

UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Lekarski I
Katedra Intensywnej Terapii Kardiologicznej
i Chorób Wewnętrznych

MARTA JASTRZĘBSKA

„Porównanie stanu układu krążenia
u chorych z obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory
w zależności od spoczynkowej częstości oddychania
i zmienności tej częstości”

Praca doktorska
pod kierunkiem
dra hab. n. med. Przemysława Guzika

Poznań 2014

**"The comparison of the condition of cardiovascular system
in patients with heart failure
with reduced left ventricular ejection fraction
in relation to the resting respiratory rate and its variability"**

**słowa kluczowe: niewydolność serca, obniżona frakcja wyrzutowa, spoczynkowa
częstość oddychania, zmienność częstości oddychania**

**key words: heart failure, reduced ejection fraction, resting respiratory
rate, respiratory rate variability.**

*Dziękuję Promotorowi, Panu dr. hab. Przemysławowi Guzikowi
za wprowadzenie w interesujące zagadnienie oraz cenne wskazówki.
Szczególne podziękowania kieruję do Moich Bliskich,
bez pomocy i cierpliwości których
ta praca nigdy by nie powstała.*

Marta Jastrzębska

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	4
1. Wstęp	5
2. Cel	12
3. Materiał i metody	13
3.1 Grupa badana	13
3.2 Metody badawcze	14
4. Wyniki	18
4.1 Charakterystyka badanych chorych	18
4.2. Wyniki dotyczące spoczynkowej częstości oddychania	19
4.2. Wyniki dotyczące zmienności spoczynkowej częstości oddychania	26
4.4. Zależność zmienności częstości oddychania od średniej częstości oddychania	32
5. Dyskusja	34
5.1 Spoczynkowa częstość oddychania	34
5.2 Zmienność spoczynkowej częstości oddychania	38
5.3 Ograniczenia badania	41
5.4 Nowatorski charakter badania	42
5.5 Potencjalna wartość kliniczna	43
6. Wnioski	44
7. Piśmiennictwo	45
8. Streszczenie	49
9. Summary	51

WYKAZ SKRÓTÓW

AlAt - alanine aminotransferase - aminotransferaza alaninowa;

Ao PG max - maximal aortic pressure gradient - gradient maksymalny przez zastawkę aortalną;

AspAt - aspartate aminotransferase - aminotransferaza asparaginowa;

BMI - body mass index - wskaźnik masy ciała;

CI - cardiac index - wskaźnik rzutu serca;

CRT-D - cardiac resynchronization therapy device with defibrillating function - urządzenie resynchronizujące z funkcją defibrylatora;

eGFR - estimated glomerular filtration rate - wyliczone przesączanie kłębuszkowe;

HF - heart failure - niewydolność serca;

HFpEF - heart failure with preserved ejection fraction - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory;

HFrEF - heart failure with reduced ejection fraction - niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;

ICD - implantable cardioverter-defibrillator - wszczepialny kardiowerter-defibrylator;

LA - left atrium - lewy przedsionek serca;

LV - left ventricle - lewa komora serca;

LVEF - left ventricular ejection fraction - frakcja wyrzutowa lewej komory;

NT-proBNP - N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide - N - końcowy propeptyd natriuretyczny typu B;

NYHA class - New York Heart Association class - klasa (zaawansowania niewydolności serca) wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego;

PA AccT - pulmonary artery acceleration time - czas akceleracji przepływu w tętnicy płucnej;

PWT - posterior wall thickness - grubość tylnej ściany lewej komory;

RA - right atrium - prawy przedsionek serca;

RV - right ventricle - prawa komora serca;

SI - stroke index - wskaźnik objętości wyrzutowej;

SVRI - systemic vascular resistance index - wskaźnik obwodowego oporu naczyniowego;

TAPSE - tricuspid annulus plane systolic excursion — amplituda ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej;

TFC - thoracic fluid content - zawartość płynu w klatce piersiowej;

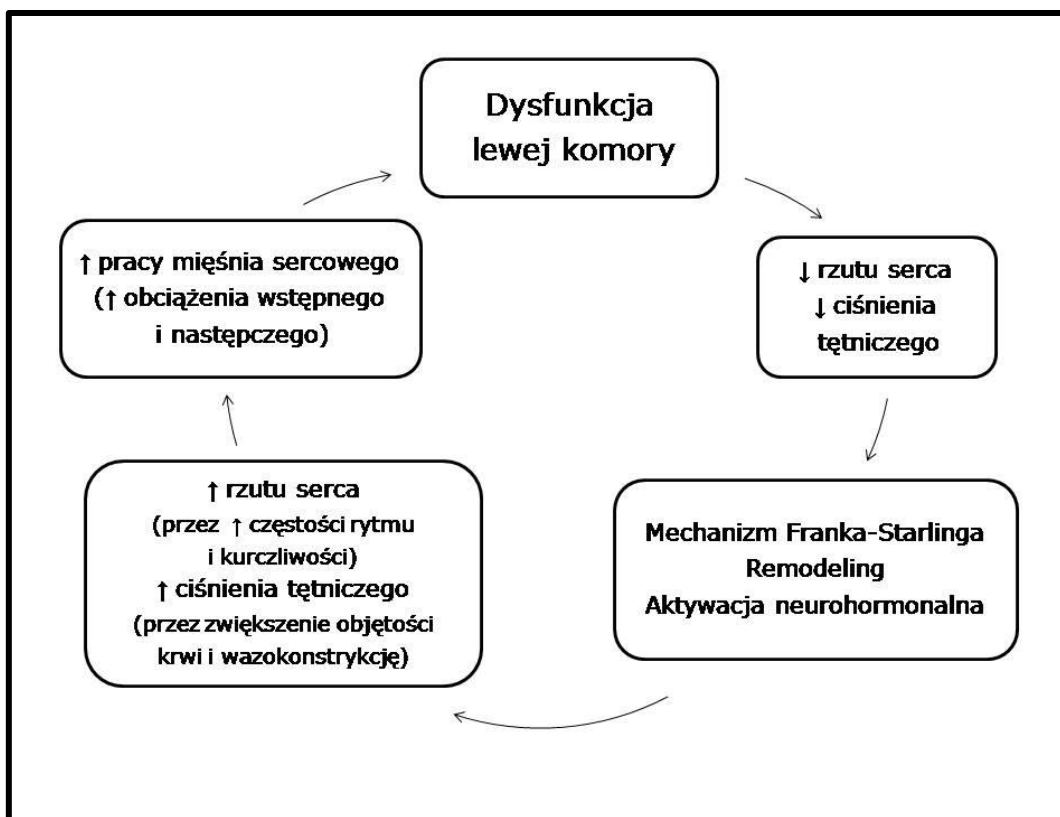
1. Wstęp

Niewydolność serca (heart failure - HF) to wieloczynnikowy zespół kliniczny spowodowany uszkodzeniem strukturalnym i/lub funkcjonalnym mięśnia sercowego objawiający się dusznością, obrzękami wokół kostek i zmniejszoną tolerancją wysiłku (Tabela 1).

Niewydolność serca wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) to nieprawidłowości budowy oraz czynności serca prowadzące do upośledzenia dostarczania tlenu do tkanek proporcjonalnie do ich zapotrzebowania metabolicznego, mimo prawidłowych ciśnień napełniania (lub tylko kosztem zwiększonego ciśnienia napełniania) [1].

Typowymi objawami podmiotowymi HF są duszność, obrzęki wokół kostek i zmęczenie. Do najczęściej obserwowanych objawów przedmiotowych należą: podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi oraz przemieszczenie uderzenia koniuszkowego wynikające z nieprawidłowości budowy i czynności serca.

Tabela 1. Definicja niewydolności serca



Rycina. 1. Mechanizm tzw. "błędnego koła" w niewydolności serca [2]

Zaawansowanie HF ocenia się wg klasyfikacji czynnościowej stworzonej przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (skala NYHA) (Tabela 2) [1,3].

W krajach rozwiniętych HF występuje u 1–2% dorosłej populacji, u osób w wieku ≥ 70 lat częstość występowania wzrasta do $\geq 10\%$, co stanowi 22 mln przypadków na świecie. Każdego roku stwierdza się 2 miliony nowych zachorowań na HF. Przed 65 rokiem życia na HF częściej chorują mężczyźni, potem zapadalność u obu płci jest równa.

W przebiegu HF 5-letnia śmiertelność sięga 50%. W stadium zaawansowanym znacząco wzrasta i jest porównywalna ze śmiertelnością w przebiegu chorób nowotworowych - w ciągu roku umiera 50% chorych [4]. Ze względu na starzenie się społeczeństwa, wysokie ryzyko zgonu i ogromne koszty terapii HF jest uważana za epidemię XXI wieku i stanowi wyzwanie terapeutyczne współczesnej medycyny.

Czynnikami etiologicznymi skurczowej HF najczęściej są: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, infekcja wirusowa, toksyny (kardiomiopatia alkoholowa lub kokainowa), chemioterapia (np. doksorubicyną lub trastuzumabem), przewlekłe choroby o podłożu autoimmunologicznym, choroby endokrynologiczne i genetycznie uwarunkowane kardiomiopatie [1,3,5,6]. HF z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) rzadziej jest spowodowana chorobą niedokrwinną, częściej - nadciśnieniem tętniczym lub migotaniem przedsionków [1,3].

Do objawów podmiotowych HF zaliczamy różne postaci duszności, tj. duszność wysiłkową, spoczynkową, ortopnoe lub napadową duszność nocną. Do innych objawów HF należy zmniejszenie tolerancji wysiłku, przewlekłe uczucie zmęczenia, obrzęki wokół kostek, rzadziej - nocny kaszel, świszczący oddech, wzrost masy ciała spowodowany zatrzymaniem wody w tkankach i jamach ciała, utrata masy ciała wywołana wyniszczeniem w zaawansowanej HF, uczucie pełności w nadbrzuszu, utrata apetytu, splątanie (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku), depresja, kołatanie serca i omdlenia.

Najbardziej typowymi objawami przedmiotowymi są: podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, refluks wątrobowo-szyjny, trzeci ton serca (rytm cwałowy), przemieszczenie uderzenia koniuszkowego w lewo, szmer sercowy, rzadziej - obrzęki obwodowe (kostek, okolicy krzyżowej, moszny), trzeszczenie nad polami płucnymi, stłumienie wypuku u podstawy płuc (płyn w jamach opłucnowych), tachykardia, niemiernie tętno, tachypnoe (>16 oddechów/min), płyn w jamie otrzewnej, powiększenie wątroby, wyniszczenie [1,7].

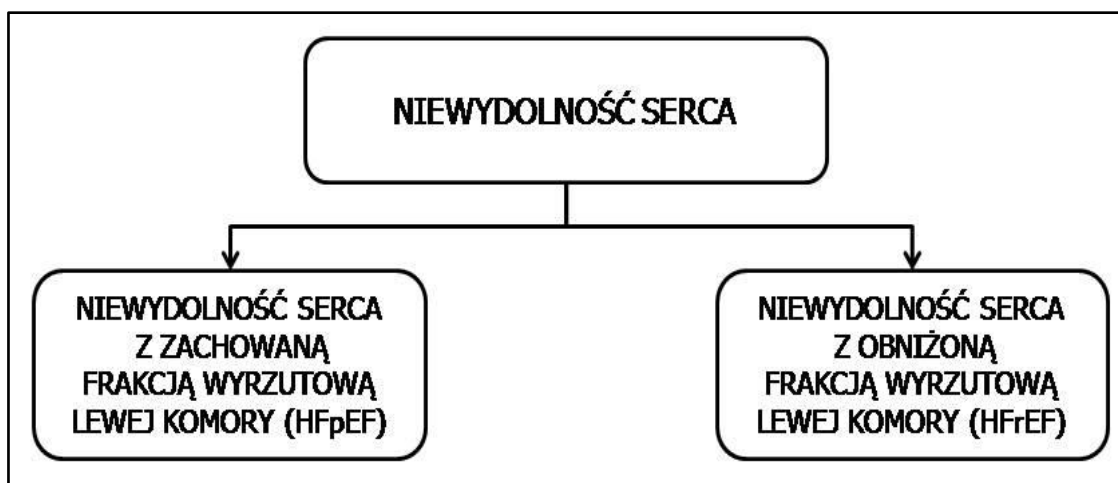
Najbardziej charakterystycznym objawem HF jest wspomniana już duszność tj. subiektywne uczucie braku powietrza z towarzyszącą zwiększoną pracą mięśni oddechowych i przyspieszoną spoczynkową częstością oddychania. Przyspieszona częstość oddychania jest parametrem zazwyczaj bagatelizowanym podczas klinicznej oceny pacjentów [8,9,10].

Duszność występuje u pacjentów na każdym etapie zaawansowania HF, dlatego w oparciu o ten objaw Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA) stworzyło czynnościową klasyfikację tej choroby (Tabela 2) [1,3,11,12].

Klasa I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje uczucia duszności, zmęczenia lub kołatania serca
Klasa II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Dobre samopoczucie w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatania serca
Klasa III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Dobre samopoczucie w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatania serca
Klasa IV	Niemożliwość wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy HF w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta

Tabela 2. Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1]

W diagnostyce HF wykorzystuje się m.in. przezklatkowe badanie echokardiograficzne, 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG), badania laboratoryjne (np. ocenę stężenia peptydów natriuretycznych) i radiogram klatki piersiowej. Czasem dodatkowo wykonuje się echokardiograficzne badanie przezprzelykowe i obciążeniowe, elektrokardiograficzną i ergospirometryczną próbę wysiłkową, ambulatoryjne monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego, rezonans magnetyczny serca/tomografię komputerową serca, tomografię emisyjną pojedynczego fotonu, wentrykulografię radioizotopową, pozytronową tomografię emisyjną, angiografię wieńcową/cewnikowanie serca, ewentualnie biopsję endomiokardialną lub badania genetyczne [1,3,13]. Na podstawie echokardiografii niewydolność serca dzieli się na HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (heart failure with preserved ejection fraction - HFpEF) i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (heart failure with reduced ejection fraction - HFrEF) (Rycina 2) [1].



Rycina 2. Podział HF zależnie od frakcji wyrzutowej lewej komory [1].

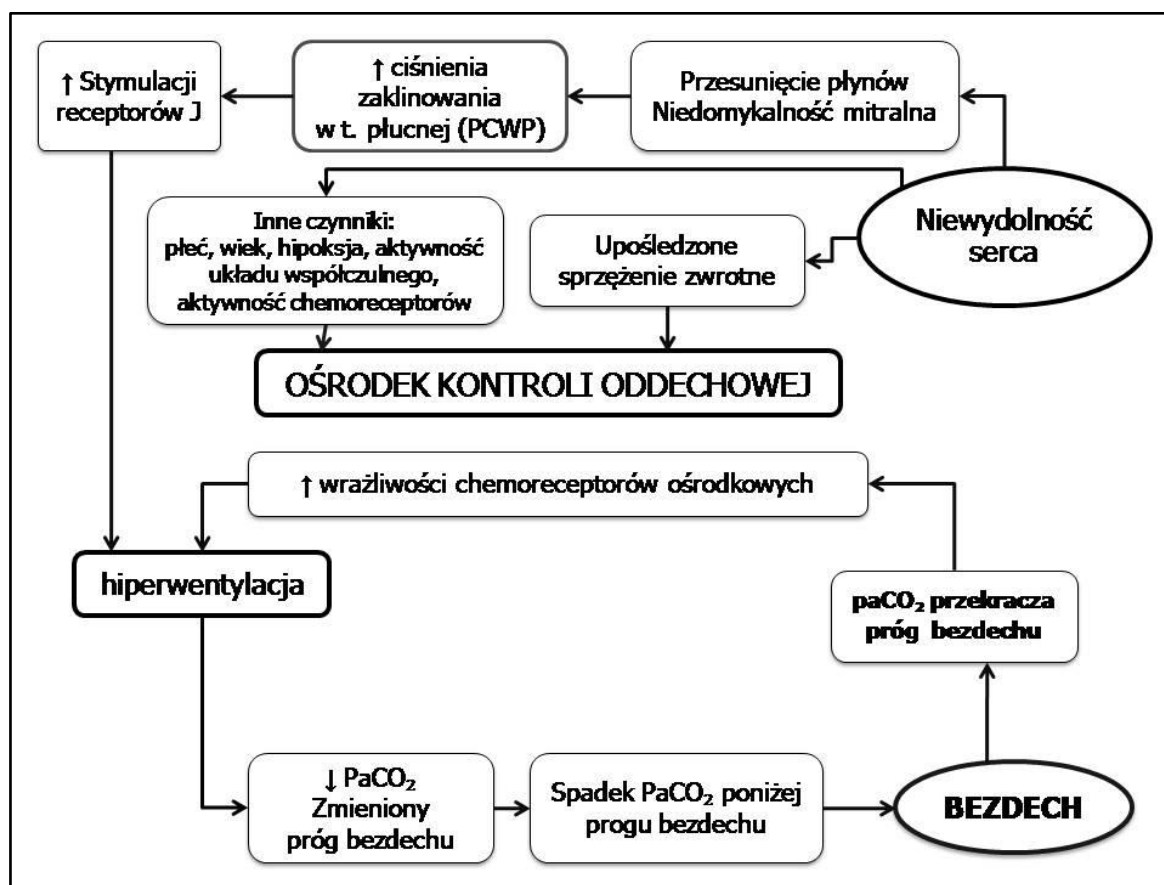
Podstawowym elementem terapii HF jest leczenie niefarmakologiczne - ograniczenie spożycia sodu i wody, utrzymanie stałej masy ciała, systematyczny umiarkowany wysiłek aerobowy, zaprzestanie palenia papierosów, zmniejszenie lub zaprzestanie picia alkoholu, szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom. W farmakoterapii HFrEF stosuje się m.in. inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I), beta-adrenolityki, antagonistów receptora aldosteronowego, antagonistów receptora angiotensynowego oraz, celem ograniczenia duszności, obrzęków i obciążenia wstępnego, leki moczopędne. U pacjentów objawowych pomimo rekomendowanej farmakoterapii, uznaną skuteczność mają inwazyjne metody leczenia, jak wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ICD) w prewencji pierwotnej i wtórnej nagłego zatrzymania krążenia lub terapia resynchronizująca (CRT-D) celem poprawy parametrów hemodynamicznych, jakości i długości życia [1].

W HF często obserwuje się zmiany podstawowego toru oddychania, zazwyczaj jest to zwiększenie częstości oddychania. Przyspieszenie oddychania jest związane z uczuciem duszności i zmniejszeniem tolerancji wysiłku; koreluje ze stopniem zaawansowania HF i jest złym czynnikiem prognostycznym [12].

Nierzadko niezależnie od wzrostu częstości oddychania obserwuje się zmianę toru oddychania pod postacią tzw. oddechu Cheyne-Stokesa (Tabela 3). Taki typ oddychania praktycznie nie występuje u osób zdrowych, a jego obecność jest uważana za niekorzystny czynnik prognostyczny u pacjentów z HFrEF [12].

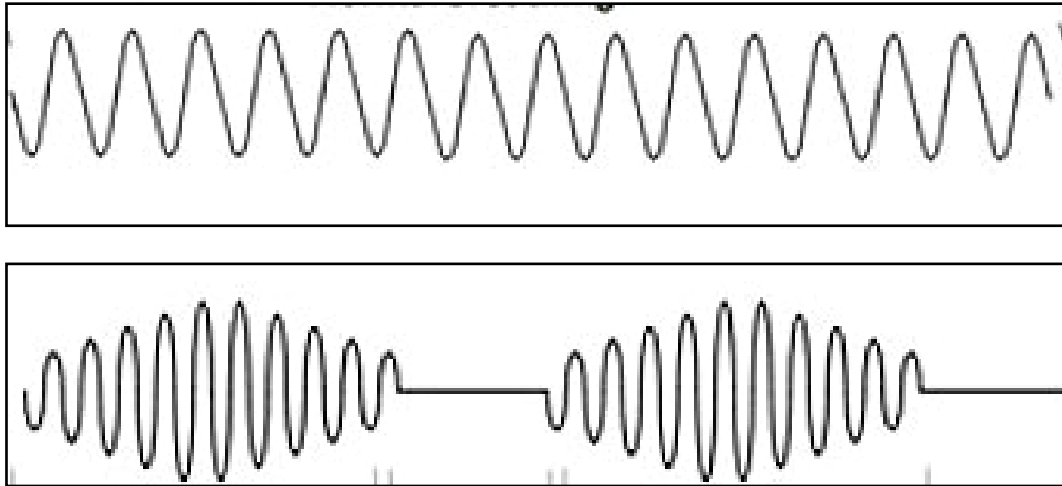
Oddech Cheyne-Stokesa - tor oddychania pojawiający się w czasie czuwania, charakteryzujący się rytmicznymi oscylacjami objętości oddechowej z regularnie występującymi okresami słyconego oddechu lub bezdechu. Taki tor oddychania jest częsty w ciężkiej zaawansowanej HF i został po raz pierwszy opisany w 1818 roku przez Cheyne'a, a następnie przez Stokesa w 1854 roku [14]. U patofizjologicznych podstaw wystąpienia oddechu Cheyne-Stokesa w HF leży hiperwentylacja powodująca spadek PaCO₂ poniżej progu duszności, prowadząca do utraty napędu oddechowego z ośrodka oddechowego i wyzwalająca nawracające bezdechy (Rycina 3 i 4) [14]. Oddech Cheyne-Stokesa jest przykładem bezdechu centralnego będącego następstwem upośledzonej funkcji ośrodka oddechowego zlokalizowanego w mózgu i jego interakcji z autonomicznym układem nerwowym.

Tabela 3. Definicja i patomechanizm oddechu Cheyne-Stokesa



Rycina. 3. Patofizjologia powstania oddechu Cheyne-Stokesa w zaawansowanej HF [12].

Receptory J - receptory w płucach reagujące na zwiększenie przestrzeni zewnątrzkomórkowej (np. w obręku płuc), PaCO₂ - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej, PCWP - Pulmonary Capillary Wedge Pressure - ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej.



Rycina 4. Przykład zapisu prawidłowego oddechu i oddechu Cheyne-Stokesa w HF [Lammens M, Němcová V, Overeem S, The autonomic nervous system. Clinical Neuroanatomy. Springer 2011, 565-602].

Kolejnym zaburzeniem częstości oddychania, charakterystycznym dla pacjentów z HF, jest centralny bezdech senny, którego definicję przedstawiono w tabeli 4.

Centralny bezdech senny to nawracające epizody bezdechu podczas snu przy braku obturacji górnych dróg oddechowych. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie 5 lub więcej bezdechów (płytkich oddechów) na godzinę snu lub trwającego minimum 10 minut cyklicznego narastania i zmniejszania się amplitudy oddechów. Podobnie jak zespół Cheyne-Stokesa, centralny bezdech senny przebiega z normokapnią lub hipokapnią [15].

Najczęstszą przyczyną centralnego bezdechu sennego jest HF [16]. Przekrwienie płuc u chorego z HF nasila się w pozycji leżącej (podczas snu) powodując zwiększenie wentylacji i obniżając ciśnienie parcjalne CO_2 we krwi tętniczej (PaCO_2) poniżej progu wrażliwości ośrodka oddechowego, co skutkuje zniesieniem impulsów z ośrodkowego układu nerwowego do mięśni oddechowych i bezdechem. Zahamowanie wentylacji zwiększa PaCO_2 i obniża ciśnienie parcjalne O_2 we krwi tętniczej (PaO_2), co z kolei pobudza chemoreceptory, przywraca impuls oddechowy, a następnie prowadzi do hiperwentylacji. Cały proces powtarza się skutkując kolejnym bezdechem [16,17,18,19].

Centralny bezdech senny u chorego z HF zwiększa 2–3-krotnie ryzyko zgonu [12].

Tabela 4. Definicja centralnego bezdechu sennego.

Częstość oddychania, podobnie jak częstość pracy serca czy ciśnienie tętnicze, zmienia się z upływem czasu i jest przykładem tzw. szeregu czasowego. W przypadku wartości zmieniających się w czasie poza średnią powinno oceniać się również rozproszenie, czyli zmienność poszczególnych wartości, np. wokół średniej. Zmienność rytmu serca i ciśnienia tętniczego jest zjawiskiem znanym, mierzonym z wykorzystaniem wielu metod i parametrów. Wydaje się, że obecność zaburzeń toru oddychania typu Cheyne-Stokesa o różnym nasileniu może być odpowiedzialna za zwiększenie zmienności spoczynkowej częstości oddychania. Jednak dotychczas nie analizowano w sposób ilościowy takiej zmienności u chorych z HF.

Hipotezy badawcze

1. Spoczynkowa częstość oddychania może mieć związek ze stanem układu krążenia u chorych z HFrEF. Prace oceniające związek spoczynkowej częstości oddychania z budową i czynnością układu krążenia u osób z HFrEF są nieliczne.
2. Zmienność spoczynkowej częstości oddychania u pacjentów z HFrEF może mieć związek ze stanem układu krążenia w tej grupie chorych. Dotychczas nie oceniano związku między zmiennością spoczynkowej częstości oddychania a strukturą i funkcją układu krążenia u pacjentów z HFrEF.

2. Cel pracy

Celem pracy jest porównanie parametrów strukturalnych serca i funkcji układu krążenia w przebiegu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową:

1. u pacjentów z najniższą spoczynkową częstością oddychania i chorych oddychających szybciej.
2. u pacjentów z najmniejszą zmiennością spoczynkowej częstości oddychania i chorych o wyższej zmienności tej częstości.

3. Materiał i metody

3.1. Grupa badana

Badanie przeprowadzono w grupie 420 ambulatoryjnych chorych ze wszczepionym w profilaktyce pierwotnej lub wtórnej urządzeniem o funkcji defibrylatora, którzy byli rekrutowani do Projektu "Predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted defibrillating devices" nr grantu TEAM/2009-4/4 w ramach Programu TEAM finansowanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej. Spośród tych pacjentów wybrano chorych:

- po zawale serca lub z nie-niedokrwienną niewydolnością serca;
- z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) <50% w chwili badania;
- z zachowaną funkcją skurczową przedsionków udokumentowaną jako obecność:
 - rytmu zatokowego
 - lub
 - skutecznej stymulacji w trybie VAT (stymulacja komory sterowana własnym rytmem przedsionków w ICD lub CRT-D)
 - lub
 - stymulacji DDD (stymulacja przedsionkowo-komorowa)

i zawsze obecności fali A napływu mitralnego.

Wszyscy chorzy byli stabilni oddechowo i krążeniowo (bez wstrząsu i/lub obrzęku płuc), bez ostrego niedokrwienia czy zawału serca.

Do kryteriów wyłączenia z badania zaliczono:

- LVEF co najmniej 50%;
- wszczepione urządzenie z przyczyn innych niż po zawale serca lub po zatrzymaniu krążenia (np. kardiomiopatia przerostowa);
- przebyty zawał serca lub zabieg reperfuzji mięśnia sercowego w ostatnich 40 dniach przed włączeniem do badania;
- wszczepione ICD/CRT-D w ostatnich 40 dniach przed włączeniem do badania;
- operację pomostowania aortalno-wieńcowego w ostatnich 180 dniach;
- obecność migotania lub trzepotania przedsionków w chwili badania;

- temperaturę ciała > 37° C [20].

Pacjenci zostali poinformowani o celu i przebiegu badania oraz wyrazili świadomą zgodę na udział w nim. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Badanie przeprowadzono w Katedrze i Klinice Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

3.2. Metody badawcze

1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjentów

U wszystkich pacjentów zebrano dokładny wywiad medyczny i przeprowadzono badanie przedmiotowe.

2. Badania laboratoryjne

- Morfologia krwi - badanie pełnej krwi żyłnej, polegające na ocenie występujących w niej elementów morfotycznych, obejmujące analizę liczby krwinek czerwonych, krwinek białych oraz płytek krwi;

- Poziom hemoglobiny we krwi;

- Badanie biochemiczne - badanie próbki krwi żyłnej, analizujące stężenie w surowicy poniższych parametrów:

- sodu;

- potasu;

- glukozy;

- kreatyniny z wyliczeniem klirensu (eGFR) - wg wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group);

- kwasu moczowego;

- aminotransferazy alaninowej;

- aminotransferazy asparaginowej

- białka C-reaktywnego (test wysokoczuły)

[1,21,22].

3. Ocena struktury serca

Echokardiografia przezklatkowa wykorzystuje ultradźwięki o częstotliwości 2 – 5 MHz.

Stosowane są techniki obrazowania: dwuwymiarowa (2D), tryb M-mode, Doppler pulsacyjny (PW), ciągły (CW) i znakowany kolorem (Colour Doppler).

U wszystkich pacjentów badanie wykonano za pomocą ultrasonografu Acuson CV 70 (Siemens, Niemcy) lub MyLab 30 CV (Esaote, Włochy) podczas spokojnego, spontanicznego oddychania. Standardowe pomiary struktury i funkcji serca uzyskano w obrazowaniu dwuwymiarowym i Dopplerze znakowanym kolorem w projekcji przymostkowej i koniuszkowej. Pomiary wykonano zgodnie z zaleceniami European Association of Cardiovascular Imaging [23,24,25,26].

Oceniane parametry:

- pole powierzchni lewej komory (left ventricle - LV) w skurczu ;
- pole powierzchni LV w rozkurczu;
- pole powierzchni lewego przedsionka (left atrium - LA) w skurczu;
- pole powierzchni LA w rozkurczu;
- pole powierzchni prawej komory (right ventricle - RV) w skurczu;
- pole powierzchni RV w rozkurczu;
- pole powierzchni prawego przedsionka (right atrium - RA) w skurczu;
- pole powierzchni RA w rozkurczu;
- grubość przegrody międzykomorowej (intraventricular septum - IVS) w rozkurczu;
- grubość tylnej ściany lewej komory (posterior wall thickness - PWT) w rozkurczu.

4. Ocena funkcji serca

Echokardiografia przezklatkowa

Oceniane parametry hemodynamiczne:

- LVEF - parametr obliczono z pomiarów dokonanych w projekcji koniuszkowej cztero- i dwujamowej wykorzystując zmodyfikowaną metodę Simpsona;
- prędkości napływu mitralnego (wczesnego-E, późnego-A) zmierzono Dopplerem fali pulsacyjnej celem wyznaczenia wskaźnika E/A i oceny funkcji rozkurczowej LV;

- maksymalna prędkość wczesno-rozkurczowa pierścienia mitralnego (E') - obliczono wskaźnik E/E' , celem oszacowania ciśnienia napełniania lewej komory;
- amplituda ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (tricuspid annulus plane systolic excursion - TAPSE) - parametr pozwalający ocenić kurczliwość prawej komory;
- gradient maksymalny przez zastawkę aortalną (maximal aortic pressure gradient - Ao PG max);
- czas akceleracji przepływu płucnego (pulmonary artery acceleration time - PA AccT).

Pro-peptyd natriuretyczny

Stężenie NT-proBNP (N - końcowy propeptyd natriuretyczny typu B) jest oznaczane w osoczu krwi metodami immunologicznymi, rośnie w HF i koreluje ze wskaźnikami czynności lewej komory [27,28].

Elektryczna bioimpedancja klatki piersiowej

Metoda elektrycznej bioimpedancji klatki piersiowej (ang. Thoracic Electrical Bioimpedance - TEB) umożliwia nieinwazyjny pomiar zmian przewodności elektrycznej prądów o wysokich częstotliwościach w klatce piersiowej za pomocą elektrod rozmieszczonych na ciele pacjenta: u podstawy szyi, na tułowie w linii pachowej środkowej i na wysokości wyrostka mieczykowatego mostka. Doprowadzony przez elektrody nadawcze prąd o natężeniu 2,5–4,0 mA i częstotliwości 70 kHz jest następnie odbierany przez elektrody odbiorcze i rejestrowany jako sygnał EKG oraz zmiany bioimpedancji elektrycznej. TEB zapewnia ciągle monitorowanie hemodynamiczne (z uderzenia na uderzenie).

Rejestrację 30-minutową przeprowadzono w pozycji leżącej w temperaturze pokojowej (21°C) za pomocą urządzenia Niccomo (Medis, Niemcy) [29,30].

Oceniane parametry:

- spoczynkowa częstość pracy serca (heart rate - HR);
- wskaźnik rzutu serca (cardiac index - CI);
- wskaźnik objętości wyrzutowej (stroke index - SI);
- wskaźnik obwodowego oporu naczyniowego (systemic vascular resistance index - SVRI);
- zawartość płynu w klatce piersiowej (thoracic fluid content - TFC).

W czasie rejestracji sygnału impedancji jednocześnie przeprowadzono ciągłą 30-minutową rejestrację częstości oddychania. Uzyskane wartości z całego okresu rejestracji posłużyły do obliczenia średniej częstości oddychania i zmienności częstości oddychania definiowanej jako iloraz odchylenia standardowego częstości oddychania do średniej częstości oddychania, tj. współczynnik wariancji.

$$\frac{SD}{mean} \times 100 \%$$

Zmienność częstości oddychania wyrażano w procentach.

Pomiar ciśnienia tętniczego

Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (systolic blood pressure (SBP) i diastolic blood pressure (DBP)) było mierzone co 5 minut w pozycji leżącej w czasie TEB za pomocą mankietu naramiennego dla dorosłych. Zmierzone wartości były wprowadzane ręcznie do urządzenia.

5. Analiza statystyczna

Rozkład danych ciągłych oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Tylko część danych charakteryzowała się rozkładem normalnym. Z tego powodu do opisu danych ciągłych wykorzystano średnie \pm odchylenie standardowe (SD), a także medianę wraz z wartościami dla 25. i 75. percentyla.

Wszystkich chorych podzielono na 5 równych grup (kwintyle) w zależności od wartości spoczynkowej częstości oddychania i zmienności częstości oddychania: w kwintylach najniższych (Q1) pacjenci o najmniejszych, a w kwintylach najwyższych (Q5) - o najwyższych wartościach. Ponieważ celem pracy było porównanie pacjentów z najmniejszymi wartościami częstości oddychania i zmienności tej częstości z pozostałymi, dlatego w analizie statystycznej wykorzystano test Mann-Whitneya, porównując pacjentów z pierwszych kwintyli odpowiednio z chorymi z kwintyli Q2, Q3, Q4, Q5. W celu oceny zależności zmienności częstości oddychania od średniej częstości oddychania wykorzystano nieparametryczną korelację Spearmana. Za istotne uznano różnice przy $p < 0,05$. Dane jakościowe przedstawiono jako liczbę i procent. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu MedCalc (wersja 12.7.7 MedCalc Software bvba, Ostend, Belgia, licencja wydana dla Przemysława Guzika).

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka badanych chorych

Zbadano 295 osób. Średnia wieku w grupie badanej wyniosła 65 lat, średnia wskaźnika masy ciała (BMI) był równa 28,7 kg/m² i wskazywała na nadwagę. Pacjenci po zawale serca stanowili 53,9%, z nie-niedokrwioną niewydolnością serca - 46,1%, mężczyźni - 85,4% badanych. Pod względem zaawansowania objawów niewydolności serca 14,9% pacjentów zostało zakwalifikowanych do klasy NYHA I, 51,5% do NYHA II, 32,9% - NYHA III, a 0,7% NYHA IV. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym stanowili 69,6% badanych, a z cukrzycą - 35,3%. 22,7% biorących udział w badaniu nigdy nie paliło papierosów, 62,1% zaprzestało palenia, podczas gdy 15,2% chorych aktywnie paliło papierosy. Szczegóły charakterystyki klinicznej przebadanej grupy i wyniki badań biochemicznych przedstawiono w tabelach 5 i 6.

CECHA	N	%
Płeć męska	252	85,4
Zawał serca w wywiadzie	159	53,9
CABG w wywiadzie	39	13,2
PTCA w wywiadzie	116	39,3
Nadciśnienie tętnicze	205	69,6
Cukrzyca	104	35,3
Choroba tarczycy	49	16,6
Udar/TIA w wywiadzie	28	9,5
Nikotynizm aktywny (w wywiadzie)	45(183)	15,2 (62,1)
CCS - bóle 1	144	48,8
CCS - bóle 2	132	44,7
CCS - bóle 3	19	6,4
NYHA I	44	14,9
NYHA II	152	51,5
NYHA III	97	32,9
NYHA IV	2	0,7
STOSOWANE LEKI		
kwas acetylosalicylowy	247	83,7
clopidogrel	79	26,8
β-adrenolityki	238	80,7
inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora angiotensynowego	226	76,6
statyny	254	86,1
blokery kanału wapniowego	12	4,1
glikozydy naparstnicy	23	7,8
diuretyki	247	83,7
antagoniści aldosteronu	195	66,1
doustne leki przeciwkrzepliwe	61	20,7
doustne leki przeciwcukrzycowe	44	14,9
insulina	27	9,2

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna badanych chorych.

PARAMETR BADANY	Mean	SD	Median	25 - 75 P
Czerwone krwinki [$10^6/\mu\text{l}$]	4,6	0,5	4,7	4,3 - 4,9
Hemoglobina [g/dl]	14,2	1,4	14,4	13,4 - 15,3
Hematokryt [%]	41,7	3,8	42,0	39,3 - 44,4
Białe krwinki [$10^3/\mu\text{l}$]	7,7	2,3	7,4	6,2 - 9,1
Płytki krwi [$10^3/\mu\text{l}$]	195,2	53,4	186,0	159,3 - 225,5
Glukoza [mg/dl]	125,5	36,3	114,0	103,0 - 133,0
Sód [mmol/l]	140,7	3,2	141,0	139,0 - 143,0
Potas [mmol/l]	4,6	0,4	4,5	4,3 - 4,8
Kreatynina [mg/dl]	1,2	0,4	1,1	0,9 - 1,3
Klirens kreatyniny MDRD1 [ml/min/1,73m ²]	66,1	21,3	65,0	50,7 - 80,7
Kwas moczowy [mg/dl]	7,1	1,9	7,0	5,6 - 8,4
Wapń zjonizowany [mmol/l]	4,9	0,4	5,0	4,8 - 5,2
Aminotransferaza alaninowa [U/l]	26,8	15,4	24,0	17,0 - 31,8
Aminotransferaza asparaginowa [U/l]	25,9	11,0	24,0	19,0 - 29,0
Białko C-reaktywne (wysokoczuły test) [mg/l]	4,1	6,8	2,1	1,1 - 3,9
NT - proBNP [pg/ml]	1829,2	2159,5	1032,0	424,3 - 2657,3

Tabela 6. Wyniki badań biochemicznych w badanej grupie.

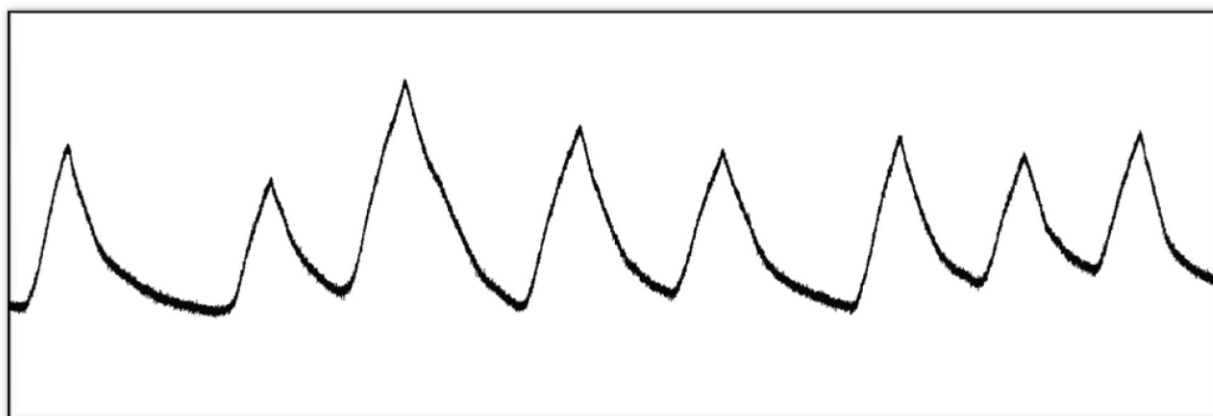
4.2. Wyniki dotyczące spoczynkowej częstości oddychania

Spoczynkowa częstość oddychania w poszczególnych kwintylach (Tabela 7).

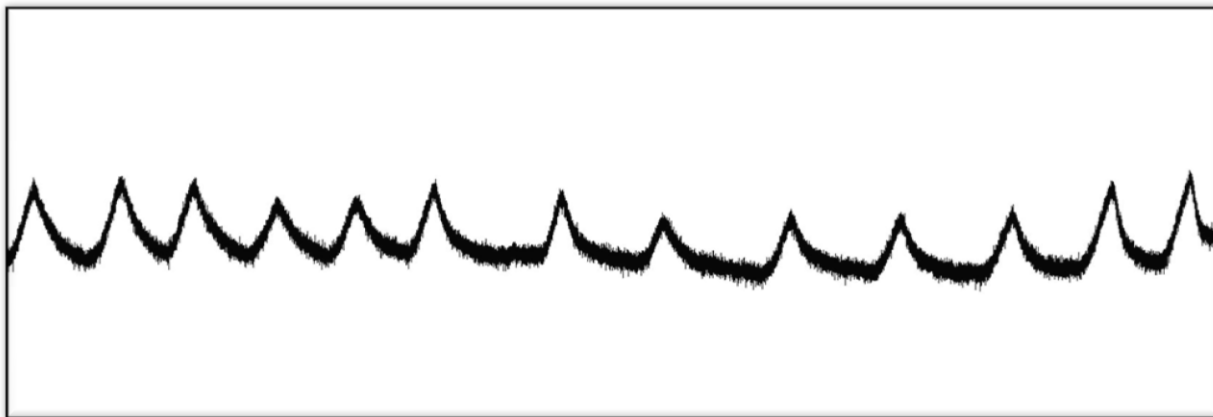
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Liczba oddechów/minutę	6,8 - 12,7	12,7 - 14,9	14,9 - 16,7	16,7 - 18,8	18,8 - 29,9

Tabela 7. Tabela częstości oddychania z podziałem na kwintyle.

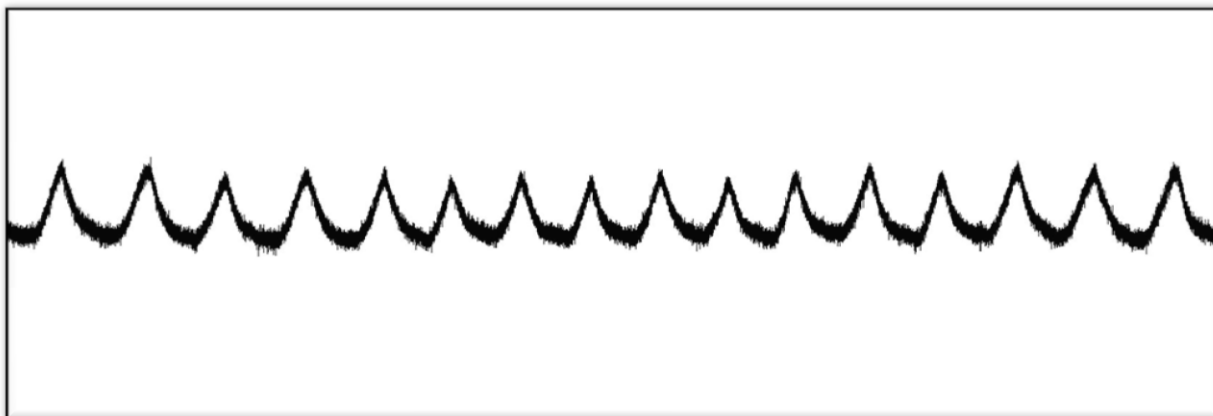
Przykładowe 1-minutowe wykresy spoczynkowej częstości oddychania (oś X - czas, oś Y - amplituda wychyleń klatki piersiowej) pacjentów należących do poszczególnych kwintyli (Q1-Q5) przedstawiono na Rycinach 5-9.



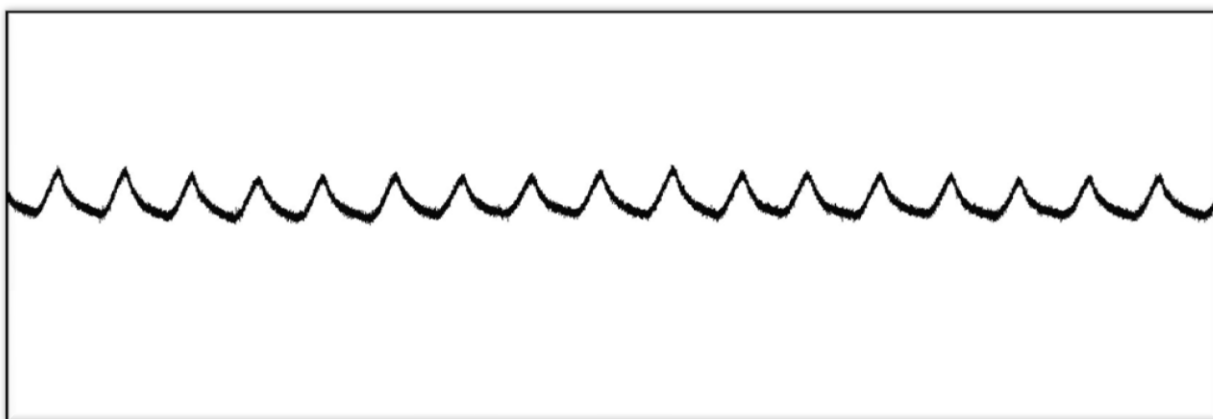
Rycina 5. 1-minutowa rejestracja krzywej oddechowej pacjenta z grupy Q1 wg częstości oddychania.



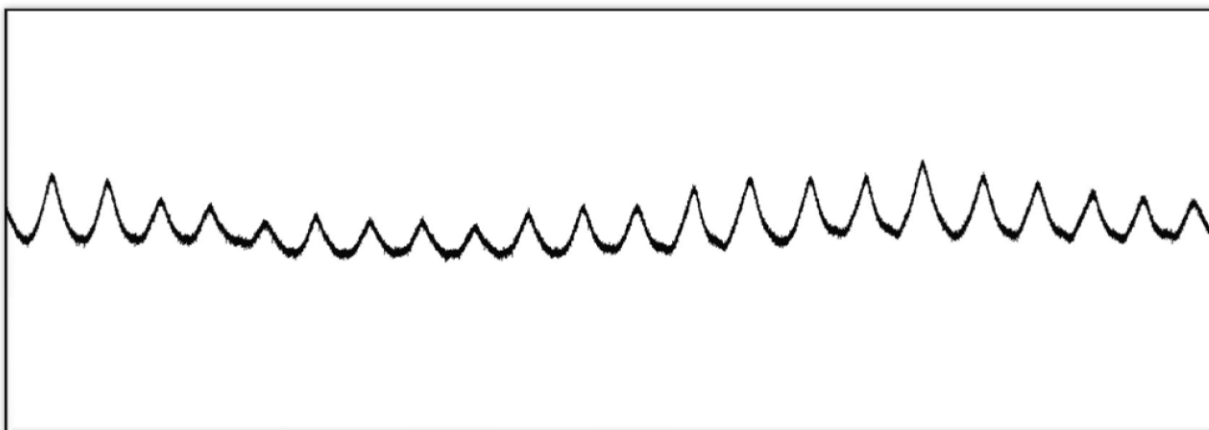
Rycina 6. 1-minutowa rejestracja krzywej oddechowej pacjenta z grupy Q2 wg częstości oddychania.



Rycina 7. 1-minutowa rejestracja krzywej oddechowej pacjenta z grupy Q3 wg częstości oddychania.



Rycina 8. 1-minutowa rejestracja krzywej oddechowej pacjenta z grupy Q4 wg częstości oddychania.



Rycina 9. 1-minutowa rejestracja krzywej oddechowej pacjenta z grupy Q5 wg częstości oddychania.

Wyniki analizowanych parametrów układu krążenia dla poszczególnych kwintyli częstości oddychania przedstawiono w tabelach 8 i 9.

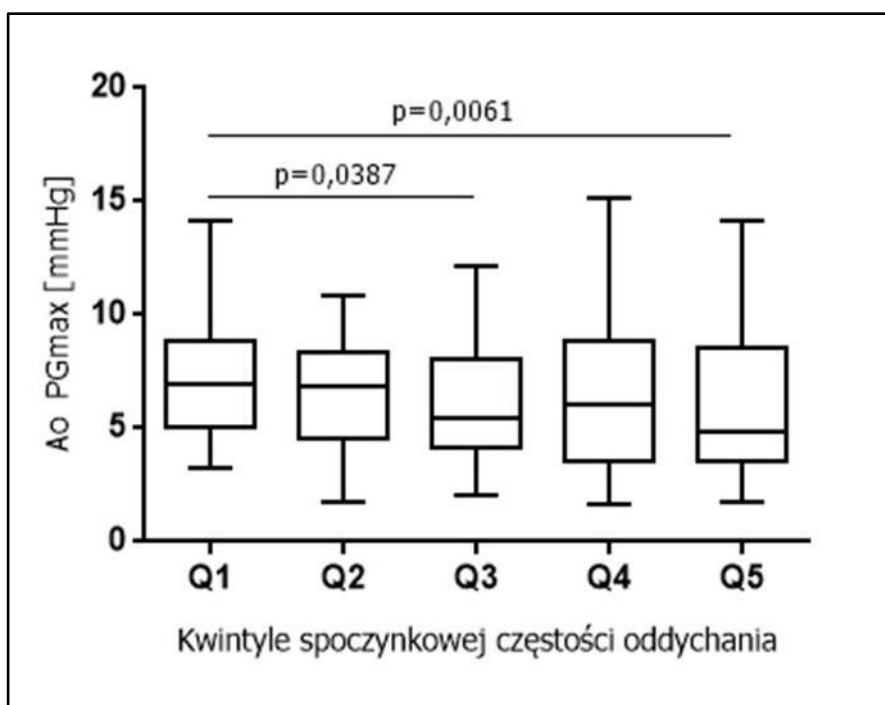
spoczynkowa częstość oddychania	Q1		Q2		Q3		Q4		Q5	
	Median	25 - 75 P	Median	25 - 75 P	Median	25 - 75 P	Median	25 - 75 P	Median	25 - 75 P
PARAMETRY STRUKTURALNE SERCA										
Pole powierzchni LA w rozkurczu [cm ²]	20,6	16,4 - 24,9	20,5	14,3 - 26,3	20,9	15,7 - 25,5	16,5	14,3 - 24,5	21,5	15,9 - 27,1
Pole powierzchni LV w rozkurczu [cm ²]	45,3	39,5 - 52,5	42,8	35,9 - 51,3	47,3	38,0 - 53,9	46,1	36,3 - 50,7	43,5	37,9 - 49,3
Pole powierzchni RA w rozkurczu [cm ²]	14,7	12,6 - 18,2	15,2	12,3 - 20,7	15,3	13,4 - 19,6	14,0	11,0 - 17,7	16,4	11,7 - 24,7
Pole powierzchni RV w rozkurczu [cm ²]	17,8	14,7 - 22,0	17,3	14,1 - 22,3	18,7	15,1 - 24,0	15,5	12,6 - 21,0	18,6	13,6 - 23,5
Pole powierzchni LA w skurczu [cm ²]	21,6	18,3 - 27,9	21,2	15,2 - 27,6	23,4	19,2 - 28,2	20,1	16,0 - 27,1	23,4	18,6 - 28,3
Pole powierzchni LV w skurczu [cm ²]	36,8	29,2 - 44,6	34,4	27,0 - 43,2	38,0	30,1 - 43,5	34,8	27,8 - 42,3	33,4	28,9 - 43,8
Grubość IVS [mm]	11,1	9,4 - 12,1	11,8	9,6 - 13,4	10,6	9,8 - 12,0	11,1	9,6 - 12,7	11,2	9,6 - 12,4
PWT [mm]	11,6	10,0 - 12,6	12,3	10,9 - 14,3	11,5	9,8 - 13,3	11,8	9,8 - 13,2	11,3	10,0 - 13,2
PARAMETRY FUNKCJONALNE UKŁADU KRAŻENIA										
Ao PG max [mmHg]	6,9	5,1 - 8,7	6,9	4,5 - 8,3	5,4	4,2 - 8,0	6,1	3,6 - 8,6	4,8	3,5 - 8,5
PA AccT [msek]	96,0	86,0 - 114,0	96,0	80,0 - 120,0	95,0	74,0 - 104,0	96,0	75,0 - 112,0	94,0	80,0 - 112,0
E/E'	7,2	5,6 - 9,8	7,6	5,1 - 10,8	8,2	5,7 - 12,2	8,6	5,8 - 10,7	8,6	5,5 - 12,7
E/A	0,8	0,6 - 1,2	0,8	0,5 - 1,8	1,0	0,6 - 2,0	0,7	0,5 - 1,8	0,9	0,6 - 2,0
LVEF [%]	32,0	26,9 - 37,7	29,7	22,3 - 38,0	30,0	24,5 - 36,7	31,1	22,4 - 36,8	29,3	21,3 - 35,8
TAPSE [mm]	20,3	17,7 - 24,7	20,4	16,2 - 23,2	18,6	13,9 - 22,6	17,8	14,7 - 20,5	17,9	16,2 - 22,1
NT - proBNP [pg/ml]	900,7	346,1 - 2536,3	887,8	286,9 - 2620,0	1234,0	506,2 - 2831,3	977,2	431,8 - 2193,0	1079,0	537,2 - 3880,5
CI [l/min/m ²]	2,7	2,4 - 2,9	2,5	2,2 - 2,9	2,5	2,2 - 3,0	2,6	2,2 - 2,9	2,6	2,1 - 3,0
SI [ml/m ²]	41,4	36,1 - 50,0	36,4	30,8 - 44,5	35,5	30,5 - 44,2	37,6	32,3 - 42,7	35,4	27,5 - 39,6
SVRI [dynes·s·cm ⁻⁵ /m ²]	2439,6	2137,6 - 2786,9	2611,3	2175,0 - 3055,6	2411,3	2038,9 - 2916,6	2496,0	2182,8 - 3041,9	2649,5	2196,3 - 3191,0
TFC [1/kΩ]	29,8	27,0 - 33,2	30,6	27,3 - 33,7	31,4	27,4 - 34,7	29,1	26,6 - 33,8	30,7	27,6 - 34,8
Czynność serca [1/min]	61,6	60,6 - 68,9	68,4	59,4 - 75,9	70,2	62,8 - 76,2	71,6	64,8 - 76,8	72,6	64,7 - 82,3
Ciśnienie skurczowe [mmHg]	111,6	100,7 - 124,5	113,8	103,6 - 122,4	107,7	96,0 - 126,3	111,9	101,1 - 118,7	109,6	102,3 - 126,0
Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	68,2	61,1 - 76,1	70,2	62,4 - 75,4	67,3	61,2 - 77,5	67,0	60,9 - 75,7	69,3	62,0 - 77,8

Tabela 8. Zależność badanych parametrów od spoczynkowej częstości oddychania.

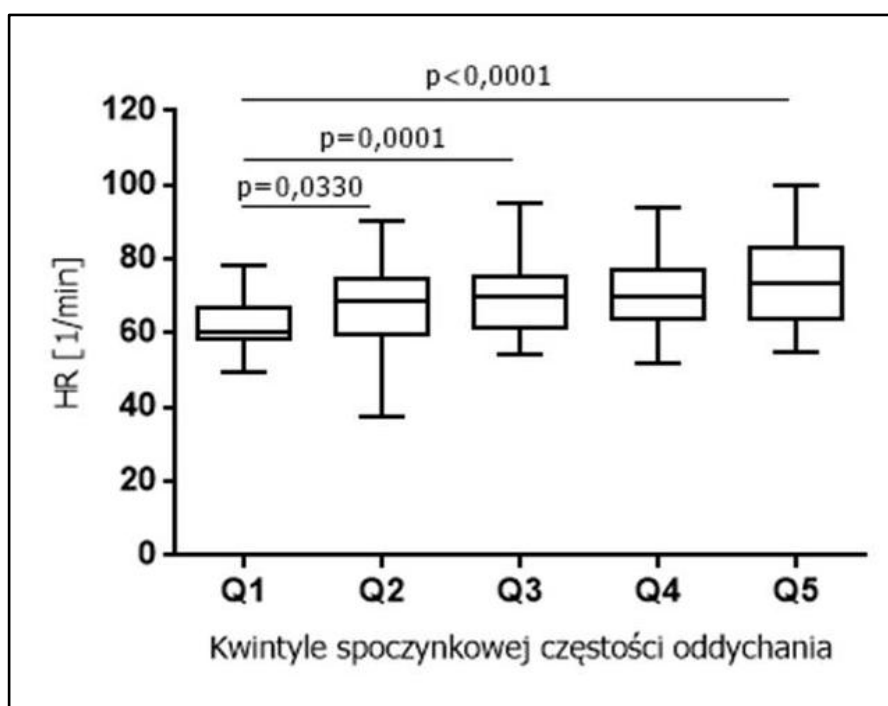
	Q1 vs Q2	Q1 vs Q3	Q1 vs Q4	Q1 vs Q5
PARAMETRY STRUKTURALNE SERCA				
Pole powierzchni LA w rozkurczu	ns	ns	ns	ns
Pole powierzchni LV w rozkurczu	ns	ns	ns	ns
Pole powierzchni RA w rozkurczu	ns	ns	ns	ns
Pole powierzchni RV w rozkurczu	ns	ns	ns	ns
Pole powierzchni LA w skurczu	ns	ns	ns	ns
Pole powierzchni LV w skurczu	ns	ns	ns	ns
Pole powierzchni RA w skurczu	ns	ns	ns	ns
Pole powierzchni RV w skurczu	ns	0,0044	ns	ns
Grubość IVS	ns	ns	ns	ns
PWT	0,0159	ns	ns	ns
PARAMETRY FUNKCJONALNE UKŁADU KRAŻENIA				
Gradient maksymalny przez zastawkę aorty (AoPGmax)	ns	0,0387	ns	0,0061
Czas akceleracji przepływu w tętnicy płucnej (AccT)	ns	ns	ns	ns
E/E'	ns	ns	ns	ns
E/A	ns	ns	ns	ns
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)	ns	ns	ns	ns
TAPSE	ns	ns	0,0257	ns
NT - proBNP	ns	ns	ns	ns
Wskaźnik rzutu serca (CI)	ns	ns	ns	ns
Wskaźnik objętości wyrzutowej serca (SI)	0,0039	0,0038	0,0011	<0.0001
Wskaźnik obwodowego oporu naczyniowego (SVRI)	ns	ns	ns	ns
Zawartość wody w klatce piersiowej (TFC)	ns	ns	ns	ns
Czynność serca (HR)	0,0330	0,0001	ns	<0,0001
Ciśnienie skurczowe (SP)	ns	ns	ns	ns
Ciśnienie rozkurczowe (DP)	ns	ns	ns	ns

Tabela 9. Poziomy istotności statystycznej z testu Manna-Whitheya dla porównania wartości z Q1 z Q2, Q3, Q4, Q5.

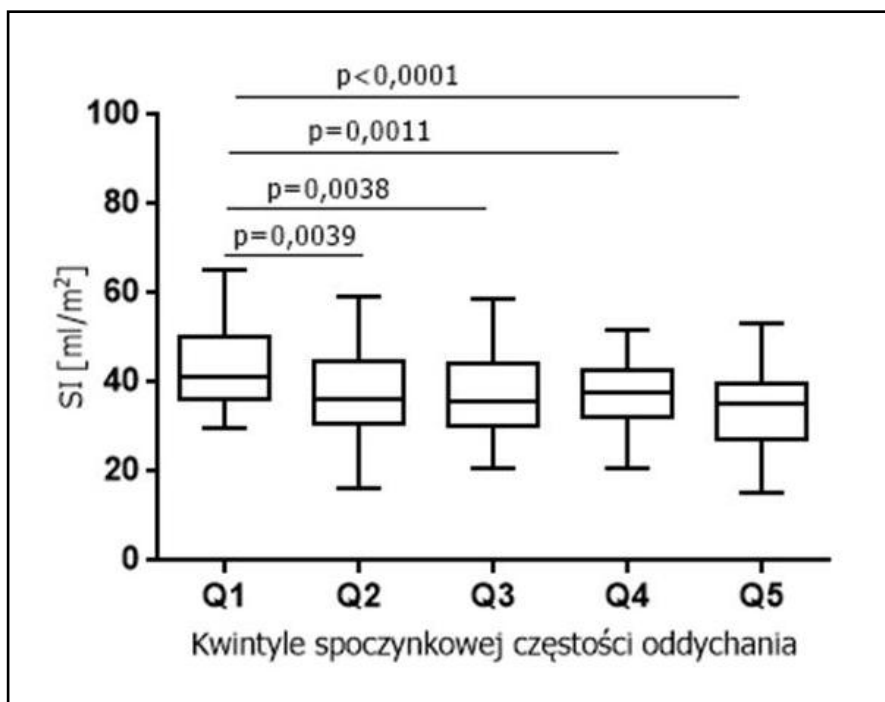
Przykładowe zależności badanych parametrów od spoczynkowej częstości oddychania przedstawiono na wykresach 1-3.



Wykres 1. Zależność gradientu maksymalnego przez zastawkę aortalną od spoczynkowej częstości oddychania w poszczególnych kwintylach (Q1-Q5).



Wykres 2. Zależność spoczynkowej czynności serca od spoczynkowej częstości oddychania w poszczególnych kwintylach (Q1-Q5).



Wykres 3. Zależność wskaźnika objętości wyrzutowej od spoczynkowej częstości oddychania w poszczególnych kwintylach (Q1-Q5).

Pacjenci z wyższą częstością oddychania (Q3 i Q5) odznaczali się istotnie niższym gradientem maksymalnym przez zastawkę aortalną (Ao PGmax) w porównaniu z chorymi z Q1. Pacjenci z wyższych kwintyli częstości oddychania (Q4) charakteryzowali się istotnie niższą wartością TAPSE w porównaniu do chorych z Q1. Wyższa spoczynkowa częstość oddychania związana była z istotnie większym wymiarem pola powierzchni prawej komory (Q3) oraz grubszą tylną ścianą lewej komory (PWT) (Q2). Pacjenci z kwintyli Q2, Q3, Q4 i Q5 częstości oddychania odznaczali się także istotnie niższym SI i wyższą częstością rytmu serca w porównaniu do chorych z Q1. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami z wyższych kwintyli (Q2, Q3, Q4, Q5) spoczynkowej częstości oddychania w porównaniu do chorych z Q1 dotyczących pozostałych analizowanych przez mnie parametrów. Zależność badanych parametrów od spoczynkowej częstości oddychania przedstawiono w tabeli 8.

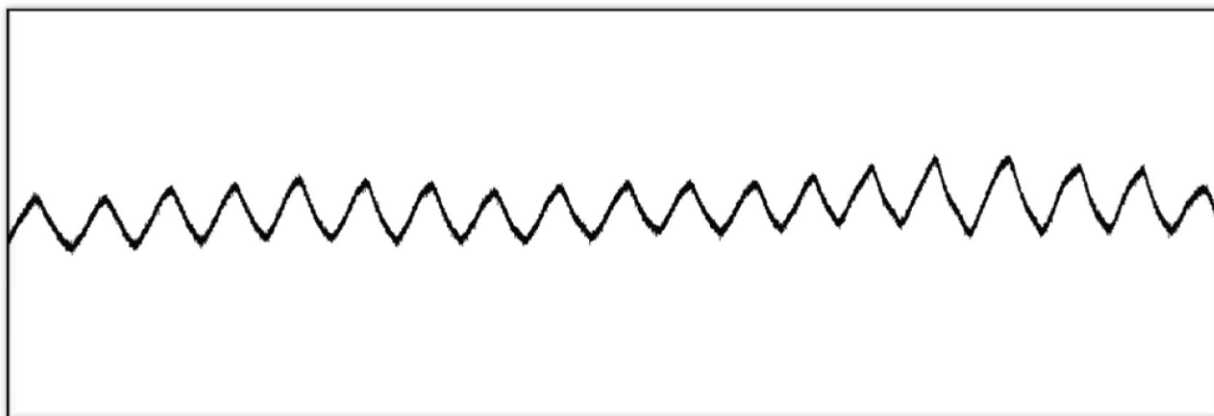
4.3. Wyniki dotyczące zmienności spoczynkowej częstości oddychania

Zmienność spoczynkowej częstości oddychania w poszczególnych kwintylach (Tabela 10).

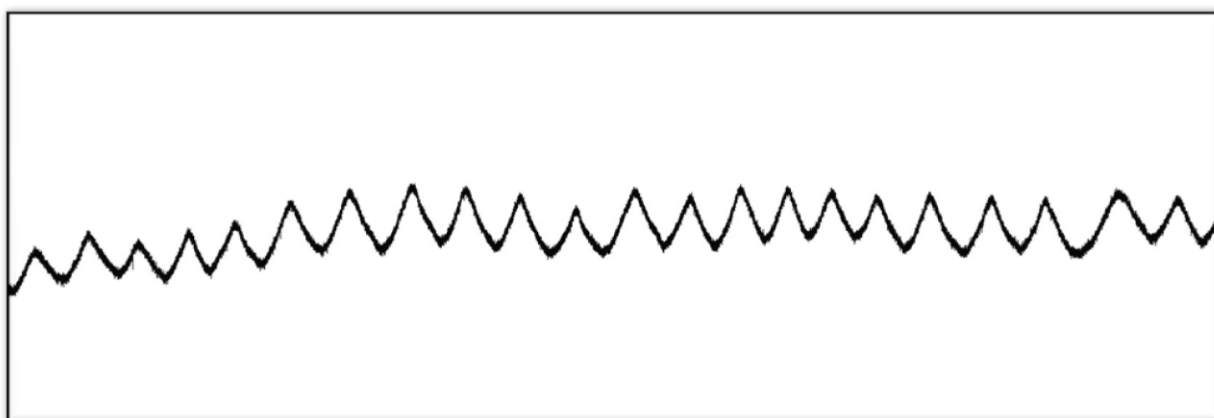
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Zmienność częstości oddychania	10,3 - 22,2	22,4 - 28,2	28,2 - 35,7	35,9 - 42,2	42,7 - 76,2

Tabela 10. Tabela kwintyli zmienności spoczynkowej częstości oddychania.

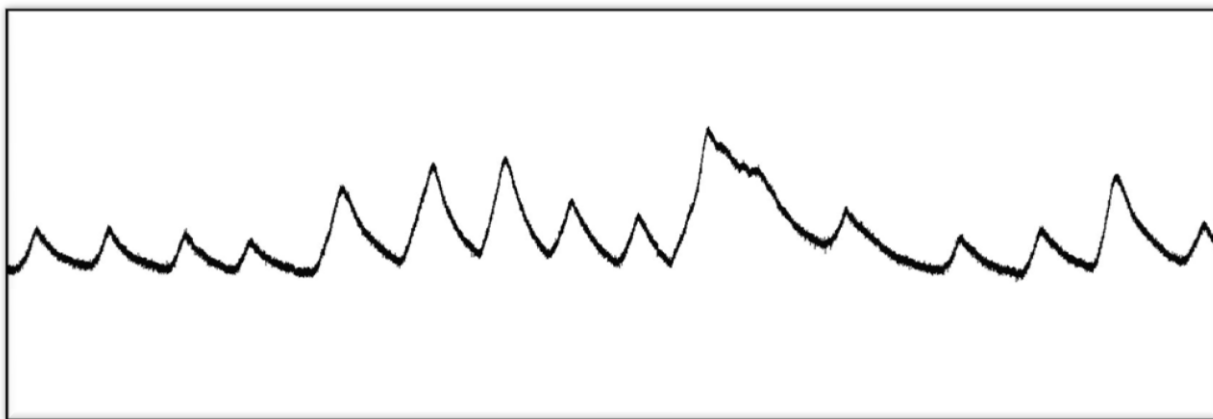
Przykładowe wykresy zmienności spoczynkowej częstości oddychania (oś X - czas, oś Y - amplituda wychyleń klatki piersiowej) pacjentów należących do poszczególnych kwintyli (Q1-Q5) przedstawiono na rycinach 10-14.



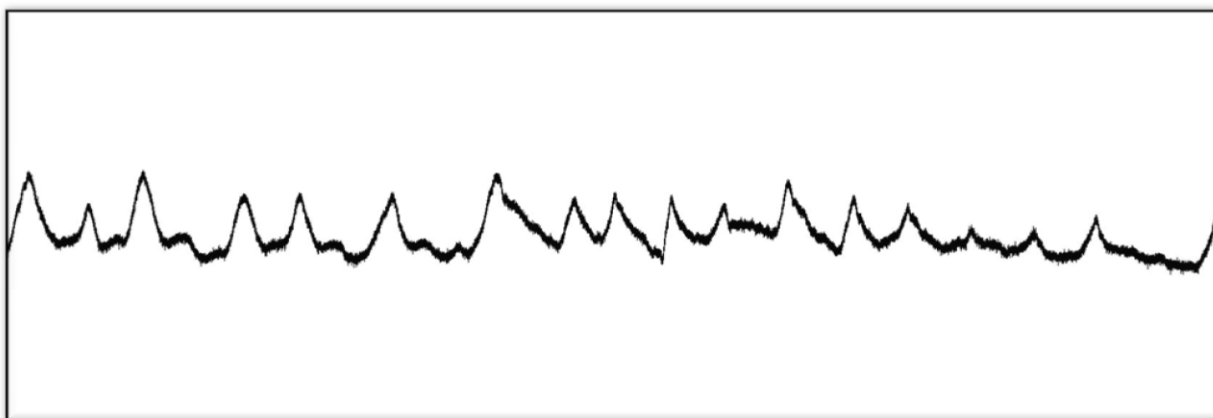
Rycina 10. 1-minutowa rejestracja krzywej oddechowej pacjenta z Q1 zmienności spoczynkowej częstości oddychania.



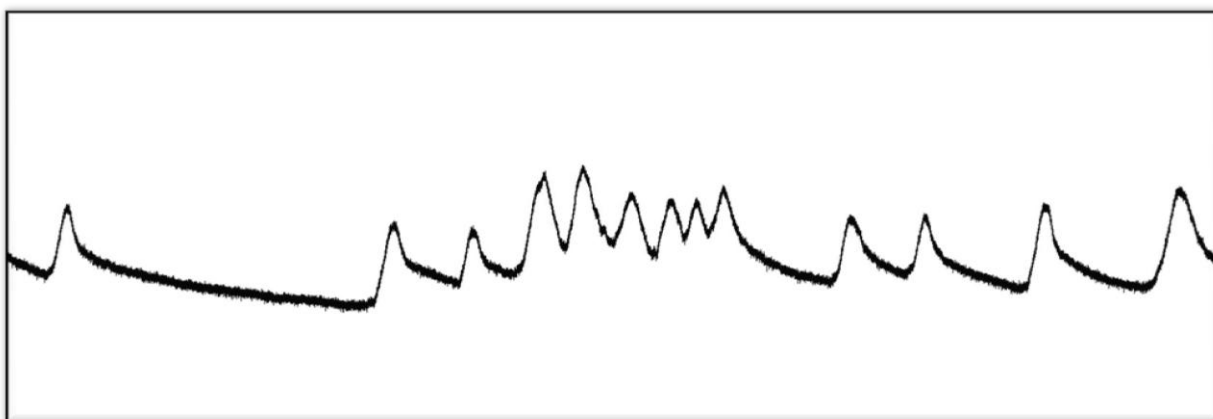
Rycina 11. 1-minutowa rejestracja krzywej oddechowej pacjenta z Q2 zmienności spoczynkowej częstości oddychania.



Rycina 12. 1-minutowa rejestracja krzywej oddechowej pacjenta z Q3 zmienności spoczynkowej częstości oddychania.



Rycina 13. 1-minutowa rejestracja krzywej oddechowej pacjenta z Q4 zmienności spoczynkowej częstości oddychania.



Rycina 14. 1-minutowa rejestracja krzywej oddechowej pacjenta z Q5 zmienności spoczynkowej częstości oddychania - pacjent z oddechem Cheyne-Stokesa.

Wyniki analizowanych parametrów układu krążenia dla poszczególnych kwintyli częstości oddychania przedstawiono w tabelach 11 i 12.

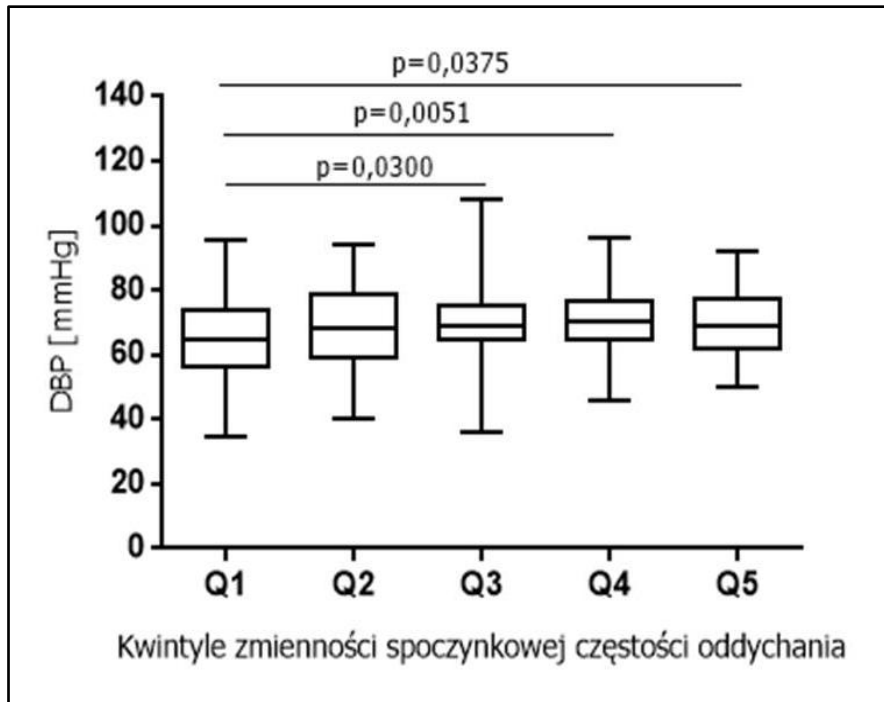
Zmienność spoczynkowej częstości oddychania	Q1		Q2		Q3		Q4		Q5	
	Median	25 - 75 P	Median	25 - 75 P	Median	25 - 75 P	Median	25 - 75 P	Median	25 - 75 P
PARAMETRY STRUKTURALNE SERCA										
Pole powierzchni LA w rozkurczu [cm ²]	19,0	14,9 - 24,4	18,7	14,5 - 24,2	20,1	15,0 - 25,2	19,2	15,1 - 26,4	23,2	19,1 - 29,9
Pole powierzchni LV w rozkurczu [cm ²]	44,1	37,0 - 51,5	42,7	34,7 - 49,3	43,4	38,1 - 54,0	45,0	40,0 - 50,6	47,0	37,5 - 52,2
Pole powierzchni RA w rozkurczu [cm ²]	14,3	11,4 - 17,4	15,3	12,5 - 18,0	14,6	12,0 - 18,8	16,3	11,5 - 20,1	16,1	12,9 - 22,9
Pole powierzchni RV w rozkurczu [cm ²]	15,4	12,6 - 21,6	17,5	13,9 - 21,0	17,4	13,7 - 21,7	19,4	15,2 - 23,6	19,0	15,5 - 24,8
Pole powierzchni LA w skurczu [cm ²]	21,0	17,1 - 25,4	21,2	17,8 - 26,0	22,6	17,9 - 27,5	21,0	16,2 - 29,0	24,4	19,3 - 29,0
Pole powierzchni LV w skurczu [cm ²]	36,3	27,9 - 44,8	33,9	27,8 - 41,0	34,7	29,2 - 44,4	35,4	29,5 - 43,0	38,0	30,2 - 43,8
Pole powierzchni RA w skurczu [cm ²]	16,9	13,4 - 20,7	16,2	13,2 - 21,1	16,4	14,7 - 22,2	18,1	14,3 - 22,2	18,8	15,5 - 25,2
Pole powierzchni RV w skurczu [cm ²]	12,5	10,0 - 16,0	13,8	11,0 - 16,1	12,9	9,9 - 17,7	13,2	11,2 - 18,1	14,1	11,0 - 18,3
Grubość IVS [mm]	10,3	9,0 - 11,8	11,6	9,9 - 12,8	11,3	10,1 - 13,1	11,2	9,3 - 12,2	11,0	9,9 - 12,2
PWT [mm]	10,9	9,5 - 12,3	11,6	9,5 - 13,4	11,8	10,6 - 13,8	11,8	10,2 - 13,6	12,0	10,8 - 13,3
PARAMETRY FUNKCJONALNE UKŁADU KRĄŻENIA										
AoPGmax [mmHg]	5,2	3,9 - 7,4	6,0	3,7 - 8,5	6,2	4,2 - 8,5	6,6	4,5 - 7,9	6,8	4,5 - 8,6
PA AccT [msek]	104,0	84,0 - 117,0	88,0	72,0 - 104,0	100,0	85,0 - 119,0	96,0	80,0 - 106,0	92,0	76,0 - 112,0
E/E'	7,4	5,6 - 10,3	7,7	5,0 - 11,4	8,6	6,0 - 10,7	8,0	5,6 - 10,7	9,0	5,7 - 15,0
E/A	0,8	0,6 - 1,8	0,7	0,5 - 1,2	0,8	0,6 - 1,7	0,9	0,6 - 1,5	1,2	0,6 - 2,7
LVEF [%]	29,0	22,4 - 36,1	31,1	22,1 - 37,5	30,0	23,0 - 35,5	31,7	24,8 - 38,6	30,0	22,3 - 35,5
TAPSE [mm]	19,1	14,7 - 20,7	19,9	16,9 - 24,0	19,5	14,0 - 23,5	18,9	15,3 - 22,8	19,2	14,0 - 22,0
NT - proBNP [pg/ml]	751,4	442,3 - 2186,3	1064,0	422,2 - 2996,0	1043,0	388,4 - 2208,0	688,6	279,3 - 1665,8	1951,0	748,2 - 3169,8
CI [l/min/m ²]	2,8	2,3 - 3,1	2,6	2,2 - 2,9	2,6	2,2 - 3,1	2,6	2,2 - 2,9	2,5	2,2 - 2,7
SI [ml/m ²]	37,6	32,4 - 45,1	37,5	31,0 - 42,5	37,5	32,2 - 43,9	36,9	32,8 - 43,9	37,1	30,8 - 43,9
SVRI [dynes·s·cm ⁻⁵ /m ²]	2417,7	2069,7 - 2937,6	2562,4	2120,1 - 3056,7	2560,1	2204,0 - 2911,8	2475,2	2230,2 - 3087,1	2567,9	2185,9 - 2948,3
TFC [1/kΩ]	30,4	27,2 - 34,5	30,4	27,3 - 34,1	30,6	27,0 - 33,8	30,4	26,8 - 33,6	29,7	27,2 - 33,2
Czynność serca [1/min]	69,8	62,6 - 78,4	70,9	62,3 - 76,6	69,1	61,4 - 75,3	68,8	61,0 - 76,8	65,6	61,4 - 74,3
Ciśnienie skurczowe [mmHg]	106,2	96,9 - 117,8	113,8	102,5 - 126,2	112,4	102,7 - 124,2	112,3	102,2 - 126,0	107,0	98,3 - 122,8
Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	64,5	56,8 - 73,6	68,4	58,5 - 78,7	69,2	65,1 - 75,3	70,2	65,0 - 76,6	69,2	62,1 - 77,1

Tabela 11. Zależność badanych parametrów od zmienności spoczynkowej częstości oddychania.

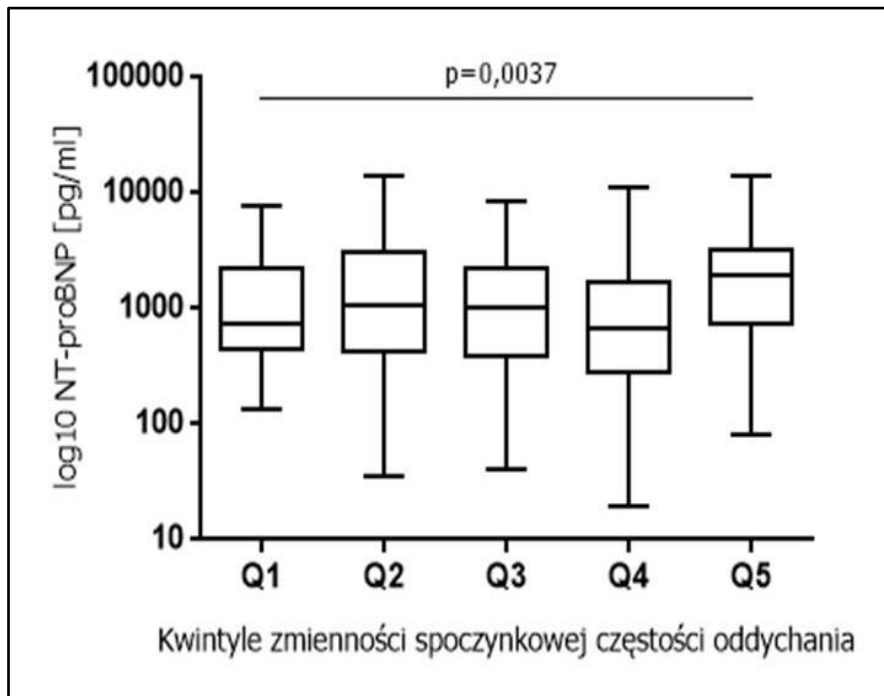
	Q1 vs Q2	Q1 vs Q3	Q1 vs Q4	Q1 vs Q5
PARAMETRY STRUKTURALNE SERCA				
Pole powierzchni LA w rozkurczu	ns	ns	ns	0,0117
Pole powierzchni LV w rozkurczu	ns	ns	ns	ns
Pole powierzchni RA w rozkurczu	ns	ns	ns	0,0156
Pole powierzchni RV w rozkurczu	ns	ns	0,0112	0,0035
Pole powierzchni LA w skurczu	ns	ns	ns	0,0289
Pole powierzchni LV w skurczu	ns	ns	ns	ns
Pole powierzchni RA w skurczu	ns	ns	ns	0,0143
Pole powierzchni RV w skurczu	ns	ns	ns	ns
Grubość IVS	0,0056	0,0046	ns	ns
Grubość PWT	ns	0,0087	0,0424	0,0033
PARAMETRY FUNKCJONALNE UKŁADU KRĄŻENIA				
Gradient maksymalny przez zastawkę aorty(AoPGmax)	ns	ns	ns	ns
Czas akceleracji przepływu w tętnicy płucnej (AccT)	0,0079	ns	ns	ns
E/E'	ns	0,0062	ns	ns
E/A	ns	ns	ns	0,0332
Fracja wyrzutowa lewej komory (LVEF)	ns	ns	ns	ns
TAPSE	ns	ns	ns	ns
NT - proBNP	ns	ns	ns	0,0037
Wskaźnik rzutu serca (CI)	ns	ns	ns	0,0456
Wskaźnik objętości wyrzutowej (SI)	ns	ns	ns	ns
Wskaźnik obwodowego oporu naczyniowego (SVRI)	ns	ns	ns	ns
Zawartość płynu w klatce piersiowej (TFC)	ns	ns	ns	ns
Czynność serca (HR)	ns	ns	ns	ns
Ciśnienie skurczowe (SP)	ns	0,0472	ns	ns
Ciśnienie rozkurczowe (DP)	ns	0,0300	0,0051	0,0375

Tabela 12. Poziomy istotności statystycznej z testu Manna-Whithey'a dla porównania wartości z Q1 zmienności częstości oddychania z Q2, Q3, Q4, Q5.

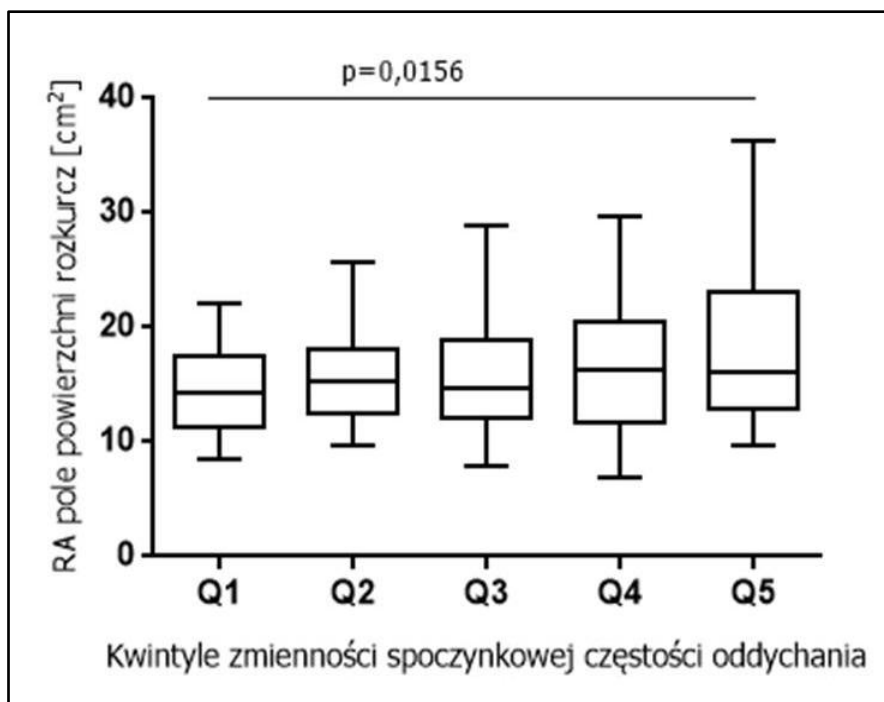
Przykładowe zależności badanych parametrów od zmienności spoczynkowej częstości oddychania przedstawiono na wykresach 4-7.



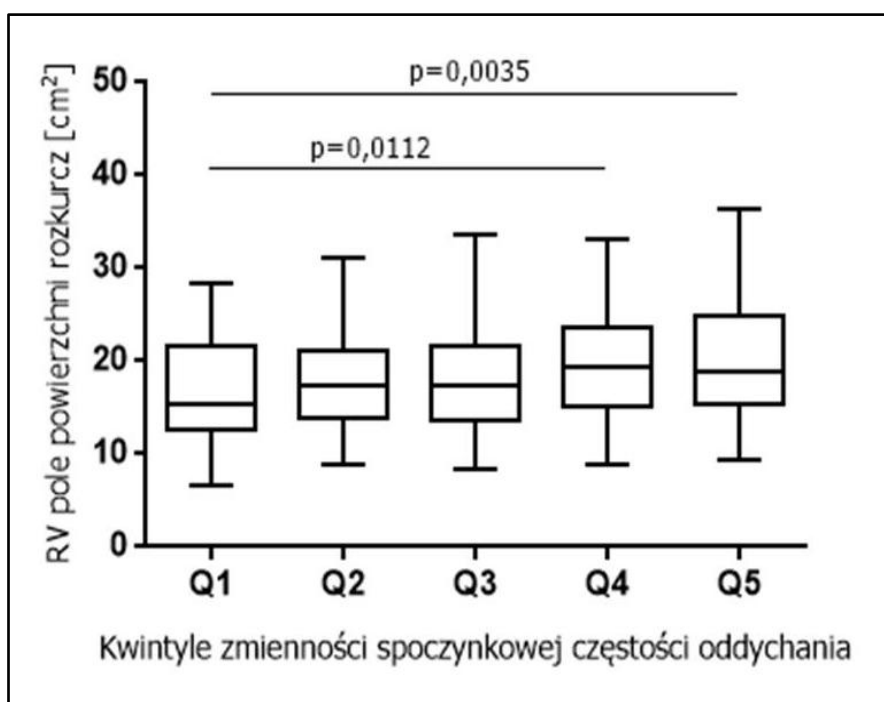
Wykres 4. Zależność rozkurczowego ciśnienia tętniczego od zmienności spoczynkowej częstości oddychania w poszczególnych kwintylach (Q1-Q5).



Wykres 5. Zależność wartości log10 stężenia NT-proBNP w osoczu od zmienności spoczynkowej częstości oddychania w poszczególnych kwintylach (Q1-Q5).



Wykres 6. Zależność pola powierzchni prawego przedsionka w rozkurczu od zmienności spoczynkowej częstości oddychania w poszczególnych kwintylach (Q1-Q5).



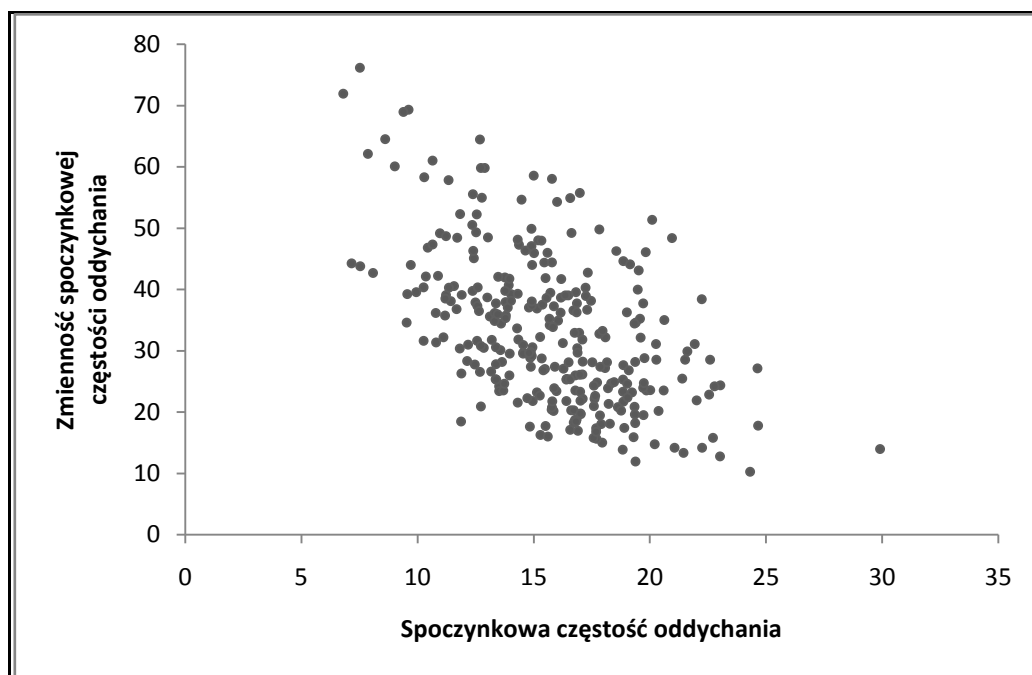
Wykres 7. Zależność pola powierzchni prawej komory w rozkurczu od zmienności spoczynkowej częstości oddychania w poszczególnych kwintylach (Q1-Q5).

W porównaniu do pacjentów z Q1 chorzy z wyższą zmiennością spoczynkowej częstości oddychania (Q5) charakteryzowali się istotnie wyższymi wartościami NT-proBNP, większym polem powierzchni lewego i prawego przedsionka, a także prawej komory mierzonymi zarówno w skurczu, jak i w rozkurczu. U chorych z większą zmiennością spoczynkowej częstości oddychania zaobserwowano także istotnie większy wymiar PWT (Q3, Q4, Q5) i grubszą przegrodę międzykomorową (Q2, Q3) niż u badanych z kwintyla Q1. Jednak różnice w grubości ścian nie przekraczały 1 mm i wydają się nie mieć znaczenia klinicznego. W porównaniu do chorych z najmniejszą zmiennością spoczynkowej częstości oddychania pacjenci z wyższych kwintyli odznaczyli się istotnie wyższymi wartościami E/E' (Q3) i E/A (Q5), a także krótszym czasem akceleracji przepływu w tętnicy płucnej (Q2). U pacjentów z wyższych kwintyli zmienności częstości oddychania stwierdzono istotnie niższą wartość wskaźnika sercowego (Q5) w porównaniu z chorymi z Q1. U chorych z większą zmiennością spoczynkowej częstości oddychania zaobserwowano także wyższe wartości skurczowego (Q3) i rozkurczowego (Q3, Q4, Q5) ciśnienia tętniczego niż u badanych z kwintyla Q1. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami z wyższych kwintyli (Q2, Q3, Q4, Q5) zmienności spoczynkowej częstości oddychania w porównaniu do chorych z Q1 dotyczących pozostałych analizowanych przez mnie parametrów. Zależność badanych parametrów od zmienności spoczynkowej częstości oddychania przedstawiono w tabeli 11.

4.4. Zależność zmienności częstości oddychania od średniej częstości oddychania

Jednoczesne przeanalizowanie wyników dotyczących spoczynkowej częstości oddychania i zmienności tej częstości pozwoliło zaobserwować, że pacjenci z większą zmiennością spoczynkowej częstości oddychania odznaczyli się niższą średnią spoczynkową częstością oddychania, natomiast wyższa spoczynkowa częstość oddychania związana była z mniejszą zmiennością spoczynkowej częstości oddychania. Chorzy z wyższą wartością zmienności spoczynkowej częstości oddychania byli w gorszym stanie klinicznym niż ci z wyższą częstością oddechów, ale bardziej stabilnym torem oddychania. Pacjenci z mniejszą średnią spoczynkową częstością oddychania, ale wyższą wartością zmienności tej częstości charakteryzowali się istotnie gorszymi parametrami klinicznymi niż ci z wyższą częstością oddychania, ale mniejszą zmiennością. Sugeruje to również, że analiza częstości oddychania i zmienności tej częstości dostarczają innych informacji o stanie układu krążenia u pacjentów z HF.

Zaobserwowano istotną ujemną korelację między wartością zmienności częstości oddychania a średnią częstości oddychania ($\rho = -0,55$; $p < 0,0001$). Wykres pokazujący tę zależność przedstawiono na wykresie 8. Pacjenci z HF z najwolniejszym spoczynkowym oddychaniem charakteryzowali się największą zmiennością częstości oddychania.



Wykres 8. Zależność zmienności spoczynkowej częstości oddychania i spoczynkowej częstości oddychania.

5. Dyskusja

W grupie pacjentów z HF i LVEF <50% oraz wszczepionym urządzeniem o funkcji defibrylatora wyższa, w porównaniu z najniższą, spoczynkowa częstość oddychania związana jest z upośledzeniem funkcji układu krążenia i pogorszeniem niektórych parametrów strukturalnych. Pacjenci z większą w porównaniu z najmniejszą zmiennością spoczynkowej częstości oddychania mają cechy rozstrzeni jam lewego przedsionka, prawego przedsionka i prawej komory, upośledzenie funkcji skurczowej i rozkurczowej komór, a także większe stężenie propeptydu natriuretycznego. Nowatorstwem mojego badania jest stwierdzenie u pacjentów z HFrEF istotnego związku pomiędzy częstością i zmiennością częstości oddychania a budową i czynnością układu krążenia.

5.1. Spoczynkowa częstość oddychania

Dotychczas nie opisano zależności pomiędzy spoczynkową częstością oddychania a strukturą i funkcją układu krążenia. Większość badań dotyczących częstości oddychania skupiała się głównie na ocenie wartości prognostycznej zaburzeń oddychania w HF, pomijając zagadnienie dotyczące zależności parametrów hemodynamicznych od spoczynkowej częstości oddychania.

W porównaniu do pacjentów z najniższą spoczynkową częstością oddychania (Q1), chorzy oddychający szybciej charakteryzowali się większym wymiarem prawej komory w skurczu (Q3) i grubszą tylną ścianą lewej komory (Q2), co jest wykładnikiem niekorzystnego remodelingu mięśnia sercowego. Ponadto powiększenie jamy prawej komory serca jest oznaką przeciążenia i świadczy o bardziej zaawansowanej HF.

Analiza parametrów funkcjonalnych układu krążenia pozwoliła zaobserwować w porównaniu do pacjentów z Q1, niższe wartości parametru TAPSE w grupie chorych z wyższą spoczynkową częstością oddychania (Q4), co świadczy o gorszej funkcji skurczowej prawej komory i jest samodzielnym czynnikiem ryzyka zgonu z powodu HF. U chorych z wyższych kwintyli (Q2, Q3, Q4, Q5) stwierdzono także niższy wskaźnik objętości wyrzutowej i wyższą częstość pracy serca niż u badanych z Q1, co jest wyrazem silniej zaznaczonych zaburzeń hemodynamicznych i prawdopodobnie bardziej zaawansowanej postaci HF. Te zależności także nie były dotąd badane.

Pacjenci z wyższych kwintyli spoczynkowej częstości oddychania charakteryzowali się istotnie gorszymi parametrami klinicznymi w porównaniu do chorych z Q1, co świadczy o bardziej zaawansowanej postaci HF lub gorszym wyrównaniu choroby.

Częstość oddychania to niezwykle istotny, ale niedoceniany parametr ogólnego stanu klinicznego. Opisywano znaczenie prognostyczne oceny spoczynkowej częstości oddychania głównie u hospitalizowanych pacjentów z HF. Fieselmann i wsp. stwierdzili, że spoczynkowa częstość oddychania >27 oddechów/minutę jest najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia zatrzymania krążenia u chorych na oddziałach internistycznych [31]. Barthel i wsp. w pięcioletniej obserwacji ponad 900 pacjentów po zawale serca wykazali, że przyspieszona spoczynkowa częstość oddychania związana jest z wyższym ryzykiem zgonu [32]. Subbe i wsp. zaobserwowali, że wśród chorych krążeniowo niestabilnych zmiany częstości oddychania lepiej korelują z pogorszeniem stanu klinicznego niż zmiany częstości rytmu serca czy ciśnienia tętniczego [33]. Stwierdzono, że pacjenci, których stan po przebytych zatrzymaniu krążenia, wymagał hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii mieli spoczynkową częstość oddychania >24 oddechów/minutę. Już 24 godziny przed wystąpieniem pogorszenia stanu klinicznego istniała możliwość zidentyfikowania na podstawie częstości oddychania ponad 95% tych chorych i wcześniejszego wdrożenia odpowiedniej terapii prewencyjnej [34].

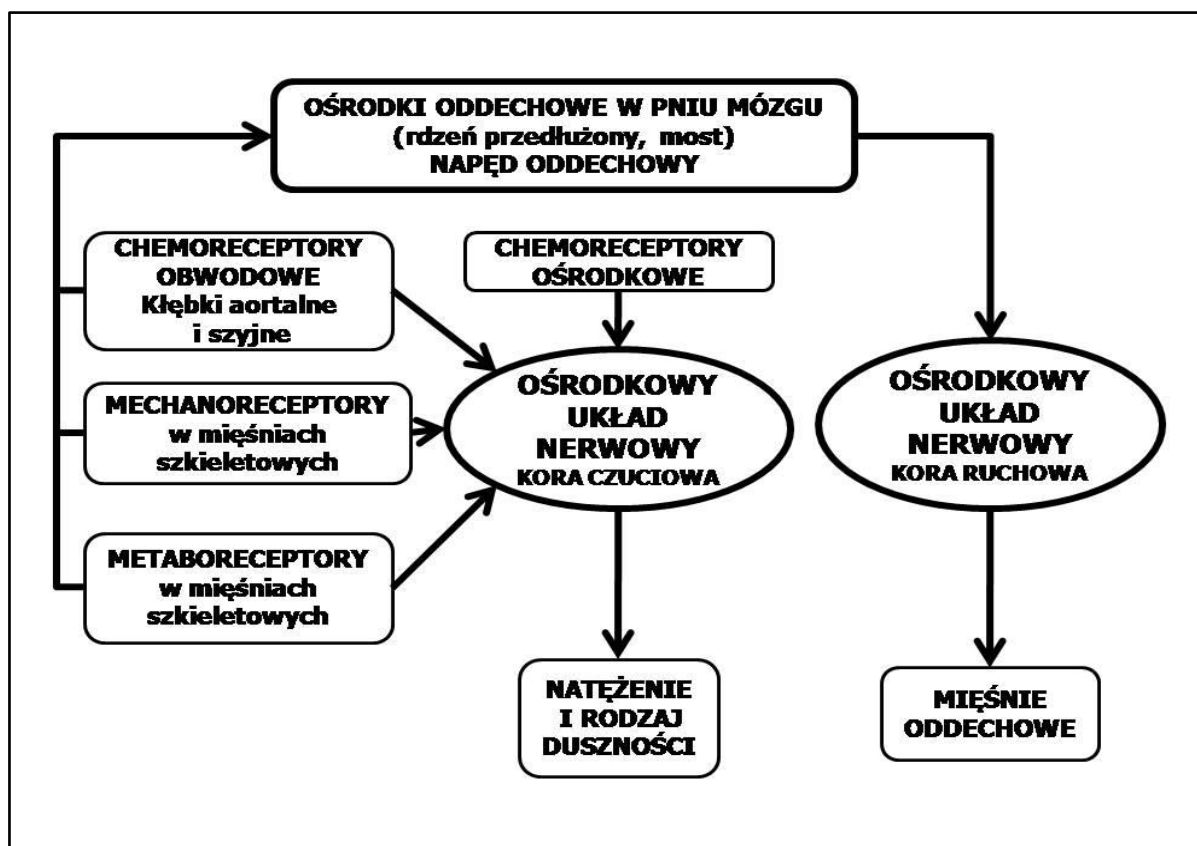
Obecnie uważa się, że dorosły pacjent ze spoczynkową częstością oddychania >20 /minutę jest prawdopodobnie chory, a >24 oddechów/minutę jest w stanie krytycznym. Na podstawie wyników uzyskanych z kilku badań przeprowadzonego u ponad 2 tysięcy chorych z HF powstały skale oceny ciężkości stanu klinicznego pacjentów (np. The Objective Medical Emergency Team Activation Criteria), które jako jedno z kryteriów uwzględniają spoczynkową częstość oddychania [34,35,36,37,38]. W pogarszającym się stanie klinicznym dochodzi do próby wyrównania hipoksemii i hiperkapnii przez zwiększenie zarówno objętości oddechowej, jak i częstości oddychania. Zwiększona spoczynkowa częstość oddychania jest więc objawem zaburzeń nie tylko w układzie oddechowym, ale w innych układach organizmu i stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny [37]. Nie analizowano jednak związku pomiędzy częstością oddychania a parametrami hemodynamicznymi u pacjentów z HF.

Cechą charakterystyczną przewlekłej HF są przejściowe okresy poprawy i zaostrzenia stanu klinicznego wymagające niejednokrotnie hospitalizacji. Zmiany spoczynkowej częstości pracy serca i częstości oddychania są wskaźnikami pogorszenia stanu klinicznego wśród pacjentów ambulatoryjnych z HF. Wczesne wykrycie "zbliżającego" się pogorszenia stanu klinicznego

przez stwierdzenie zwiększonej częstości oddychania powoduje wcześniejsze wdrożenia skutecznej terapii, co może się przyczynić do poprawy rokowania i zmniejszenia kosztów hospitalizacji. W badaniu COGENT-4 STUDY (27 ośrodków medycznych w Unii Europejskiej) u pacjentów z HF badano maksymalną, średnią i minimalną częstość oddychania w ciągu dnia oraz po 1 miesiącu i 3 miesiącach od pierwszego pomiaru. Zaobserwowano, że wzrost maksymalnej i średniej spoczynkowej częstości oddychania wyprzedzał o kilka tygodni hospitalizację z powodu zaostrzenia HF [38]. Wyposażenie chorych z HF w niewielkie przenośne urządzenie (MagIC system - Maglietta Interattiva Computerizzata, Telemeditalia, Włochy) rejestrujące ambulatoryjnie częstość oddychania i pracy serca umożliwiłoby wczesne zdiagnozowanie zaostrzenia HF i mogłoby ograniczyć częstość hospitalizacji i poprawić jakość życia [39].

Spoczynkowa częstość oddychania ma znaczenie w diagnostyce stopnia zaawansowania HF, a także monitorowaniu przebiegu choroby. Badania Piepoliego i Middlekauffa dowodzą, że w HF istotna jest także ocena częstości oddychania w wysiłku. Zaobserwowano m.in., że pacjenci z HF mają bardziej nasiloną do danej sytuacji aktywność oddechową w porównaniu do zdrowych osobników. Sugeruje się, że istnieje związek między zwiększoną spoczynkową częstością oddychania a odpowiedzią oddechową w wysiłku u pacjentów z zaawansowaną HF [40,41]. W wysiłku ergoreceptory w mięśniach szkieletowych wysyłają impulsy do pnia mózgu o wykonywanej pracy. Receptory te dzielimy na mechanoreceptory - reagujące głównie na bodźce mechaniczne i metaboreceptory - wrażliwe na metabolity: jony wodorowe, prostaglandyny i bradykininę. U zdrowych aktywacja ergoreceptorów stymuluje układ współczulny, prowadząc do zwiększonej produkcji katecholamin i uogólnionej wazodylatacji naczyń doprowadzających krew do mięśni szkieletowych. W przebiegu HF w czasie wysiłku fizycznego dochodzi do skurczu naczyń w niećwiczących kończynach u chorych z HF [42]. U pacjentów z HF stymulacja współczulna jest silniejsza niż u zdrowych, co skutkuje zmienioną odpowiedzią układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, powodując duszność, uczucie zmęczenia i znacznie szybsze oddychanie niż u zdrowych. Wzmocniona aktywacja ergoreceptorów w HF doprowadza do przewlekłego zaburzenia równowagi neurohormonalnej i uporczywej nadreaktywności, co tworzy "błędne koło" HF [41]. Piepoli i wsp. wskazują, że hiperaktywna odpowiedź ergoreceptorów wtórna do zmian w mięśniach szkieletowych jest jedną z istotnych przyczyn nietolerancji wysiłku u pacjentów z HF [43] - aktywność ergoreceptorów u tych chorych jest odwrotnie proporcjonalna do tolerancji wysiłku (Rycina 15) [44,45].

Zaburzona kontrola oddechu w wysiłku jest spowodowana także nadmierną odpowiedzią chemoreceptorów centralnych i obwodowych (Rycina 15) [46,47].



Rycina 15. Schemat powstawania uczucia duszności i przyspieszenia częstości oddychania w wysiłku u pacjentów z niewydolnością serca [Braunwald E, Kardiologia 2006:246-249].

Dotychczasowe opisy zaburzeń wentylacji u pacjentów z HF skupiają się jedynie na mechanizmie powstawania duszności i wartościach prognostycznych przyspieszonej czynności oddechowej. Efektem mojej pracy jest udokumentowanie związku pomiędzy wyższą spoczynkową częstością oddychania a bardziej nasiloną HF odzwierciedloną gorszymi wartościami wybranych parametrów układu krążenia, takich jak pole powierzchni prawej komory w rozkurczu, grubość tylnej ściany lewej komory, gradient maksymalny przez zastawkę aortalną, a także wskaźnik objętości wyrzutowej i spoczynkowa częstość pracy serca.

5.2. Zmienność spoczynkowej częstości oddychania

Zaobserwowałam, że wyższa zmienność spoczynkowej częstości oddychania jest związana z większym wymiarem obydwu przedsionków (Q5) oraz prawej komory serca (Q4, Q5), a także grubszą przegrodą międzykomorową (Q2, Q3) i tylną ścianą lewej komory (Q3, Q4, Q5) w porównaniu z pacjentami z Q1. Świadczy to o silniej zaznaczonym niekorzystnym remodellingu serca u pacjentów ze zwiększoną zmiennością spoczynkowej częstości oddychania w porównaniu do chorych z Q1. Wcześniej nie badano zależności pomiędzy zmiennością spoczynkowej częstości oddychania a parametrami strukturalnymi serca, a jedynie analizowano częstość występowania zwiększonej zmienności oddechowej w HF, którą oceniano na 33-55% [12,14,48].

W grupie badanej większa zmienność spoczynkowej częstości oddychania była związana z istotnie wyższymi wartościami wskaźników E/A i E/E' wskazującymi na bardziej zaawansowane zaburzenie funkcji rozkurczowej lewej komory, w tym wyższe ciśnienia napełniania. U pacjentów z wyższych kwintyli (Q2, Q3, Q4, Q5) zmienności spoczynkowej częstości oddychania obserwowałam wyższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz niższy wskaźnik rzutu serca w porównaniu do chorych z Q1. Świadczy to o gorszym stanie hemodynamicznym pacjentów z wyższych kwintyli zmienności częstości oddychania. W grupie pacjentów Q5 wyższa spoczynkowa zmienność częstości oddychania w porównaniu do badanych z Q1 związana była z wyższymi wartościami NT-proBNP, co także wskazuje na bardziej zaawansowaną postać HF. Wcześniej nie opisywano zależności pomiędzy zmiennością spoczynkowej częstości oddychania a parametrami funkcjonalnymi serca.

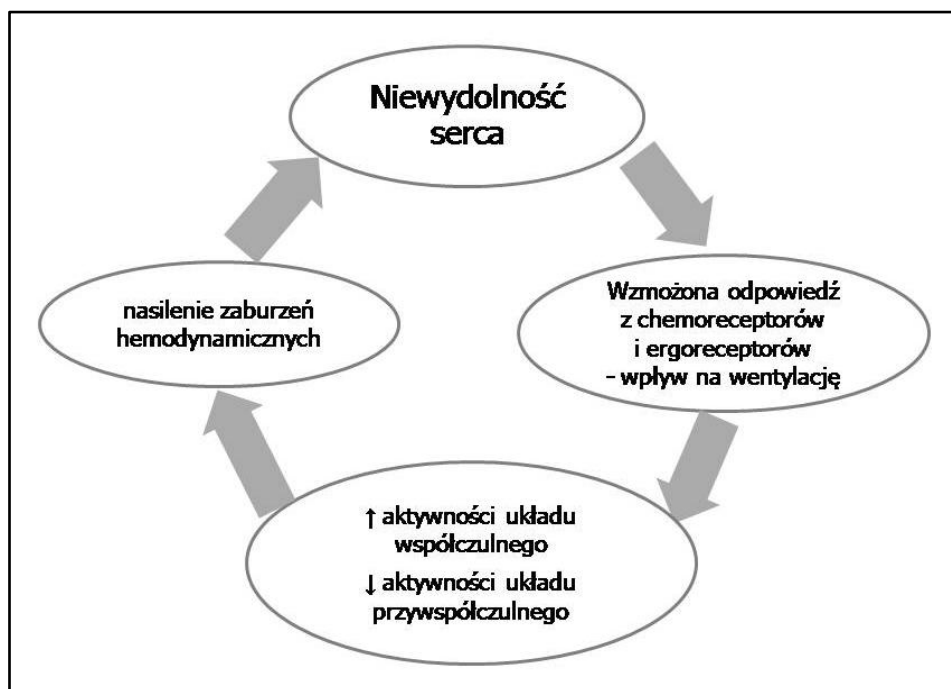
Duża zmienność spoczynkowej częstości oddychania w badanej grupie, szczególnie widoczna u pacjentów z Q5, może wynikać z występowania oddechu Cheyne-Stokesa często stwierdzanego w HF (Rycina 14). Dotychczasowe badania dotyczące zmienności spoczynkowej częstości oddychania opisują jedynie mechanizm powstawania oddechu Cheyne-Stokesa i jego wartość prognostyczną u pacjentów z HFrEF. Nie analizowano wcześniej związku pomiędzy zmiennością spoczynkowej częstości oddychania a parametrami strukturalnymi lub funkcjonalnymi układu krążenia w grupie pacjentów z HF i wszczepionym urządzeniem o funkcji defibrylatora.

Najbardziej charakterystycznym zaburzeniem toru oddychania w HF polegającymi na zwiększeniu zmienności częstości oddychania jest oddech Cheyne-Stokesa. Praktycznie nie występuje on w populacji ogólnej, a ze wszystkich chorób układu sercowo-naczyniowego

spotykany jest najczęściej w przewlekłej HF. Wraz z zaawansowaniem HF i pogorszeniem funkcji lewej komory rośnie częstość występowania oddechu Cheyne-Stokesa, będącego jednym z najważniejszych czynników ryzyka zgonu w tej grupie pacjentów [5,46]. Częstość występowania oddechu Cheyne-Stokesa zmniejsza się po optymalizacji terapii przewlekłej HF i poprawie parametrów hemodynamicznych pacjenta [49]. Pacjenci z HF i oddechem Cheyne-Stokesa mają wyższe ryzyko zgonu niż chorzy bez zaburzeń oddychania, mimo porównywalnej frakcji wyrzutowej [12].

Hanly i wsp. stwierdzili, że 2-letnie przeżycie w HF przy współistnieniu oddechu Cheyne-Stokesa zmniejsza się z 86% do 56% [50] - chorzy z oddechem Cheyne-Stokesa mieli wyższy poziom endogennych katecholamin niż pacjenci w tej samej klasie NYHA, ale bez zaburzeń oddychania. Ze względu na zaburzenie równowagi neurohormonalnej stężenie noradrenaliny w osoczu jest zwiększone, w porównaniu do ludzi zdrowych, nawet u leżących, odpoczywających pacjentów z bezobjawową lewokomorową HF i wzrasta dalej wraz z zaawansowaniem choroby (Rycina 16) [45].

Ten rodzaj zmienności spoczynkowej częstości oddychania stymuluje nadmierną aktywność współczulną, co prowadzi do szeregu zaburzeń hemodynamicznych i nasila objawy HF. Zaostrzenie HF powoduje z kolei zwiększenie częstości występowania niekorzystnego toru oddychania i tworzy swoiste "błędne koło"(Rycina 16) [12].



Rycina 16. Mechanizm tzw. "błędne koła" powstawania zaburzeń oddechowych i nierównowagi hemodynamicznej w niewydolności serca [12].

Ponikowski i wsp. ustalili, że pacjenci z HF mają upośledzony odruch z baroreceptorów i wzmożony z chemoreceptorów oraz zwiększoną aktywność współczulną [51,52]. Ponadto, chorzy z HF i zmienionym spoczynkowym torem oddychania mają średnie PaCO₂ zaledwie o 1-3mmHg powyżej poziomu wyzwalania bezdechu, podczas gdy u zdrowych jest o 3-5mmHg wyższe [53]. Oba te mechanizmy są bezpośrednią przyczyną występowania oddechu Cheyne-Stokesa.

Innymi często opisywanymi przykładami zwiększonej zmienności częstości oddychania w HF są zaburzenia oddychania w czasie snu, występujące u 70% pacjentów z dysfunkcją rozkurczową i 76% - skurczową. Najczęściej jest to centralny bezdech senny [12,54]. Lanfranchi i wsp. stwierdzili, że o ciężkości tego zaburzenia i tym samym rokowaniu świadczy wskaźnik bezdechów/spłycenia oddechów na godzinę snu i wymiar lewego przedsionka [55]. Badania Javaheri'ego i wsp. pokazują, że częstość występowania centralnego bezdechu sennego w przewlekłej HF, pomimo coraz lepszej farmakoterapii, nadal utrzymuje się na poziomie 33-62%. Procent ten jest wyższy wśród pacjentów z wyniszczeniem sercowym [56,57,58]. Corra i wsp. dowiedli, że centralny bezdech senny występuje nawet u 78% chorych z przewlekłą HF, a oddech Cheyne-Stokesa u 21% z nich [59,60]. Łącznie oddech Cheyne-Stokesa i centralny bezdech senny występuje u 82% pacjentów z przewlekłą HF [58,61].

Centralny bezdech senny powoduje częste wybudzanie, fragmentację snu i skracanie fazy REM, co znacznie pogarsza jakość życia i rokowanie [48]. Zespół bezdechu sennego jest najczęstszym i najlepiej poznanym zaburzeniem snu w HF. Podczas, gdy obturacyjny bezdech senny jest uważany za jedną z przyczyn HF, centralny bezdech senny jest konsekwencją przewlekłej HF [62,63]. Pacjenci z centralnym bezdechem sennym, podobnie jak chorzy z oddechem Cheyne-Stokesa, charakteryzują się nadmierną odpowiedzią z chemoreceptorów w stanie normoksji i wzmożoną aktywacją współczulną, co pogarsza rokowanie w HF (gorszy przebieg i wyższa śmiertelność) [64,65,66,67,68].

Mansfield i wsp. wykazali, że aktywacja współczulna jest wyższa u pacjentów z HF i centralnym bezdechem sennym niż u chorych z bezdechem obturacyjnym lub bez bezdechu [69]. Leczenie oddechu Cheyne-Stokesa i centralnego bezdechu sennego u pacjentów z przewlekłą HF, polega przede wszystkim na optymalnej terapii HF. W 2004 roku Sinha i wsp. stwierdzili, że resynchronizacja przynosi duże korzyści w redukcji wskaźnika bezdechów/spłycenia oddechów na godzinę snu [70]. Wyniki te potwierdziła najnowsza metaanaliza [71].

Przedstawione publikacje nie wyczerpują jednak zagadnienia zmienności częstości oddychania w HF. Przedstawiają jedynie wyniki badań szacujących częstość występowania poszczególnych zaburzeń wentylacji w grupie pacjentów z HF oraz analizują ich wpływ na rokowanie u tych chorych. Nowatorski charakter mojej pracy polega na znalezieniu związku pomiędzy zmiennością spoczynkowej częstości oddychania u pacjentów z HFrEF a parametrami anatomicznymi i funkcjonalnymi serca, i przeanalizowaniu tej zależności. Stwierdziłam m.in., że większa zmienność spoczynkowej częstości oddychania związana jest z większym polem powierzchni lewego i prawego przedsionka oraz prawej komory w rozkurczu, grubszą tylną ścianą lewej komory i przegrodą międzykomorową oraz wyższym poziomem NT-proBNP, wyższymi wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

5.3 Ograniczenia badania

Wśród badań wykonywanych u zakwalifikowanych pacjentów z HFrEF i wszczepionym urządzeniem defibrylującym nie wykonywano badania gazometrycznego. Pozwoliłoby ono szczegółowo ocenić ewentualnie występujące zaburzenia wymiany gazowej. Jednak badanie takie jest zalecane u pacjentów z saturacją <92% i istotnym podejrzeniem niewydolności oddechowej. U żadnego z badanych przez nas pacjentów spoczynkowa saturacja krwi nie spadła poniżej 94% (dane nie zaprezentowane w pracy, wartość SO_2 oceniano za pomocą pulsoksymetru jako część 6-minutowego testu korytarzowego u wszystkich chorych zrekrutowanych do projektu). Ponadto, najbardziej wartościowy klinicznie i patofizjologicznie jest wynik badania gazometrycznego z krwi tętniczej, a wykonanie go wyłącznie dla celów badawczo-naukowych u chorych bez wskazań medycznych jest nieetyczne.

Badanie rzutu serca wykonano za pomocą elektrycznej bioimpedancji klatki piersiowej, która w sposób prosty, nieinwazyjny i praktycznie pozbawiony powikłań pozwala jednocześnie ocenić dużą liczbę parametrów oraz spoczynkową częstość oddychania i zmienność tej częstości. Ponadto, metoda ta cechuje się dużą powtarzalnością i wysoką korelacją z analogicznymi danymi uzyskanymi za pomocą innych technik i jest wykorzystywana w ocenie klinicznej różnych grup chorych [29]. Wykonywanie bardziej inwazyjnego pomiaru np. za pomocą termodylucji u pacjentów ambulatoryjnych, dla celów wyłącznie badawczych, byłoby nieetyczne.

5.4 Nowatorski charakter badania

Moja praca zawiera kilka nowatorskich elementów. Po pierwsze badanie zostało przeprowadzone w grupie pacjentów ze wszczepionym już wcześniej urządzeniem defibrylującym niezależnie od jego typu tj. z ICD lub CRT-D. Liczba pacjentów z takimi urządzeniami stale rośnie i praktycznie jesteśmy świadkami powstawania nowej populacji chorych, ze specyficznymi problemami i wyzwaniem klinicznymi. Są to pacjenci bardzo wysokiego ryzyka, w chwili wszczepienia ich LVEF była znacznie upośledzona (do 35% wg wytycznych aktualnych w czasie zabiegu). Niemniej w chwili włączenia do projektu "Predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted defibrillating devices", tj. co najmniej 40 dni od implantacji urządzenia defibrylującego (średni czas od wszczepienia do włączenia do badania to 20+/-15,1 miesięcy) LVEF >35% stwierdzono u 97 chorych, tj. ok. 1/3 całej przebadanej grupy. Możliwość poprawy LVEF u chorych z HF została uwzględniona w najnowszych wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących HF – wstępnie HFpEF, a następnie, dzięki leczeniu - "HFpEF improved" [3].

Kolejny oryginalny element mojej pracy to podjęcie tematu oceny związku częstości oddychania ze stanem klinicznym u osób z HF – większość badań w tej grupie chorych poświęcona była wyłącznie wartości prognostycznej spoczynkowej częstości oddychania.

Również analiza ilościowa zmienności spoczynkowej częstości oddychania u chorych z HF jest zagadnieniem nowym i jak się wydaje, nie była dotąd w ogóle badana. Podobieństw można doszukiwać się w pracach analizujących występowanie toru oddychania typu Cheyne-Stokesa, które również oceniały wartość prognostyczną tej patologii.

Celowo w swojej pracy wykorzystałam nieinwazyjną ocenę hemodynamiczną za pomocą kardioimpedancji, która nie jest wykorzystywana rutynowo w kardiologii. Niemniej prostota, powtarzalność przeprowadzonych badań i uzyskane wyniki parametrów hemodynamicznych usprawiedliwiają wykorzystanie tej metody. Poza tym otrzymane wyniki pozwalają lepiej zrozumieć patofizjologię zjawisk w HF i zależności stanu klinicznego od częstości oddychania i zmienności tej częstości.

5.5 Potencjalna wartość kliniczna

Choć przeprowadzona praca ma cechy badania podstawowego służącego poznaniu nowych zjawisk i patomechanizmów, wydaje się, że uzyskane wyniki mogą mieć również zastosowanie kliniczne. Po pierwsze, moje wyniki podkreślają znaczenie kliniczne tak podstawowego parametru jak spoczynkowa częstość oddychania. Po drugie wskazują na ogromne znacznie nieoceniaanej praktycznie zmienności częstości oddychania u chorych z HF. Po trzecie, praca ta może posłużyć jako podstawa do zaplanowania kolejnych badań klinicznych oceniających np. monitorowanie prospektywne spoczynkowej częstości oddychania czy zmienności tej częstości w kontekście związku ze stanem klinicznym. Wyniki mojej pracy mogą okazać się pomocne z zrozumieniu mechanizmu działania nowego rodzaju urządzeń wszczepianych u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca i centralnym bezdechem sennym. W pilotażowych badaniach o charakterze eksperymentalnym w wyselekcjonowanej grupie pacjentów z HF zastosowano rytmiczną aktywację skurczów przepony a tym samym częstości oddychania poprzez bezpośrednią stymulację nerwu przeponowego. Ponikowski i wsp. opublikowali wyniki pierwszej pracy klinicznej, w której zaobserwowano, że tego typu urządzenia poprawiały stan klinicznych chorych z ciężką HF [72]. Stymulatory nerwu przeponowego włączały swą aktywność w okresie zbyt długiego bezdechu powodując w ten sposób nie tylko szybszy wdech, ale także bardziej regularny, a więc mniejszą zmienność częstości oddychania. Jednak jak dotąd brak jest wyników wielośrodkowych, prospektywnych badań przeprowadzonych na większej grupie chorych, które wykazałyby, że zastosowanie podobnej terapii daje określone korzyści kliniczne. Z tego powodu jakiegokolwiek rozważania na temat wpływu modulacji zmienności częstości oddychania u chorych z ciężką HF na przebieg choroby są jedynie spekulacjami i wymagają odrębnych badań [19].

6. Wnioski

W grupie pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory <50% i wszczepionym urządzeniem o funkcji defibrylatora stwierdzono, że:

- istnieje związek pomiędzy spoczynkową częstością oddychania i zmiennością tej częstości a wybranymi elementami budowy i funkcji układu krążenia;
- wyższa spoczynkowa częstość oddychania jest związana z gorszymi parametrami hemodynamicznymi;
- większa zmienność spoczynkowej częstości oddychania jest związana z silniej zaznaczoną niekorzystną przebudową jam serca i pogorszeniem wybranych parametrów czynnościowych układu krążenia;
- największa zmienność częstości oddychania jest obserwowana u chorych z najwolniejszą spoczynkową częstością oddychania, co wskazuje, że oba parametry charakteryzują innych chorych z bardziej zaawansowaną HF;
- zmienność spoczynkowej częstości oddychania może być używana do szacowania stopnia zaawansowania HF.

7. Piśmiennictwo

1. McMurray JC, Adamopoulos S, Anker SD i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 , *European Heart Journal* 2012; 33:1787–1847.
2. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure, *Cardiovascular Pathology* 2012;21:365-371.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B i wsp. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 2013;128:240-327.
4. Poole-Wilson PA. Relation of Pathophysiologic Mechanisms to Outcome in Heart Failure, *JACC* 1993;22:22A-9A.
5. Francis GS, Tang W. Pathophysiology of Congestive Heart Failure, *Rev in Cardiovascular Medicine* 2003;4:14-20.
6. Jastrzębska M, Czok M, Guzik P. Autoimmune diseases, their pharmacological treatment and the cardiovascular system, *Cardiology Journal* 2013;6:569-576.
7. Boulange CM. Secondary Endothelial Dysfunction: Hypertension and Heart Failure, *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:39–49.
8. Izumizaki M, Masaoka Y, Homma I. Coupling of dyspnea perception and tachypneic breathing during hypercapnia. *Resp Pathophysiol&Neurobiol* 2011;179:276–286.
9. Scano G, Stendardi L, Grazzini M. Understanding dyspnoea by its language. *Eur Respir J* 2005; 25: 380–385.
10. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW i wsp. Distinguishable types of dyspnoea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1009–1014.
11. Manning HL, Mahler D. Pathophysiology of dyspnea, *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:325–330.
12. Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure, *Circulation J*, 2012;76:2305-2317.
13. Straburzyńska-Migaj E. Czy nadszedł już czas na diagnostykę genetyczną w niewydolności serca? *Kardiologia Pol* 2007;65:63-70.
14. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E i wsp. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure, *Circulation* 1999;99:1435-1440.
15. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22:667–668.
16. Szyguła-Jurkiewicz B, Hudzik B, Nowak J i wsp. Zespół bezdechu we śnie a niewydolność serca, *Wiad Lek* 2004; 57:161–165.
17. Pływaczewski R, Czerniawska J, Bieleń P i wsp. Centralny bezdech senny (CBS) u chorego z niewydolnością serca, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2006;74:426–430.
18. Zieliński J. Centralny bezdech senny. W: Zieliński J, Pływaczewski R, Bednarek M. Zaburzenia Oddychania w Czasie Snu. PZWL, Warszawa 2006;187–19124.
19. Kazimierczak A, Krzesiński P, Gielerak G. Sleep-Disordered Breathing in Patients with Heart Failure: New Trends in Therapy, *Biomed Res Int.*2013;7:1-10.
20. Guzik P, Piskorski J, Wysocki H, Wykretowicz A. Prospective observational study on predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted defibrillating devices - a study rationale, design and principal methods. *J Med Science*, 2014;1:66-70, w druku.

21. Ciechanowski K. Ocena czynności nerek. W: Myśliwiec M. (red.): Nefrologia. Wielka Interna - Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk. Medical Tribune, Warszawa, 2010: 19-29.
22. Januszkiewicz-Caulier J, Franek E. Kwas moczowy w chorobach nerek, serca i naczyń, Choroby Serca i Naczyń, 2011;8:31-37.
23. Otto Catherine M, Schwaegler Rebecca G. Echocardiography review guide - wydanie polskie red. Hoffman P. Echokardiografia, Urban & Partner, 2010.
24. Płońska-Gościński E. Standardy kardiologiczne 2012 okiem echokardiografisty, Medical Tribune Polska, Warszawa 2012.
25. Lang RM, Bierig M, Devereux RB i wsp. W: Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiography, 2006;7:79-108.
26. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC i wsp. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. European Journal of Echocardiography, 2009;10:165-193.
27. Solnica B. Peptydy natriuretyczne BNP i NT-proBNP, Medycyna Praktyczna 2005;9:32-33.
28. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA i wsp. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. J Am CollCardiol, 2011; 58: 1881-1889.
29. Guzik P, Bychowicz B, Wysocki H. Nieinwazyjna ocena układu krążenia z wykorzystaniem elektrycznej bioimpedancji klatki piersiowej, Forum Kardiologów 2003;8:29-33.
30. Siebert J, Zielińska D, Trzeciak BG i wsp. Zastosowanie kardiografii impedancyjnej w ocenie odpowiedzi hemodynamicznej podczas spirometrycznej próby wysiłkowej u pacjenta z niewydolnością serca – opis przypadku, Kardiologia Pol 2010;68:311-313.
31. Fiesemann JF, Hendryx MS, Helms CM i wsp. Respiratory rate predicts cardiopulmonary arrest for internal medicine patients, J Gen Intern Med 1993;8:354-360.
32. Barthel P, Roland Wensel, Axel Bauer i wsp. Respiratory rate predicts outcome after acute myocardial infarction: a prospective cohort study, Eur Heart J 2013;34:1644-1650.
33. Subbe CP, Davies RG, Williams E i wsp. Effects of introducing the Modified Early Warning score on clinical outcomes, cardiopulmonary arrests and intensive care utilisation in acute medical admissions, Anaesthesia 2003;58:797-802.
34. Creticos M, Chen J, Hillman K i wsp. The Objective Medical Emergency Team Activation Criteria: a case control study. Resuscitation 2007;73:62-72.
35. Goldhill DR, McNarry AF, Physiological abnormalities in early warning scores are related to mortality in adult inpatients, Br J Anaesth 2004;92:882-884.
36. Harrison GA, Jacques TC, Kilborn G i wsp. The prevalence of recordings of the signs of critical conditions and emergency responses in hospital wards - the SOCCER study, Resuscitation 2005;65:149-157.
37. Creticos M, Bellomo R, Hillman K. Respiratory rate: the neglected vital sign, MJA 2008;11:657-659.
38. Mont L, Lemke B, Merkely B i wsp. Daily maximum and median respiratory rate becomes elevated several weeks before heart failure hospitalization in patients with implantable devices, Boston Scientific Corp.
39. Chiarugi F, Karatzanis I, Zacharioudakis G i wsp. Measurement of heart rate and respiratory rate using textile-based wearable device in heart failure patients, Computers in Cardiology 2008;35:901-904.
40. Middlekauff HR, Sinoway LI. Increased metaboreceptor stimulation explains the exaggerated exercise pressor reflex seen in heart failure, J Appl Physiol 2007;102:493-496.

41. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M i wsp. Contribution of muscle afferents to hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure, *Circulation* 1996;93:940-952.
42. Wilson JR, Mancini DM. Factors contributing to the exercise limitation of heart failure, *JACC* 1993;22:93-98.
43. Piepoli MF, Dimopoulos K, Concu A. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes, *International J Cardiology* 2008;130:3-10.
44. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988;77:552-559.
45. Ferguson DW. Baroreflex-mediated circulatory control in human heart failure, *Heart Failure* 1990;6:3-11.
46. Wasserman K, Zhang YY, Gitt A i wsp. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure, *Circulation* 1997;96:2221-2227.
47. Chua TP, Clark A, Aham AA i wsp. Relation between chemosensitivity and ventilatory response to exercise in chronic heart failure, *JACC* 1996;27:650-657.
48. Brack T. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure, *Swiss Med Wkly* 2003;133:605-610.
49. Mortara A, Bernardi L, Pinna G i wsp. Alteration of breathing in chronic heart failure : clinical relevance of arterial oxygen saturation instability, *ClinSci* 1996;91:72-74.
50. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure, *American journal of respiratory and critical care medicine Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:272-276.
51. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M i wsp. Augmented Peripheral Chemosensitivity as a Potential Input to Baroreflex Impairment and Autonomic Imbalance in Chronic Heart Failure, *Circulation* 1997;96:2586-2594.
52. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD i wsp. Peripheral Chemoreceptor Hypersensitivity: An Ominous Sign in Patients With Chronic Heart Failure, *Circulation.* 2001;104:544-549.
53. Hegenah GC, Luers C, Prager D i wsp. Association of Cheyne-Stokes respiration and cardiac cachexia in congestive heart failure, *International J Card* 2008;11:298-300.
54. Momomura S. Treatment of Cheyne-Stokes respiration - central sleep apnea in patients with heart failure, *J Cardiology* 2012;59:110-116.
55. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A i wsp. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003;107:727-732.
56. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD i wsp. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-1106.
57. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD i wsp. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-2159.
58. Roche F, Maudoux D, Jamon Y i wsp. Monitoring of ventilation during the early part of cardiopulmonary exercise testing: the first step to detect central sleep apnea in chronic heart failure, *Sleep Medicine* 2008;9:411-417.
59. Corra U, Pistono M, Mezzani A i wsp. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure prognostic importance and independence. *Circulation* 2006;113:44-50.
60. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P i wsp. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance, *Eur Heart J* 2007;28:673-678.

61. Lanfranchi PA, Sommers VK. Sleep-disordered breathing in heart failure: characteristics and implications, *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136:153-165.
62. Brenner S. Sleep-disordered breathing and heart failure: a dangerous liason, *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:240-247.
63. Jimenez JA, Greenberg BH, Mills PJ. Effects of heart failure and its pharmacological management on sleep, *Drug Discovery Today* 2011;4:161-165.
64. Bradley TD, Floras JS. Pathophysiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure, *J Cardiac Failure* 1996;3:223-234.
65. Guimaraes GV, Belli JF, Bacal F i wsp. Behavior of central and peripheral chemoreflexes in heart failure, *Arq Bras Cardiol* 2011;96:161-167.
66. Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PHJ i wsp. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflexes activation in heart failure, *Circulation*, 1999;100:262-267.
67. Schultz HD, Sun SY. Chemoreflexes function in heart failure, *Heart Fail Rev* 2000;5:45-56.
68. Shigemitsu M, Nishio K, Kusuyama T i wsp. Nocturnal oxygen therapy prevents progress of congestive heart failure with central sleep apnea, *International J Cardiology* 2007;115:354-360.
69. Mansfield D, KayeDM, Brunner La Rocca H i wsp. Raised sympathetic nerve activity in heart failure adn central sleep apnea is due to heart failure severity. *Circulation* 2003;107:1396-1400.
70. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am CollCardiol* 2004;44:68-71.
71. Lamba J, Simpson CS, Redfearn DP. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnea: a meta-analysis. *Europace* 2011; 13:1174-1179.
72. Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D i wsp. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):889-894.

Streszczenie

Niewydolność serca (HF) to zespół kliniczny spowodowany uszkodzeniem struktury lub zaburzeniem czynności serca. HF jest związana ze zwiększeniem śmiertelności w obserwacji długoterminowej, występuje u 1-2% dorosłej populacji, a częstość występowania wzrasta z wiekiem. Najbardziej charakterystycznym objawem jest duszność, z towarzyszącym przyspieszonym oddechem i nieprawidłowym torem wentylacji w postaci oddechu Cheyne-Stokesa. Ten rodzaj oddychania charakteryzuje się pogłębieniem i przyspieszeniem, a następnie stopniowym spłyceniem i zwolnieniem oddechów, skutkując tymczasowym bezdechem. Zmieniony wzorzec oddychania w HF przekłada się na większą zmienność częstości oddychania. Zarówno zwiększenie częstości oddychania, jak i oddech Cheyne-Stokesa skutkuje złym rokowaniem u pacjentów z HF. Jednak związek częstości oddychania i jej zmienności ze stanem klinicznym pacjentów z HF nie został dotąd zbadany.

Celem badania była ocena związku między spoczynkową częstością oddychania i jej zmiennością a budową i funkcją układu sercowo-naczyniowego w HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) <50%.

Materiał i metody

Do badania włączono 295 pacjentów rekrutowanych pierwotnie do projektu "Predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted defibrillating devices" finansowanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej. Wszyscy pacjenci spełniali następujące kryteria:

- LVEF <50 %;
- zachowana czynność skurczowa przedsionków (rytm zatokowy lub stymulacja w trybie VAT w ICD/CRT-D lub stymulacja DDD i obowiązkowo obecność fali A napływu mitralnego w echokardiografii);
- pozawałowa lub z nie-niedokrwienna HF;
- wszczone urządzenie o funkcji defibrylatora (ICD lub CRT-D).

Strukturę serca oceniono za pomocą echokardiografii przezklatkowej, funkcję układu krążenia badano za pomocą echokardiografii przezklatkowej, elektrycznej bioimpedancji klatki piersiowej, pomiaru ciśnienia tętniczego i stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Zarejestrowano spoczynkową częstość oddychania, a jej zmienność obliczono z 30-minutowych nagrań bioimpedancji klatki piersiowej. W analizie statystycznej, pacjentów podzielono na 5 równych grup (kwintyle Q1 - Q5) według średniej spoczynkowej częstości oddychania lub jej zmienności.

Wyniki

Średnia wieku pacjentów wynosiła 65 lat, mężczyźni stanowili 85,4%, pacjenci po zawale serca 53,9%, z nadciśnieniem tętniczym 69,6%, z cukrzycą 35,3% badanych.

U pacjentów z wyższą częstością oddychania stwierdzono znamienne niższą wartość gradientu maksymalnego ciśnienia przez zastawkę aortalną, amplitudy ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej, grubszą tylną ścianą lewej komory, większe pole powierzchni prawej komory i wyższą częstość pracy serca w spoczynku. Wyższa zmienność częstości oddychania związana była z wyższym NT-proBNP, większym polem powierzchni obydwu przedsionków i prawej komory, grubszą tylną ścianą lewej komory i przegrodą międzykomorową, zwiększonym wskaźnikiem E/E' i E/A, wyższym skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem krwi, krótszym czasem akceleracji przepływu płucnego i zmniejszonym wskaźnikiem sercowym.

Wnioski

U chorych z HF i LVEF <50% oraz wszczepionym urządzeniem o funkcji defibrylatora wyższa spoczynkowa częstość oddychania związana była z gorszą funkcją hemodynamiczną, podczas gdy wyższa zmienność częstości oddychania - zarówno z powiększonym polem prawego i lewego przedsionka serca, jak i gorszą funkcją hemodynamiczną. Wyższa spoczynkowa częstość oddychania i jej zmienność u chorych z HF i LVEF<50% oraz wszczepionym urządzeniem defibrylującym sugerują bardziej zaawansowaną postać HF.

9. Summary

Heart failure (HF) is a clinical syndrome caused by damage of cardiac structure or impairment of cardiac function. HF is associated with increased mortality rate in a long-term follow-up, it occurs in 1-2% of adults in general population, and its incidence increases with age. The most characteristic symptom of HF is dyspnea usually accompanied by tachypnea and abnormal breathing pattern in a form of the Cheyne-Stokes respiration characterized by progressively deeper and sometimes faster breathing, followed by a gradual decrease that results in a temporary pause in breathing called an apnea. The changing pattern of breathing in HF translates into an increased variability of the respiratory rate. Both the increased respiratory rate and the presence of Cheyne-Stokes respiration results in poor prognosis in HF patients. However, the association of the respiratory rate and its variability with clinical condition in patients with HF has not yet been studied.

The study aim was to assess the relationship between the resting respiratory rate and its variability with the structure and function of the cardiovascular system in HF with reduced ejection fraction (LVEF) <50%.

Material and methods

For this study 295 patients recruited originally for the "Predicting adverse clinical outcomes in patients with implanted defibrillating devices" Project funded by Foundation for Polish Science were enrolled. All these patients fulfilled the following criteria:

- LVEF <50%;
- preserved atrial systolic function (sinus rhythm or atrial triggered ventricular pacing modes (VAT, DDD) and obligatory the presence of mitral A wave in echocardiography);
- post-infarction or non-ischemic HF;
- implanted any defibrillating device (ICD or CRT-D).

Cardiac structure was assessed by transthoracic echocardiography. Cardiovascular function was measured by transthoracic echocardiography, thoracic electrical bioimpedance, blood pressure measurement and blood concentration of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP). Mean resting respiratory rate and its variability were calculated from 30-minute resting thoracic bioimpedance recordings. In statistical analysis, patients were divided into 5 equal groups (quintiles Q1-Q5) according to either mean resting respiratory rate or its variability.

Results

Patients' mean age was 65 years old, men accounted for 85.4 %, patients after MI for 53.9%, hypertension for 69.6%, diabetes mellitus for 35.3% of all individuals. Patients with higher respiratory rate had significantly lower maximal pressure gradient across aortic valve, tricuspid annular plane systolic excursion and stroke index, thicker left ventricle posterior wall, larger area of right ventricle and faster resting heart rate. The increased variability of respiratory rate was accompanied by a higher NT-proBNP, greater area of both atria and right ventricle, thicker posterior wall and interventricular septum, increased E/E', E/A, systolic and diastolic blood pressure, shorter acceleration time of pulmonary flow and reduced cardiac index.

Conclusions

In HF patients with LVEF <50% and implanted defibrillating device higher resting respiratory rate was associated with worse hemodynamic function while higher respiratory rate variability with both more dilated chambers of the right heart and left atrium and worse hemodynamic function. Higher resting respiratory rate and its variability in HF patients with LVEF <50% and an implanted defibrillating device suggest the more severe form of HF.