu z kardiomiopatią pozaniedokrwinną. Jak argumentowali, wzmożona aktywacja adrenergiczna w ICM może wynikać z dodatkowej stymulacji dośrodkowych włókien współczulnych przez niedokrwione obszary serca i poprzez uszkodzenie mechanoreceptorów – do uszkodzenia szlaku odruchowej aktywacji przywspółczulnej (43, 146). Ponadto Notarius wskazywała powiązanie zaburzenia w zakresie HRV i pogorszenia funkcji skurczowej lewej komory. Z kolei, Urbanek i wsp. (45) wykazali, że większy zakres odchyłań autonomicznej stymulacji serca występował w grupie ICM (obniżenie mocy widma w zakresie LF i HF), ale był niezależny od funkcji skurczowej lewej komory. Podobnie jak w niniejszej rozprawie, Grassi i wsp. nie znaleźli istotnych różnic pomiędzy grupami z ICM i DCM w zakresie wrażliwości odruchu z baroreceptorów wysokociśnieniowych, ale jak wspomniano na wstępie, nie wiadomo ilu pacjentów przyjmowało LBA (44). Na pewno to ciekawe zagadnienie wymaga szerzej zakrojonych

badania, które opiszą dokładniej ewentualne faktyczne różnice w modulacji autonomicznej w tych dwóch grupach etiologicznych i być może określą odmienne cele terapeutyczne.

## **Ograniczenia badania**

Głównym ograniczeniem badania jest stosunkowo mała liczebność badanej populacji. W badanej grupie przeważają chorzy z kardiomiopatią rozstrzeniową, odwrotnie niż w większości dotychczas przeprowadzonych badań. Przeprowadzone jednak analizy porównawcze obu grup i zestawienie z dostępnymi danymi literaturowymi wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy tymi podgrupami w zakresie większości parametrów odczynowości układu autonomicznego, ale również parametrów testu spiroergometrycznego i badania echokardiograficznego.

W badanej populacji większość chorych przyjmowała LBA, poza 4 osobami, co może w niewielkim stopniu wpływać na wyniki. Grupa ta została wyłączona z analiz dotyczących wpływu  $\beta$ -adrenolityków na odczynowość układu autonomicznego. Z kolei, porównanie grupy przyjmującej LBA z grupą bez tego leczenia obarczone może być pewnym błędem ze względu na małą liczebność tej ostatniej.

Ponadto, w badanej grupie obserwowano duży rozrzut spoczynkowych stężeń BNP, co może świadczyć o niejednorodnym stanie hemodynamicznym badanej populacji. W celu zapewnienia minimalnego wpływu czynników zakłócających, oznaczenia BNP prowadzono według wystandaryzowanej procedury opisanej w punkcie Materiał i metody.

Analiza zmienności rytmu serca przeprowadzona została w oparciu o nieinwazyjne pomiary fali tętna, co może prowadzić do pewnych odchyżeń, szczególnie w sytuacji występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych lub nadkomorowych z deficytem tętna. Podczas każdej sesji prowadzone było jednak ciągłe monitorowanie zapisu EKG, co pozwalało weryfikować na bieżąco występowanie arytmii i umożliwiało wybór optymalnego okresu rejestracji. Jak sygnalizowano we wstępie, metoda nieinwazyjnych pomiarów hemodynamicznych nie jest szeroko stosowana, między innymi ze względu na zmienność pomiarów oraz pewne odchylenia w stosunku do pomiarów inwazyjnych, choć istnieją publikacje, które potwierdzają przydatność takich oznaczeń (147-149). W celu zmniejszenia liczby możliwych artefaktów ruchowych (pomiar dokonywany na palcu ręki), badanie prowadzono w godzinach rannych, w dedykowanym pomieszczeniu, w celu zapewnienia porównywalnego komfortu wszystkim uczestnikom badania. Wszystkie te czynniki należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników będących pochodnymi nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia.

# Wnioski

1. U chorych z optymalnie leczoną niewydolnością serca występuje odmienna, w porównaniu z osobami zdrowymi, odczynowość układu autonomicznego, wyrażająca się upośledzeniem wydolności chronotropowej i opóźnieniem zwalniania częstotliwości rytmu serca po wysiłku, obniżeniem wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętnicznych i odmiennym profilem zmienności rytmu serca.
2. Istnieje silna zależność pomiędzy odczynowością układu autonomicznego, mierzoną związanymi z wysiłkiem zmianami częstotliwości rytmu serca, a wykładnikami wydolności wysiłkowej o udokumentowanym znaczeniu prognostycznym, tj.  $\text{peakVO}_2$ ,  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  i BNP.
3. Etiologia niewydolności serca nie ma wpływu na stopień upośledzenia odruchu z baroreceptorów tętnicznych i opóźnienie tego odruchu.
4. Nieselektywny  $\beta$ -adrenolityk, karwedilol, oprócz blokady współczulnej, nasila działanie części przywspółczulnej autonomicznego układu nerwowego u chorych z niewydolnością serca.
5. W grupie optymalnie leczonych chorych z niewydolnością serca parametry opisujące modulację współczulno-przywspółczulną, poza upośledzeniem zwalniania częstotliwości serca po wysiłku, nie wykazały istotnej wartości rokowniczej.

# Streszczenie

## Wstęp

Wiele z dotychczas przeprowadzonych badań potwierdza istotną rolę jaką w niewydolności serca odgrywa zaburzenie funkcji autonomicznego układu nerwowego i znaczenie rokownicze parametrów tę funkcję opisujących. Oprócz czynników etiologicznych, nadmierna aktywacja współczulna, upośledzona odpowiedź przywspółczulna i zaburzenie równowagi w układzie renina-angiotensyna-aldosteron odgrywają zasadniczą rolę w podtrzymywaniu mechanizmów prowadzących do progresji niewydolności serca i w zwiększeniu ryzyka zgonu z powodu groźnych arytmii komorowych. Niektóre markery odczynowości autonomicznego układu nerwowego opisano jako znaczące czynniki rokownicze, jednak nie znalazły one zastosowania w codziennej praktyce. Ponadto, nie do końca poznane są ich wzajemne powiązania i relacje z innymi wskaźnikami – klinicznymi i laboratoryjnymi – szczególnie w kontekście współcześnie stosowanego, optymalnego leczenia niewydolności serca.

## Cel

1. Ocena odczynowości układu autonomicznego u chorych z niewydolnością serca w oparciu o analizę:
  - a) wybranych parametrów testu wysiłkowego na bieżni ruchomej;
  - b) wrażliwości odruchu baroreceptorów i opóźnienia odruchu baroreceptorów;
  - c) spoczynkowej zmienności rytmu serca.
2. Ocena zależności pomiędzy wykładnikami odczynowości układu autonomicznego i wybranymi parametrami rokowniczymi (peakVO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>slope, stężenie BNP) oraz stosowanym leczeniem β-adrenolitycznym u pacjentów z niewydolnością serca.
3. Ocena wartości rokowniczej i przydatności klinicznej badanych parametrów odczynowości układu autonomicznego u optymalnie leczonych chorych z niewydolnością serca.

## Materiał i metody

Do badania włączono 73 chorych (grupa CHF, 61 mężczyzn, NYHA średnio 2,7) w średnim wieku 49,17±10,57 lat z wyrównaną niewydolnością serca w przebiegu choroby niedokrwiennej (ICM, n=23) i kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM, n=50). Wszyscy chorzy w chwili badania stosowali optymalne leczenie farmakologiczne niewydolności serca w maksymalnych tolerowanych dawkach leków. Grupę kontrolną (NOR) stanowiło



23 zdrowych ochotników dobranych pod względem wieku i płci. Wszystkim uczestnikom wykonano podstawowe badania, w tym testy laboratoryjne (z oznaczeniem stężenia peptydu natriuretycznego typu B [BNP]), badanie echokardiograficzne, 12-odprowadzeniowy zapis EKG, test wysiłkowy (ETT) z analizą gazów oddechowych (CPET) oraz nieinwazyjne monitorowanie tętna i ciśnienia tętniczego. W czasie testu wysiłkowego, oprócz standardowych zmiennych, oceniano następujące parametry rytmu serca: częstotliwość spoczynkową ( $HR_0$ ), maksymalną ( $HR_{max}$ ) i ich różnicę ( $\Delta HR_{max}$ ), rezerwę rytmu serca (HRRes), przyrost rytmu serca w 1. minucie testu ( $\Delta HR_{1min}$ ) oraz różnicę pomiędzy  $HR_{max}$  a częstotliwością rytmu w czterech kolejnych minutach od zakończenia testu (HRR<sub>1</sub> do HRR<sub>4</sub>). Wyznaczono również szczytowe pochłanianie tlenu (peakVO<sub>2</sub>) i nachylenie krzywej regresji wzrostu wentylacji minutowej na jednostkę wzrostu zużycia tlenu (VE/VCO<sub>2</sub>slope). Nieinwazyjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (Finometer, FMS, Holandia) prowadzono w spoczynku przez 30 minut, rejestrując parametry ciśnienia tętniczego oraz fali tętna. Na tej podstawie wyliczono parametry pochodne: wrażliwość odruchu baroreceptorów (BRS) i opóźnienie tego odruchu ( $\tau$ ) oraz standardowe parametry analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca (HRV). Dodatkowo, oceniono zależności pomiędzy spoczynkowymi parametrami HRV, BRS i  $\tau$  oraz zmiennymi ETT i CPET. Uwzględniono wpływ  $\beta$ -adrenolityków na BRS i  $\tau$  oraz występowanie niewydolności chronotropowej (definiowanej jako przyrost częstotliwości rytmu serca podczas wysiłku  $<80\%$  przewidywanej  $HR_{max}$  i HRRes). Punktem końcowym badania w ocenie rokowania było wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub pilnego przeszczepu serca (HTx).

## Wyniki

W grupie chorych z niewydolnością serca, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono istotnie wyższe stężenie BNP (496,47±808,31 vs. 9,15±12,45 pg/ml), istotnie krótszy czas trwania wysiłku, niższe wartości  $HR_{max}$  (134,27±21,66 vs. 181,13±17,95 min<sup>-1</sup>) i  $\Delta HR_{max}$  (49,58±20,15 vs. 91,56±24,88 min<sup>-1</sup>), oraz niższe wartości HRR<sub>1</sub> (22,87±14,63 vs. 30,73±17,47 min<sup>-1</sup>), HRR<sub>2</sub> (42,11±21,21 vs. 58,74±20,10 min<sup>-1</sup>), HRR<sub>3</sub> (47,93±20,39 vs. 70,04±19,82 min<sup>-1</sup>) i HRR<sub>4</sub> (51,34±22,73 vs. 76,00±19,35 min<sup>-1</sup>,  $p<0,01$ ). Nie było istotnej różnicy między grupami w zakresie  $\Delta HR_{1min}$ . Cechy niewydolności chronotropowej obserwowano u 63 osób (86%). Pacjenci z CHF mieli istotnie obniżoną wydolność wysiłkową w porównaniu z grupą NOR (peakVO<sub>2</sub> 17,27±5,52 vs. 38,63±5,37 ml/kg/min, VE/VCO<sub>2</sub>slope 34,93±7,89 vs. 26,67±2,97,

$p < 0,001$ ). Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w analizie czasowej zmienności rytmu serca. Analiza widmowa wykazała w CHF istotnie niższe wartości mocy widma w zakresie niskich częstotliwości (LFnu:  $24,44 \pm 30,75$  vs.  $27,82 \pm 11,34$   $\text{ms}^2$ ,  $p = 0,024$ ) i wyższe wartości mocy widma w zakresie wysokich częstotliwości (HFnu:  $59,95 \pm 54,60$  vs.  $28,99 \pm 36,67$   $\text{ms}^2$ ,  $p = 0,002$ ).

W grupie chorych z niewydolnością serca obserwowano, w porównaniu ze zdrowymi, istotnie obniżoną średnią wartość BRS ( $7,19 \pm 5,21$  vs.  $11,70 \pm 6,42$   $\text{ms/mm Hg}$ ,  $p < 0,001$ ). Nie odnotowano natomiast istotnych różnic w opóźnieniu odruchu z baroreceptorów. Wielkość markerów odczynowości układu autonomicznego nie zależała od etiologii niewydolności serca.

Na podstawie analizy krzywych ROC dla poszczególnych parametrów wyznaczono wartości odcięcia dla niewydolności serca:  $\text{BNP} \geq 31,5$   $\text{pg/ml}$ ,  $\text{HRR}_1 \leq 16/\text{min}$ ,  $\text{HRR}_2 \leq 43/\text{min}$ ,  $\text{HRR}_3 \leq 58/\text{min}$ ,  $\text{HRR}_4 \leq 57/\text{min}$ ,  $\text{peakVO}_2 \leq 25,8$   $\text{ml/kg/min}$ ,  $\text{VE/VCO}_2\text{slope} > 29$  i  $\text{BRS} \leq 6,17$   $\text{ms/mm Hg}$  ( $p < 0,01$ ).

Wartość BRS (w przeciwieństwie do  $\tau$ ) była istotnie wyższa w grupie przyjmującej  $\beta$ -adrenolityki w porównaniu z osobami bez tego leczenia ( $8,64 \pm 6,81$  vs.  $7,42 \pm 6,07$   $\text{ms/mm Hg}$ ,  $p = 0,022$ ) oraz u osób leczonych karwedilolem w porównaniu do metoprololu/bisoprololu ( $7,6 \pm 5,5$  vs.  $4,5 \pm 2,0$   $\text{ms/mm Hg}$ ,  $p = 0,007$ ).

W okresie obserwacji (śr.  $48,6 \pm 18,6$  miesięcy) punkt końcowy wystąpił u 28 chorych (38%): 26 (35%) osób zmarło, u 2 (3%) wykonano pilny HTx. W grupie DCM zmarło 18 chorych (36%), w grupie ICM – 10 osób (43%). W jednoczynnikowej analizie Coxa stwierdzono, że istotny wpływ na przeżywalność miały następujące parametry:  $\text{HRR}_4 \leq 57$  (HR 2,67; 95%CI: 1,08-6,60,  $p = 0,033$ ),  $\text{BNP} \geq 31,5$  (HR 3,03; 95%CI: 1,05-8,74,  $p = 0,040$ ),  $\text{peakVO}_2 < 14$  (HR 3,33; 95%CI: 1,57-7,06,  $p = 0,002$ ) i  $\text{VE/VCO}_2\text{slope} > 29$  (HR 5,24; 95%CI: 1,58-17,40,  $p = 0,010$ ). W analizie wieloczynnikowej, uwzględniającej powyższe parametry, istotne znaczenie rokownicze wykazano wyłącznie dla  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  (HR 4,21, 95%CI: 1,20-14,73,  $p = 0,020$ ).

Spośród wzajemnych zależności pomiędzy różnymi zmiennymi, największą moc miały:

- ujemne korelacje spoczynkowego stężenia BNP z wartościami powysiłkowego zwalniania częstotliwości rytmu serca ( $\text{HRR}_1$  do  $\text{HRR}_4$ ) i maksymalnej częstotliwości podczas wysiłku ( $\text{HR}_{\text{max}}$ ),
- silne dodatnie korelacje pomiędzy  $\text{HR}_{\text{max}}$  i  $\text{HRR}_1$  do  $\text{HRR}_4$  (zależność ta stawała się mocniejsza wraz z czasem upływającym od zakończenia wysiłku), ponadto wszystkie wartości HRR korelowały istotnie dodatnio z  $\Delta\text{HR}_{1\text{min}}$ ,

- istotne dodatnie korelacje pomiędzy  $\text{peakVO}_2$  i  $\text{HRR}_1$  do  $\text{HRR}_4$  oraz  $\text{HR}_{\text{max}}$ .

### **Wnioski**

1. U chorych z optymalnie leczoną niewydolnością serca występuje odmienna, w porównaniu z osobami zdrowymi, odczynowość układu autonomicznego, wyrażająca się upośledzeniem wydolności chronotropowej i opóźnieniem zwalniania częstotliwości rytmu serca po wysiłku, obniżeniem wrażliwości odruchu z baroreceptorów tętniczych i odmiennym profilem zmienności rytmu serca.
2. Istnieje silna zależność pomiędzy odczynowością układu autonomicznego, mierzoną związanymi z wysiłkiem zmianami częstotliwości rytmu serca, a wykładnikami wydolności wysiłkowej o udokumentowanym znaczeniu prognostycznym, tj.  $\text{peakVO}_2$ ,  $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$  i BNP.
3. Etiologia niewydolności serca nie ma wpływu na stopień upośledzenia odruchu z baroreceptorów tętniczych i opóźnienie tego odruchu.
4. Nieselektywny  $\beta$ -adrenolityk, karwedilol, oprócz blokady współczulnej, nasila działanie części przywspółczulnej autonomicznego układu nerwowego u chorych z niewydolnością serca.
5. W grupie optymalnie leczonych chorych z niewydolnością serca parametry opisujące modulację współczulno-przywspółczulną, poza upośledzeniem zwalniania częstotliwości serca po wysiłku, nie wykazały istotnej wartości rokowniczej.

# Abstract

## Background

The essential role of autonomic nervous system dysfunction in chronic heart failure (CHF) and a predictive force of autonomic markers are well documented in a number of previous studies. In addition to an underlying pathology, excessive sympathetic activation, blunted vagal tone, disturbed sympathovagal balance and impaired renin-angiotensin-aldosterone system significantly contribute to progression of CHF and induction of life-threatening ventricular arrhythmias. Despite their documented prognostic value, the use of autonomic markers in clinical practice is uncommon. Moreover, their certain interrelations with other clinical and laboratory parameters, particularly in terms of state-of-the-art optimal medical therapy of CHF, require further research.

## Aim

1. Evaluation of the autonomic reactivity in subjects with chronic heart failure based on the analysis of:
  - a) selected parameters of exercise treadmill test (ETT);
  - b) baroreflex sensitivity (BRS) and baroreflex delay ( $\tau$ );
  - c) resting heart rate variability (HRV).
2. Evaluation of a possible relationship between the autonomic markers and selected risk predictors (peakVO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>slope, BNP) and  $\beta$ -blocker therapy in subjects with chronic heart failure.
3. Evaluation of a possible prognostic value and clinical usefulness of the analyzed autonomic markers in CHF subjects.

## Material and methods

Seventy-three patients (CHF group, 61 males, mean NYHA – 2.7), mean age 49.17±10.57 y/o, with chronic heart failure secondary to ischemic heart disease (ICM, n=23) or dilated cardiomyopathy (DCM, n=50) were enrolled. The control group (NOR) comprised 23 age- and sex-matched healthy volunteers. The patients were on optimal medical therapy for heart failure (individually and maximally up-titrated doses). All subjects had standard tests, including laboratory tests (including B-type natriuretic peptide [BNP] level), echocardiography, 12-lead ECG, cardiopulmonary exercise test (CPET) and non-invasive blood pressure and pulse rate monitoring (Finometer, FMS, the Netherlands). Apart from the standard ones, the following heart rate (HR) parameters were measured

from ETT: resting HR ( $HR_0$ ), maximum HR ( $HR_{max}$ ) and the difference between  $HR_{max}$  and  $HR_0$  ( $\Delta HR_{max}$ ), heart rate reserve (HRRes), the difference between HR at 1 min of exercise and  $HR_0$  ( $\Delta HR_{1min}$ ), heart rate recovery measured as the difference between  $HR_{max}$  and HR at 1, 2, 3 and 4 minutes after termination of ETT (HRR<sub>1</sub> through HRR<sub>4</sub>). Peak oxygen uptake (peakVO<sub>2</sub>) and minute ventilation to carbon dioxide production slope (VE/VCO<sub>2</sub>slope) were also measured from CPET. The non-invasive blood pressure and pulse rate monitoring were performed at rest for 30 minutes. The following derivatives were calculated: BRS,  $\tau$  and standard time- and power-domain measures of HRV. The relationships between the resting HRV, BRS and  $\tau$  values and both, ETT and CPET variables were analyzed. In addition, the study subjects were assessed for a potential impact of  $\beta$ -blocker therapy on BRS,  $\tau$  and chronotropic incompetence (defined as  $HR_{max}$  or HRRes below 80% of the predicted maximum heart rate or predicted HRRes, respectively). The study endpoint was all-cause mortality, including an urgent heart transplantation (HTx).

## Results

The CHF subjects, compared to the NOR group, had significantly elevated plasma BNP levels ( $496.47 \pm 808.31$  vs.  $9.15 \pm 12.45$  pg/mL), significantly shorter exercise duration, lower  $HR_{max}$  ( $134.27 \pm 21.66$  vs.  $181.13 \pm 17.95$  min<sup>-1</sup>) and  $\Delta HR_{max}$  ( $49.58 \pm 20.15$  vs.  $91.56 \pm 24.88$ ) as well as decreased HRR<sub>1</sub> ( $22.87 \pm 14.63$  vs.  $30.73 \pm 17.47$  min<sup>-1</sup>), HRR<sub>2</sub> ( $42.11 \pm 21.21$  vs.  $58.74 \pm 20.10$  min<sup>-1</sup>), HRR<sub>3</sub> ( $47.93 \pm 20.39$  vs.  $70.04 \pm 19.82$  min<sup>-1</sup>) and HRR<sub>4</sub> ( $51.34 \pm 22.73$  vs.  $76.00 \pm 19.35$  min<sup>-1</sup>,  $p < 0.01$  of each).  $\Delta HR_{1min}$  did not differ between the groups. The chronotropic incompetence was observed in up to 63 CHF subjects (86%). Patients with CHF also had significantly reduced exercise capacity compared to the healthy volunteers (peakVO<sub>2</sub>  $17.27 \pm 5.52$  vs.  $38.63 \pm 5.37$  mL/kg/min, VE/VCO<sub>2</sub>slope  $34.93 \pm 7.89$  vs.  $26.67 \pm 2.97$ ,  $p < 0.001$ ). There were no clinically significant differences between the CHF and NOR groups in terms of time-domain analysis of HRV. The power spectral analysis of HRV showed significantly lower spectrum of low frequency component (LFnu:  $24.44 \pm 30.75$  vs.  $27.82 \pm 11.34$  ms<sup>2</sup>,  $p = 0.024$ ) and higher of high frequency component (HFnu:  $59.95 \pm 54.60$  vs.  $28.99 \pm 36.67$  ms<sup>2</sup>,  $p = 0.002$ ) in patients with CHF.

The subjects with CHF, compared to the NOR group, had significantly decreased mean BRS ( $7.19 \pm 5.21$  vs.  $11.70 \pm 6.42$  ms/mm Hg,  $p < 0.001$ ); however, the baroreflex delay

did not differ between these two groups. There were no significant etiology-related differences in terms of the autonomic markers.

For the following parameters cut-off values for heart failure were determined based on the ROC analyses:  $\text{BNP} \geq 31.5$  pg/mL,  $\text{HRR}_1 \leq 16$  bpm,  $\text{HRR}_2 \leq 43$  bpm,  $\text{HRR}_3 \leq 58$  bpm,  $\text{HRR}_4 \leq 57$  bpm,  $\text{peakVO}_2 \leq 25.8$  mL/kg/min,  $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope} > 29$  and  $\text{BRS} \leq 6.17$  ms/mm Hg ( $p < 0,01$ ).

BRS (unlike  $\tau$ ) was significantly higher in the  $\beta$ -blocker treatment group as opposed to the  $\beta$ -blocker-naïve ones ( $8.64 \pm 6.81$  vs.  $7.42 \pm 6.07$  ms/mm Hg,  $p = 0.022$ ) and in the subjects taking carvedilol vs. metoprolol or bisoprolol ( $7.6 \pm 5.5$  vs.  $4.5 \pm 2.0$  ms/mm Hg,  $p = 0.007$ ).

During the follow-up period (mean  $48.6 \pm 18.6$  months), the study endpoint was observed in 28 subjects (38%): 26 (35%) subjects died and 2 (3%) had a HTx surgery. There were 18 deaths (36%) in the DCM group and 10 deaths (43%) in the ICM subset. The following parameters had a significant prognostic value in a univariate Cox proportional hazard regression model:  $\text{HRR}_4 \leq 57$  (HR 2.67; 95%CI: 1.08-6.60,  $p = 0.033$ ),  $\text{BNP} \geq 31.5$  (HR 3.03; 95%CI: 1.05-8.74,  $p = 0.040$ ),  $\text{peakVO}_2 < 14$  (HR 3.33; 95%CI: 1.57-7.06,  $p = 0.002$ ) and  $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope} > 29$  (HR 5.24; 95%CI: 1.58-17.40,  $p = 0.010$ ). A multivariate analysis, using the above mentioned parameters, indicated  $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope}$  as an independent prognostic marker of all-cause mortality in this population (HR 4.21, 95%CI: 1.20-14.73,  $p = 0.020$ ).

Of multiple interrelations between the analyzed parameters, the most powerful ones are as follows:

- negative correlations between resting BNP levels and heart rate recovery ( $\text{HRR}_1$  through  $\text{HRR}_4$ ) and maximum heart rate ( $\text{HR}_{\text{max}}$ );
- strong positive correlations between  $\text{HR}_{\text{max}}$  and  $\text{HRR}_1$  through  $\text{HRR}_4$  (the correlation strength increasing with the time from exercise termination); moreover, HRR significantly and positively correlated with  $\Delta\text{HR}_{1\text{min}}$  at all timepoints;
- significant positive correlation between  $\text{peakVO}_2$  and  $\text{HRR}_1$  through  $\text{HRR}_4$  and  $\text{HR}_{\text{max}}$ .

## Conclusions

1. As compared to the healthy subjects, optimally treated patients with chronic heart failure are characterized by distinct autonomic nervous system reactivity, expressed as chronotropic incompetence, decreased heart rate recovery, reduced baroreflex sensitivity and altered heart rate variability profile.

2. There is a strong relationship between the autonomic reactivity, measured by exercise-related changes in heart rate profile, and markers of exercise capacity of previously documented prognostic value, i.e. peakVO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>slope and BNP level.
3. The underlying pathology had no influence on severity of baroreflex dysfunction, including baroreflex sensitivity and delay.
4. A non-selective  $\beta$ -adrenolytic agent, carvedilol, apart from inhibition of sympathetic modulation, promotes parasympathetic activation in subjects with chronic heart failure.
5. Markers of sympathovagal balance, apart from decreased heart rate recovery, had no prognostic value in the optimally treated subjects with chronic heart failure.

# Podziękowania

Serdeczne podziękowania dla Pani dr hab. med. Ewy Straburzyńskiej-Migaj za życzliwość i wsparcie merytoryczne w trakcie pracy nad materiałem doktoratu.

Dziękuję Panu dr. hab. n. med. Przemysławowi Guzikowi i Panu dr. n. med. Tomaszowi Krauze z Kliniki Intensywnej Terapii Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu za pomoc w przetworzeniu danych i wykonaniu obliczeń parametrów zmienności rytmu serca i wrażliwości odruchu baroreceptorów.

Dziękuję Pani Barbarze Sadalskiej i Pani Ewie Kukli za pomoc w przeprowadzeniu badań spiroergometrycznych.



# Bibliografia

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69.
2. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J.* 1998;19(12):1829-35.
3. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J.* 2001(22):228–36.
4. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270-6.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16.
6. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;348(20):2007-18.
7. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1397-402.
8. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
9. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation.* 1981;63(3):645-51.
10. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet.* 2011;378(9792):704-12.
11. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1747-62.
12. Hainsworth R. Physiology of the cardiac autonomic system. W: Malik M, editor. *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests: Kluwer Academic Publishers; 1998:3-28.*

13. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):375-85.
14. Schwartz PJ. Vagal stimulation for heart diseases: from animals to men. - An example of translational cardiology.-. *Circ J.* 2011;75(1):20-7.
15. Schwartz PJ, De Ferrari GM. Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2011;16(2):101-7.
16. Martini F. *Fundamentals of Anatomy and Physiology.* W: Martini F, editor. 8th ed: Pearson Education, Inc Prentice Hall; 2006.
17. Watson AM, Hood SG, May CN. Mechanisms of sympathetic activation in heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(12):1269-74.
18. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):72A-84A.
19. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):854-60.
20. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, Yu E, Ando S, Kaneko Y, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension.* 2005;46(6):1327-32.
21. Notarius CF, Ando S, Rongen GA, Floras JS. Resting muscle sympathetic nerve activity and peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects. *Eur Heart J.* 1999;20(12):880-7.
22. Leenen FH. Brain mechanisms contributing to sympathetic hyperactivity and heart failure. *Circ Res.* 2007;101(3):221-3.
23. Wang H, Huang BS, Ganten D, Leenen FH. Prevention of sympathetic and cardiac dysfunction after myocardial infarction in transgenic rats deficient in brain angiotensinogen. *Circ Res.* 2004;94(6):843.
24. Allen AM, Moeller I, Jenkins TA, Zhuo J, Aldred GP, Chai SY, et al. Angiotensin receptors in the nervous system. *Brain Res Bull.* 1998;47(1):17-28.
25. Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, Wang W, Gao L. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(5):H1557-66.
26. Gao L, Wang W, Li YL, Schultz HD, Liu D, Cornish KG, et al. Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288(5):H2271-9.
27. Liu D, Gao L, Roy SK, Cornish KG, Zucker IH. Neuronal angiotensin II type 1 receptor upregulation in heart failure: activation of activator protein 1 and Jun N-terminal kinase. *Circ Res.* 2006;99(9):1004-11.

28. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev.* 1990;70(4):963-85.
29. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(18):1725-33.
30. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation.* 1994;90(1):234-40.
31. Esler MD, Jennings GL, Johns J, Burke F, Little PJ, Leonard P. Estimation of 'total' renal, cardiac and splanchnic sympathetic nervous tone in essential hypertension from measurements of noradrenaline release. *J Hypertens Suppl.* 1984;2(3):S123-5.
32. Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol.* 2004;96(4):1262-9.
33. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, et al. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med.* 1987;28(10):1625-36.
34. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1147-59.
35. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Tsukamoto Y, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5):426-35.
36. Jacobson AF, Lombard J, Banerjee G, Camici PG. 123I-mIBG scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: design of two prospective multicenter international trials. *J Nucl Cardiol.* 2009;16(1):113-21.
37. Porter TR, Eckberg DL, Fritsch JM, Rea RF, Beightol LA, Schmedtje JF, et al. Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations. *J Clin Invest.* 1990;85(5):1362-71.
38. Yasumura Y, Kohno H, Shimizu H, Umeno T, Takaki H, Yamagishi M, et al. Usefulness of low doses of atropine to quantify the vagal stimulus-response relation in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;80(11):1459-63.
39. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet.* 2006;367(9523):1674-81.

40. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999;353(9162):1390-6.
41. Malfatto G, Branzi G, Gritti S, Sala L, Bragato R, Perego GB, et al. Different baseline sympathovagal balance and cardiac autonomic responsiveness in ischemic and non-ischemic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(2):197-202.
42. Dunlap ME, Bibevski S, Rosenberry TL, Ernsberger P. Mechanisms of altered vagal control in heart failure: influence of muscarinic receptors and acetylcholinesterase activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(4):H1632-40.
43. Notarius CF, Spaak J, Morris BL, Floras JS. Comparison of muscle sympathetic activity in ischemic and nonischemic heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(6):470-5.
44. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, Turri C, Stella ML, Scopelliti F, et al. Sympathetic and reflex abnormalities in heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(2):141-6.
45. Urbanek B, Ruta J, Kudryński K, Cygankiewicz I, Ptaszyński P, Kaczmarek K i wsp. Wpływ etiologii dysfunkcji lewej komory na parametry zmienności rytmu serca w krótkoczasowej analizie częstotliwościowej u chorych kwalifikowanych do terapii resynchronizującej. *Polski Przegląd Kardiologiczny*. 2011;13(1):5-9.
46. Pickering TG, Gribbin B, Petersen ES, Cunningham DJ, Sleight P. Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. *Circ Res*. 1972;30(2):177-85.
47. Cook JR, Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(2):480-4.
48. Papanicolaou M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93.
49. Niemelä MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV. Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(6):1370-7.
50. Mølgaard H, Mickley H, Pless P, Bjerregaard P, Møller M. Effects of metoprolol on heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993;71(15):1357-9.
51. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, Papadopoulos GV, Avramidis MJ, Boudoulas H. Effect of quinapril or metoprolol on heart rate variability in post-myocardial infarction patients. *Am J Cardiol*. 1996;77(4):242-6.
52. Keeley EC, Lange RA, Hillis LD, Joglar JA, Page RL. Correlation between time-domain measures of heart rate variability and scatterplots in patients with healed myocardial infarcts and the influence of metoprolol. *Am J Cardiol*. 1997;79(4):412-4.
53. Copie X, Pousset F, Lechat P, Jaillon P, Guize L, Le Heuzey JY. Effects of beta-blockade with bisoprolol on heart rate variability in advanced heart failure: analysis of

- scatterplots of R-R intervals at selected heart rates. *Am Heart J.* 1996;132(2 Pt 1):369-75.
54. Pousset F, Copie X, Lechat P, Jaillon P, Boissel JP, Hetzel M, et al. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am J Cardiol.* 1996;77(8):612-7.
  55. Coumel P, Hermida JS, Wennerblöm B, Leenhardt A, Maison-Blanche P, Cauchemez B. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of beta-blockade. A non-spectral analysis of heart rate variability in the frequency domain and in the time domain. *Eur Heart J.* 1991;12(3):412-22.
  56. Malfatto G, Facchini M, Branzi G, Riva B, Sala L, Perego GB. Long-term treatment with the beta-blocker carvedilol restores autonomic tone and responsiveness in patients with moderate heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42(1):125-31.
  57. Piskorski J, Guzik P. Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability. *Med Biol Eng Comput.* 2011;49(11):1289-97.
  58. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Schneider R, Wesseling KH, Wykretowicz A, et al. Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci.* 2007;57(1):63-71.
  59. Myers J, Wong M, Adhikarla C, Boga M, Challa S, Abella J, et al. Cardiopulmonary and noninvasive hemodynamic responses to exercise predict outcomes in heart failure. *J Card Fail.* 2013;19(2):101-7.
  60. Malfatto G, Corticelli A, Villani A, Giglio A, Della Rosa F, Branzi G, et al. Transthoracic bioimpedance and brain natriuretic Peptide assessment for prognostic stratification of outpatients with chronic systolic heart failure. *Clin Cardiol.* 2013;36(2):103-9.
  61. Almeida Junior GL, Xavier SS, Garcia MI, Clausell N. Hemodynamic assessment in heart failure: role of physical examination and noninvasive methods. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1):e15-21.
  62. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Facchini A, Ilardo V, Mancia G. Sympathetic and baroreflex function in hypertensive or heart failure patients with ventricular arrhythmias. *J Hypertens.* 2004;22(9):1747-53.
  63. Bos WJ, van Goudoever J, van Montfrans GA, van den Meiracker AH, Wesseling KH. Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurements. *Circulation.* 1996;94(8):1870-5.
  64. Castiglioni P, Parati G, Omboni S, Mancia G, Imholz BP, Wesseling KH, et al. Broad-band spectral analysis of 24 h continuous finger blood pressure: comparison with intra-arterial recordings. *Clin Sci (Lond).* 1999;97(2):129-39.
  65. Gizdulich P, Imholz BP, van den Meiracker AH, Parati G, Wesseling KH. Finapres tracking of systolic pressure and baroreflex sensitivity improved by waveform filtering. *J Hypertens.* 1996;14(2):243-50.
  66. Gizdulich P, Prentza A, Wesseling KH. Models of brachial to finger pulse wave distortion and pressure decrement. *Cardiovasc Res.* 1997;33(3):698-705.

67. Kyriacou A, Pabari PA, Whinnett ZI, Arri S, Willson K, Baruah R, et al. Fully automatable, reproducible, noninvasive simple plethysmographic optimization: proof of concept and potential for implantability. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(8):948-60.
68. Whinnett ZI, Davies JE, Willson K, Manisty CH, Chow AW, Foale RA, et al. Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay. *Heart*. 2006;92(11):1628-34.
69. Whinnett ZI, Davies JE, Willson K, Chow AW, Foale RA, Davies DW, et al. Determination of optimal atrioventricular delay for cardiac resynchronization therapy using acute non-invasive blood pressure. *Europace*. 2006;8(5):358-66.
70. Maestri R, Pinna GD, Robbi E, Capomolla S, La Rovere MT. Noninvasive measurement of blood pressure variability: accuracy of the Finometer monitor and comparison with the Finapres device. *Physiol Meas*. 2005;26(6):1125-36.
71. van Lill L, Malan L, van Rooyen J, Steyn F, Reimann M, Ziemssen T. Baroreceptor sensitivity, cardiovascular responses and ECG left ventricular hypertrophy in men: the SABPA study. *Blood Press*. 2011;20(6):355-61.
72. Huisman HW, Schutte AE, Schutte R, van Rooyen JM, Fourie CM, Mels CM, et al. Exploring the Link Between Cardiovascular Reactivity and End-Organ Damage in African and Caucasian Men: The SABPA Study. *Am J Hypertens*. 2013;26(1):68-75.
73. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92(11):3206-11.
74. Lucas SJ, Cotter JD, Murrell C, Wilson L, Anson JG, Gaze D, et al. Mechanisms of orthostatic intolerance following very prolonged exercise. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):213-25.
75. Imholz BP, Wieling W, van Montfrans GA, Wesseling KH. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovasc Res*. 1998;38(3):605-16.
76. Association for the Advancement of Medical Instrumentation: Electronic or Automated Sphygmomanometers. ANSI/AAMI SP 10-1992. Arlington, VA: AAMI; 1992.
77. Rongen GA, Bos WJ, Lenders JW, van Montfrans GA, van Lier HJ, van Goudoever J, et al. Comparison of intrabrachial and finger blood pressure in healthy elderly volunteers. *Am J Hypertens*. 1995;8(3):237-48.
78. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Barlera S, Bernardinangeli M, Veniani M, 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):1410-9.
79. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Wykretowicz A, Wysocki H. Heart rate asymmetry by Poincaré plots of RR intervals. *Biomed Tech (Berl)*. 2006;51(4):272-5.

80. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Narkiewicz K, Wykretowicz A, Wysocki H. Asymmetric features of short-term blood pressure variability. *Hypertens Res.* 2010;33(11):1199-205.
81. Gerson MC, Caldwell JH, Ananthasubramaniam K, Clements IP, Henzlova MJ, Amanullah A, et al. Influence of diabetes mellitus on prognostic utility of imaging of myocardial sympathetic innervation in heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(2):87-93.
82. Somsen GA, Szabó BM, van Veldhuisen DJ, de Milliano PA, de Groot CA, Lie KI. Comparison between iodine 123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and heart rate variability for the assessment of cardiac sympathetic activity in mild to moderate heart failure. *Am Heart J.* 1997;134(3):456-8.
83. Devereux RB. Left ventricular mass in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(3):709-11.
84. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Digest of the international conference on medicine and biological engineering. Conference Committee of the 10th International Conference on Medicine and Biological Engineering; Dresden 1973, Niemcy. 104 (streszczenie).
85. Finger Pressure Reference Guide. Guide for the non-invasive continuous finger blood pressure measurement and recording systems Portapres and Finometer. FMS, Finapres Medical Systems BV, Amsterdam, The Netherlands. 01/2005.
86. Nijboer JA, Dorlas JC, Mahieu HF. Photoelectric plethysmography--some fundamental aspects of the reflection and transmission method. *Clin Phys Physiol Meas.* 1981;2(3):205-15.
87. Wesseling KH. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z Kardiol.* 1996;85 Suppl 3:38-44.
88. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
89. Westerhof BE, Gisolf J, Stok WJ, Wesseling KH, Karemaker JM. Time-domain cross-correlation baroreflex sensitivity: performance on the EUROBAVAR data set. *J Hypertens.* 2004;22(7):1371-80.
90. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol.* 1993;74(5):2566-73.
91. Jansen JR, Schreuder JJ, Mulier JP, Smith NT, Settels JJ, Wesseling KH. A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2001;87(2):212-22.
92. Bruce RA, McDonough JR. Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med.* 1969;45(12):1288-305.

93. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1990;82(6):2286-322.
94. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1531-40.
95. Wilkoff BL, Miller RE. Exercise testing for chronotropic assessment. *Cardiol Clin*. 1992;10(4):705-17.
96. Katritsis D, Camm AJ. Chronotropic incompetence: a proposal for definition and diagnosis. *Br Heart J*. 1993;70(5):400-2.
97. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010-20.
98. Straburzyńska-Migaj E, Popiak H. Testy spiroergometryczne w praktyce klinicznej: PZWL; 2010.
99. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.
100. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol*. 1989;256(1 Pt 2):H132-41.
101. Savonen KP, Kiviniemi V, Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa TH, Salonen JT, et al. Chronotropic incompetence and mortality in middle-aged men with known or suspected coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2008;29(15):1896-902.
102. Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA, Rauramaa TH, Salonen JT, Rauramaa R. Usefulness of chronotropic incompetence in response to exercise as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men without cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2008;101(7):992-8.
103. Brawner CA, Ehrman JK, Schairer JR, Cao JJ, Keteyian SJ. Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving beta-adrenergic blockade therapy. *Am Heart J*. 2004;148(5):910-4.
104. Witte KK, Cleland JG, Clark AL. Chronic heart failure, chronotropic incompetence, and the effects of beta blockade. *Heart*. 2006;92(4):481-6.
105. Okin PM, Lauer MS, Kligfield P. Chronotropic response to exercise. Improved performance of ST-segment depression criteria after adjustment for heart rate reserve. *Circulation*. 1996;94(12):3226-31.



106. Leeper NJ, Dewey FE, Ashley EA, Sandri M, Tan SY, Hadley D, et al. Prognostic value of heart rate increase at onset of exercise testing. *Circulation*. 2007;115(4):468-74.
107. Falcone C, Buzzi MP, Klersy C, Schwartz PJ. Rapid heart rate increase at onset of exercise predicts adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112(13):1959-64.
108. Magri D, Palermo P, Cauti FM, Contini M, Farina S, Cattadori G, et al. Chronotropic incompetence and functional capacity in chronic heart failure: no role of  $\beta$ -blockers and  $\beta$ -blocker dose. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(2):100-8.
109. Samejima H, Omiya K, Uno M, Inoue K, Tamura M, Itoh K, et al. Relationship between impaired chronotropic response, cardiac output during exercise, and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *Jpn Heart J*. 2003;44(4):515-25.
110. Clark AL, Coats AJ. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1995;49(3):225-31.
111. Witte KK, Clark AL. Chronotropic incompetence does not contribute to submaximal exercise limitation in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2009;134(3):342-4.
112. Al-Najjar Y, Witte KK, Clark AL. Chronotropic incompetence and survival in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):48-52.
113. Lahiri MK, Chicos A, Bergner D, Ng J, Banthia S, Wang NC, et al. Recovery of heart rate variability and ventricular repolarization indices following exercise. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(4):349-60.
114. Wang NC, Chicos A, Banthia S, Bergner DW, Lahiri MK, Ng J, et al. Persistent sympathoexcitation long after submaximal exercise in subjects with and without coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(3):H912-20.
115. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1529-35.
116. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351-7.
117. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):215-21.
118. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA*. 2000;284(11):1392-8.
119. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation*. 2001;104(16):1911-6.

120. Joven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1951-8.
121. Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP, Church TS, Kampert JB, Gibbons LW, et al. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(7):2052-7.
122. Racine N, Blanchet M, Ducharme A, Marquis J, Boucher JM, Juneau M, et al. Decreased heart rate recovery after exercise in patients with congestive heart failure: effect of beta-blocker therapy. *J Card Fail.* 2003;9(4):296-302.
123. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2006;151(4):851.e7-13.
124. Tang YD, Dewland TA, Wencker D, Katz SD. Post-exercise heart rate recovery independently predicts mortality risk in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2009;15(10):850-5.
125. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockade. *Int J Cardiol.* 2010;138(2):166-73.
126. Shinoda N, Hirashiki A, Okumura T, Okamoto R, Wu Cheng X, Kono Y, et al. Predictive value of heart rate recovery after exercise testing in addition to brain natriuretic peptide levels in ambulatory patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17(4):378-86.
127. Sheppard RJ, Racine N, Roof A, Ducharme A, Blanchet M, White M. Heart rate recovery--a potential marker of clinical outcomes in heart failure patients receiving beta-blocker therapy. *Can J Cardiol.* 2007;23(14):1135-8.
128. Yuasa F, Sumimoto T, Yokoe H, Yoshida S, Murakawa K, Sugiura T, et al. Relationship between arterial baroreflex sensitivity and exercise capacity in patients with acute myocardial infarction. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2010;30(1):69-74.
129. Miki K, Yoshimoto M, Tanimizu M. Acute shifts of baroreflex control of renal sympathetic nerve activity induced by treadmill exercise in rats. *J Physiol.* 2003;548(Pt 1):313-22.
130. Potts JT, Shi XR, Raven PB. Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol.* 1993;265(6 Pt 2):H1928-38.
131. Potts JT, Mitchell JH. Rapid resetting of carotid baroreceptor reflex by afferent input from skeletal muscle receptors. *Am J Physiol.* 1998;275(6 Pt 2):H2000-8.
132. Smith SA, Query RG, Fadel PJ, Gallagher KM, Strømstad M, Ide K, et al. Partial blockade of skeletal muscle somatosensory afferents attenuates baroreflex resetting during exercise in humans. *J Physiol.* 2003;551(Pt 3):1013-21.
133. Fukuma N, Kato K, Munakata K, Hayashi H, Kato Y, Aisu N, et al. Baroreflex mechanisms and response to exercise in patients with heart disease. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012;32(4):305-9.

134. La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6(9):761-74.
135. 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. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351(9101):478-84.
136. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation.* 2001;103(16):2072-7.
137. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation.* 1997;96(10):3450-8.
138. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Robbi E, Caporotondi A, Guazzotti G, et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(2):193-9.
139. Fukuma N, Oikawa K, Aisu N, Kato K, Kimura-Kato YK, Tuchida T, et al. Impaired baroreflex as a cause of chronotropic incompetence during exercise via autonomic mechanism in patients with heart disease. *Int J Cardiol.* 2004;97(3):503-8.
140. Azevedo ER, Kubo T, Mak S, Al-Hesayen A, Schofield A, Allan R, et al. Nonselective versus selective beta-adrenergic receptor blockade in congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity. *Circulation.* 2001;104(18):2194-9.
141. Kubo T, Parker JD, Azevedo ER, Atchison DJ, Newton GE, Picton P, et al. Vagal heart rate responses to chronic beta-blockade in human heart failure relate to cardiac norepinephrine spillover. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(5):878-81.
142. Sanderson JE, Yeung LY, Chan S, Tomlinson B, Kay R, Woo KS, et al. Effect of beta-blockade on baroreceptor and autonomic function in heart failure. *Clin Sci (Lond).* 1999;96(2):137-46.
143. Katarzynska-Szymanska A, Ochotny R, Oko-Sarnowska Z, Wachowiak-Baszynska H, Krauze T, Piskorski J, et al. Shortening Baroreflex Delay in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients - An Unknown Effect of Beta-Blockers. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; wersja online.
144. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO<sub>2</sub> slope versus peak VO<sub>2</sub> in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J.* 2010;160(6):1004-14.
145. Society AT, Physicians ACoC. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77.
146. Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation.* 1990;82(4):1095-105.
147. Pinna GD, La Rovere MT, Maestri R, Mortara A, Bigger JT, Schwartz PJ. Comparison between invasive and non-invasive measurements of baroreflex

sensitivity; implications for studies on risk stratification after a myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21(18):1522-9.

148. Smith SM, Potter JF, Samani NJ, Sammons EL, Rathbone WE, Bentley S, et al. Are baroreflex events detected by invasive and non-invasive techniques coincident? *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008;28(4):262-9.
149. Smith SM, Samani NJ, Sammons EL, Rathbone WE, Potter JF, Bentley S, et al. Influence of non-invasive measurements of arterial blood pressure in frequency and time-domain estimates of cardiac baroreflex sensitivity. *J Hypertens.* 2008;26(1):76-82.