

©Borgis

*Andrzej Beręsewicz

Pozasercowe mechanizmy objawów niewydolności serca. Udział układu współczulnego i mięśni szkieletowych

Extracardiac mechanisms of heart failure symptoms. Involvement of sympathetic nervous system and skeletal muscles

Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Andrzej Beręsewicz

Słowa kluczowe

niewydolność serca, współczulny układ nerwowy, śródbłonek naczyniowy, mięśnie szkieletowe, trening fizyczny

Key words

heart failure, sympathetic nervous system, endothelium, skeletal muscle, exercise training

Streszczenie

Niewydolność serca jest chorobą wielonarządową, a nie wyłącznie hemodynamiczną. Bezpośrednim źródłem głównych objawów niewydolności serca takich jak męczliwość i duszność jest miopatia mięśni szkieletowych (w tym miopatia przepony i mięśni międzyżebrowych) wtórna do zwiększonej aktywacji współczulnej skutkującej przykurczem tętnic, co ogranicza wysiłkową perfuzję mięśni szkieletowych. W czasie wysiłku, układ krążenia utrzymuje względnie stałe ciśnienie tętnicze (ciśnienie perfuzyjne mózgu, serca, mięśni oddechowych i innych) poprzez ściśle dostosowywanie mięśniowego oporu naczyniowego do wielkości rzutu minutowego. Redukcja wysiłkowego rzutu minutowego w niewydolności serca wymusza zwiększony neurogeny skurcz naczyń w pracujących mięśniach. Skutkuje to powtarzającymi się incydentami niedokrwienia/reperfuzji pracujących mięśni, ich miopatią a następnie zwiększoną aktywnością ergoreceptorów mięśniowych, które jeszcze bardziej aktywują układ współczulny. Trening fizyczny zmniejsza objawy niewydolności serca prawdopodobnie, dlatego, że przerywa to błędne koło a nie, dlatego że poprawia czynność serca. Trening, prawdopodobnie poprzez poprawę czynności śródbłonna naczyniowego, zmniejsza aktywację współczulną, co skutkuje poprawą ukrwienia i czynności mięśni szkieletowych i ich lepszą tolerancją wysiłku.

Summary

In chronic heart failure from systolic cardiac dysfunction (HF), the degree of exercise intolerance is not directly related to the degree of cardiac weakness, but rather to intrinsic alterations in skeletal musculature. This skeletal myopathy is likely mediated by increased activity of the sympathetic nervous system associating HF and by consequent muscle hypoperfusion and injury. During intensive exercise, muscular vascular conductance must be restrained by neural sympathetic vasoconstriction to match actual cardiac output to avoid hypotension. In HF patients, characterized by an impaired cardiac output reserve, this neurogenic restrain must be even stronger. This results in repeated incidences of ischemia/reperfusion of the exercising muscles, their myopathy, and in increased activation of ergoreceptors in the myopathic muscles further enhancing sympathetic outflow and perpetuating muscular alterations. Exercise training improves symptoms and exercise capacity in HF patients by stopping this vicious circle. It is hypothesized that exercise by increasing endothelial shear stress, upregulates endothelial nitric oxide generation that, in turn, acts to restrain sympathetic outflow.

Adres/address:

*Andrzej Beręsewicz
Zakład Fizjologii Klinicznej CMKP
ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa
tel. +48 (22) 569-38-41
abersew@cmkp.edu.pl

MIĘŚNIOWY MECHANIZM NIETOLERANCJI WYSIŁKU W NIWYDOLNOŚCI SERCA

Przewlekła niewydolność serca (NS) jest zespołem chorobowym, któremu towarzyszą zobiektywizowane cechy organicznej choroby serca oraz typowe objawy podmiotowe (ang. *symptoms*), takie jak zwiększona męczliwość mięśni szkieletowych (ang. *fatigue*) i/lub duszność wysiłkowa, które obniżają tolerancję wysiłku i pogarszają

jakość życia pacjentów (tab. 1). U ~50% osób z NS dominują zaburzenia skurczu i, wobec tego, opróżniania komór, a u pozostałych ~50% – zaburzenia rozkurczu i wypełniania komór. Stąd rozróżnienie na tzw. NS skurczową (NS z obniżoną frakcją wyrzucania) i rozkurczową (NS z zachowaną frakcją wyrzucania).

Geneza nietolerancji wysiłku w NS jest tradycyjnie tłumaczona w oparciu o „kardio-centryczny” model NS.

Tabela 1. Klasyfikacja objawów podmiotowych (*symptoms*) niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA).

Klasa I	Bez ograniczenia zwykłej aktywności fizycznej.
Klasa II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku. Zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność.
Klasa III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku. Aktywność mniejsza niż przeciętna powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność.
Klasa IV	Każda aktywność fizyczna powoduje dyskomfort. Objawy obecne już w spoczynku. Każda aktywność fizyczna zwiększa dyskomfort.

Zakłada on, że z powodu niedomogi serca wysiłkowy wzrost rzutu minutowego jest upośledzony i dlatego perfuzja pracujących mięśni jest za mała w stosunku do potrzeb. Dochodzi do niedokrwienia i gromadzenia się w mięśniach kwasu mlekowego i innych metabolitów, co skutkuje reakcją odczuwaną jako zmęczenie mięśni. W przypadku skurczowej NS, rosnące zaleganie krwi w lewej komorze i wzrost jej ciśnienia napędnienia (mechanizm częściowo kompensacyjny, zwiększający rekrutację mechanizmu Franka-Starlinga) mogą skutkować wzrostem ciśnienia w krążeniu płucnym, zmniejszoną podatnością płuc, upośledzeniem wymiany gazowej i ewentualnym przesiękiem do pęcherzyków płucnych, co ostatecznie skutkuje uczuciem duszności. Paradoks polega na tym, że objawy, będące rzekomo bezpośrednią konsekwencją niedomogi serca, maleją pod wpływem treningu fizycznego, stanowiącego dodatkowe obciążenie serca (1-3). Rekomendacja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego na ten temat brzmi następująco: „Pacjentów z NS należy zachęcać do regularnych aerobowych ćwiczeń ruchowych celem poprawy ich wydolności fizycznej oraz redukcji objawów podmiotowych (*symptoms*)” (klasa rekomendacji IA) (4). Według aktualnej interpretacji tego paradoksu w NS w czasie wysiłku mięśnie ulegają niedokrwieniu nie dlatego, że pompa sercowa jest zbyt słaba, by tłoczyć krew, ale dlatego, że zbyt duży opór mięśniowy uniemożliwia odpowiednią do potrzeb perfuzję mięśni (model „mięśniocentryczny”). Przyczyna tkwi w uogólnionej miopatii mięśni szkieletowych, jaka często towarzyszy NS. Trening fizyczny działa głównie na mięśnie, a nie na serce, i prawdopodobnie dlatego łagodzi objawy NS (1, 3, 5-7).

WYSIŁKOWA REGULACJA KRĄŻENIA I ZASADA STAŁOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

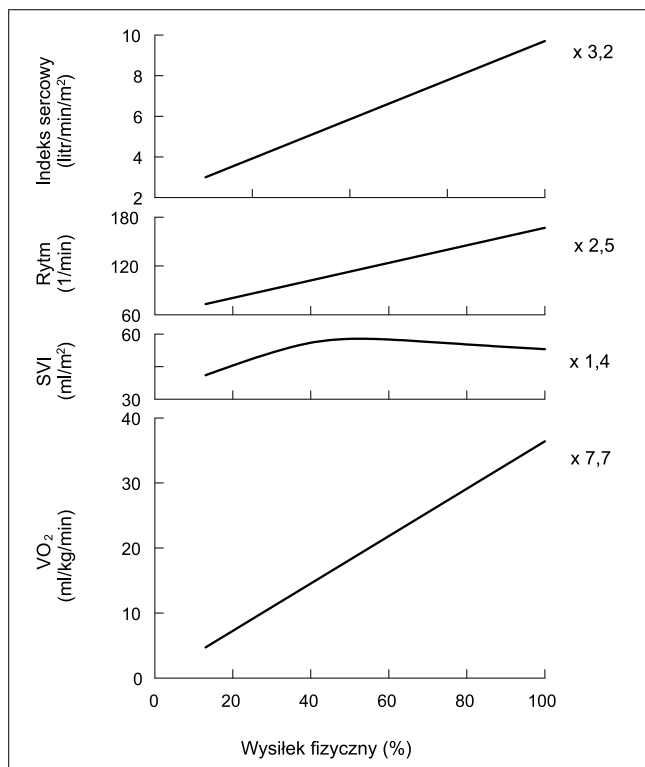
Centralnej aktywacji pracy mięśniowej towarzyszy aktywacja układu współczulnego, która ulega dodatkowemu wzmocnieniu w wyniku odruchu z ergoreceptorów (8), co razem ma na celu utrzymanie homeostazy krążeniowo-oddechowej w czasie wysiłku. Pracy mięśni towarzyszy aktywacja mięśniowych receptorów wrażliwych na mechaniczne odkształcenia (mechanoreceptory aktywujące włókna dośrodkowe typu III) oraz na gromadzące się w mięśniach meta-

bolity, takie jak H^+ , K^+ i kwas mlekowy (metaboreceptory aktywujące włókna aferentne typu IV). Aktywacja tych tzw. ergoreceptorów, poprzez aktywację ośrodka współczulnego w rdzeniu przedłużonym, inicjuje odruch z ergoreceptorów, którego składowymi są (8):

1. Stymulacja ośrodka oddechowego i wzrost wentylacji płucnej.
2. Skurcz mięśni gładkich tętniczek oporowych w nerkach, krążeniu trzewnym i niepracujących mięśniach i spadek perfuzji w tych narządach, wtórny do aktywacji naczyniowych α_1 -receptorów adrenergicznych.
3. Analogiczny skurcz tętniczek oporowych w pracujących mięśniach, który jest jednak częściowo antagonizowany przez lokalnie działające czynniki, w tym głównie ATP (czynnościowa sympatykoliza) (9, 10). Rozkurcz zwykle przeważa nad skurczem, co skutkuje lokalnym wzrostem perfuzji pracujących mięśni (wysiłkowa hyperemia), a w dalszej konsekwencji wzrostem powrotu żylnego, aktywacją mechanizmu Franka-Starlinga i wzrostem rzutu minutowego (11, 12). Głównym regulatorem wysiłkowej hyperemii jest ATP, działający poprzez receptory purynergiczne $2P\gamma$. ATP jest uwalniany lokalnie z erytrocytów krwi, proporcjonalnie do spadku wysycenia ich hemoglobiny tlenem (13). W ten sposób, lokalna konsumpcja O_2 , działająca poprzez lokalne uwalnianie ATP z erytrocytów, staje się regulatorem wysiłkowej hyperemii i tym samym podażą O_2 do mięśni. Mechanizm uwalniania ATP ulega upośledzeniu wraz z wiekiem, a także jest mniej aktywny w erytrocytach pochodzących od pacjentów z cukrzycą typu II (9, 14).
4. Wzrost częstości i siły skurczu mięśnia sercowego (poprzez stymulację β -receptorów adrenergicznych), który, wspólnie z mechanizmem Franka-Starlinga, dostosowuje czynność pompy sercowej do zwiększonego powrotu żylnego.

Ostatecznie, podczas wysiłku fizycznego dochodzi do: (a) spadku oporu naczyniowego w pracujących mięśniach i „przekierowania” do nich rzutu minutowego z narządów trzewnych i (b) wzrostu rzutu minutowego serca i VO_2 , natomiast (c) ciśnienie tętnicze pozostaje na względnie stałym poziomie (tab. 2, ryc. 1). Ta stałość ciśnienia tętniczego (ciśnienia perfuzyjnego), mimo dramatycznego spadku oporu naczyniowego, jest gwarantem prawidłowej perfuzji takich życiowo istotnych narządów jak mózg, serce i mięśnie szkieletowe (tab. 2).

Średnie ciśnienie tętnicze (MAP) jest dane równaniem: $MAP = CO \times R$, gdzie CO oznacza rzut minutowy, a R – całkowity opór naczyniowy. Z pewnym uproszczeniem można przyjąć, że w czasie wysiłku o wielkości ciśnienia tętniczego decydują serce (poprzez rzut minutowy) oraz pracujące mięśnie szkieletowe (poprzez zmianę oporu naczyniowego) (ryc. 2). Aby wysiłek fizyczny nie powodował groźnych spadków ciśnienia tętniczego, rzut minutowy serca musi



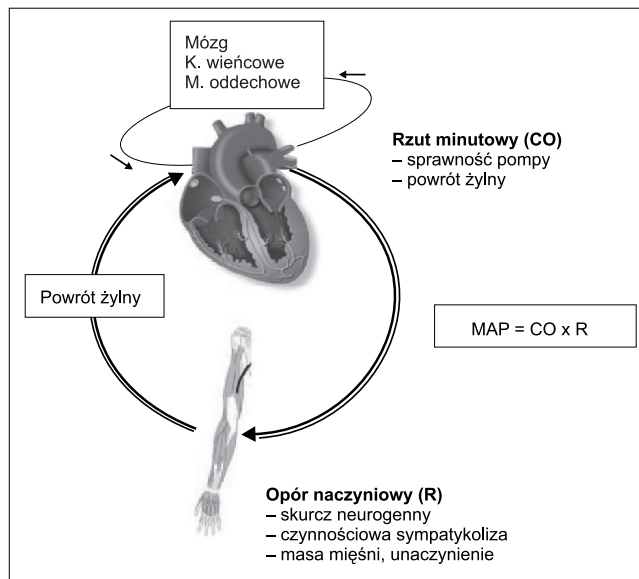
Ryc. 1. Wzrost indeksu sercowego, rytmu serca, rzutu skurczowego serca (SVI) i ustrojowej konsumpcji tlenu (VO_2) pod wpływem wzrastającego wysiłku. Dane pochodzą z klasycznego badania Higginbothama i wsp. (49) wykonanego u 24 zdrowych mężczyzn w wieku 20-50 lat ćwiczących na cykloergometrze. Liczby po prawej stronie wykresów określają wielkość rezerwy regulacyjnej danego parametru.

Tabela 2. Rzut minutowy serca, ciśnienie tętnicze, opór naczyniowy i dystrybucja narządowa przepływu krwi w spoczynku i w czasie intensywnego dynamicznego wysiłku fizycznego u wysportowanego młodego mężczyzny.

Kraężenie	Spoczynek		Wysiłek fizyczny	
	ml/min	%	ml/min	%
Wieńcowe	250	4	1000	4
Mózgowe	750	13	750	3
Mięśnie szkieletowe	1200	21	22 000	86
Trzewne	1400	24	300	1
Nerkowe	1100	19	900	4
Skórne	500	9	600	2
Inne	600	10	100	0,5
Pojemność minutowa serca	5800	100	25 650	100
Średnie ciśnienie tętnicze	90 mmHg		105 mmHg	
Układowy opór naczyniowy	15 mmHg min/l		4 mmHg min/l	

Zmodyfikowane na podstawie ref. 50.

ściśle nadążać za spadkiem mięśniowego oporu naczyniowego. Szacunki oparte na pomiarach maksymalnych mięśniowych przepływów u wyczynowych sportowców sugerują, że teoretyczny spadek oporu naczyniowego w trakcie pracy mięśniami całego ciała mógłby skutkować przepływem mięśniowym wynoszącym ~100 l/min (9, 11, 12). Oznacza to, że dla utrzymania stałego ciśnienia tętniczego rzut minutowy serca w takich warunkach musiałby mieć podobną wielkość, co prawdopodobnie przekracza możliwości pompy sercowej człowieka. U młodych zdrowych osobników maksymalny rzut minutowy wynosi 20-25 l/min



Ryc. 2. Odruchowa regulacja krążenia w czasie wysiłku. Następuje redystrybucja rzutu minutowego serca (CO) z narządów trzewnych do pracujących mięśni. Opór naczyniowy pracujących mięśni determinuje wielkość oporu naczyniowego układu krążenia (R). Układ utrzymuje względnie stałe średnie ciśnienie tętnicze (MAP) (tj. ciśnienie perfuzyjne mózgu, serca i m. oddechowych) poprzez dostosowywanie oporu mięśniowego do rzutu minutowego. Redukcja rzutu minutowego w NS wymusza zwiększony neurogenny skurcz naczyń w pracujących mięśniach.

(tab. 2), natomiast największy zanotowany rzut minutowy, zmierzony u wyczynowych sportowców, wynosił nieco ponad 40 l/min (9, 12). Obecnie nie ma pewnej odpowiedzi na pytanie o powód, dla którego rzut minutowy nie wzrasta ponad tę wartość. Wiadomo, że krążenie wieńcowe nie jest czynnikiem limitującym maksymalny rzut minutowy, gdyż maksymalnemu wysiłkowi u zdrowych osób nie towarzyszą objawy niedokrwienia serca (15). Aktualnie dominuje hipoteza, że przyczyna leży po stronie pracujących mięśni limitujących pracę pompy sercowej, a nie po stronie serca. Chodzi o to, że nierównowaga między spadkiem oporu naczyniowego i wzrostem rzutu minutowego musiałaby skutkować spadkiem ciśnienia tętniczego. Prawdopodobnie zapobiega temu odruch z baroreceptorów tętniczych, który poprzez dalszy wzrost aktywności układu współczulnego „dostosowuje” wielkość skurczu naczyń i wielkość oporu naczyniowego w pracujących mięśniach (czynnościowa sympatykoliza ulega osłabieniu) do aktualnej wielkości rzutu minutowego. Umożliwia to utrzymanie stałości ciśnienia tętniczego, ale kosztem ograniczenia perfuzji pracujących mięśni szkieletowych (9-12).

Przytoczone poniżej przykłady pokazują, że nierównowaga między rzutem minutowym i oporem naczyniowym, skutkująca odruchowym ograniczeniem perfuzji mięśniowej, może być konsekwencją zarówno pracy angażującej zbyt dużą masę mięśni, jak i niesprawności pompy sercowej, jaka towarzyszy NS. Otóż, u wyczynowych sportowców wykazano, że kiedy wykonywali oni maksymalny wysiłek angażujący albo nogi, albo rękę, czynnościowa sympatykoliza i rozkurcz naczyń

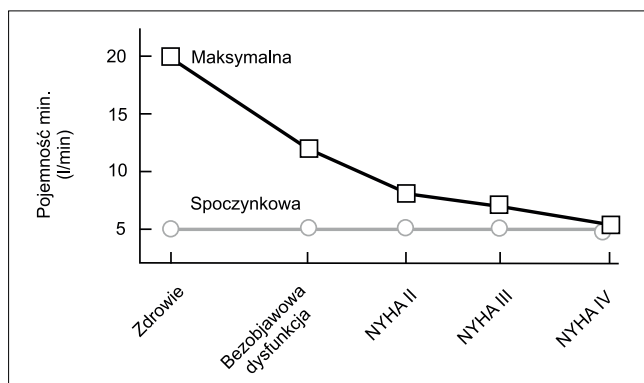
w aktualnie pracującej kończynie były kompletne. Natomiast jeżeli do maksymalnej pracy nogami dodawali jeszcze intensywną pracę rąk, to przepływ mięśniowy w nogach ulegał redukcji, a przepływ w kończynach górnych ustalał się na poziomie submaksymalnym i miało to związek ze wzrostem uwalniania katecholamin w pracujących kończynach i wzrostem neurogennego przykurczu naczyń (11). W podobnym badaniu u pacjentów z NS (frakcja wyrzucenia $26 \pm 9\%$) wykazano, że praca jedną nogą skutkowała takim samym wzrostem lokalnej mięśniowej perfuzji jak w grupie kontrolnej. Natomiast już dodanie pracy drugą nogą powodowało redukcję o 24% przepływu i o 38% VO_2 w pierwszej nodze. Dodatkowo pracy obu kończynami towarzyszył wzrost produkcji katecholamin, jak również niewielki spadek ciśnienia tętniczego (16).

Niemniej jednak, fizjologia wysiłkowej hyperemii w mięśniach szkieletowych jest ciągle słabo poznana. Niekompletna czynnościowa sympatykoliza występuje u wyczynowych sportowców (charakteryzujących się wyjątkowo dużym wysiłkowym przepływem mięśniowym, rzutem minutowym i VO_2 max) dopiero wtedy, gdy angażują oni mięśnie całego ciała (11, 12). U osób nietreningujących, rezydualny neurogeny skurcz naczyń jest wyraźnie obecny już przy wysiłkach angażujących mniejsze partie mięśni, jest zwiększony u osób nieaktywnych fizycznie, rośnie pod wpływem kilkudniowego unieruchomienia oraz u osób starszych. We wszystkich tych stanach wykazano korelację między osiąganym przepływem mięśniowym oraz maksymalnym rzutem minutowym i VO_2 max (10, 17, 18). Z drugiej strony, w grupie młodych zdrowych mężczyzn wykazano, że praca kończyną dolną i wazodilatator naczyń mięśniowych (ATP) podany do tętnicy udowej skutkowały podobnym wzrostem rzutu minutowego oraz że izolowane przyspieszenie rytmu serca nie wpływało na wielkość rzutu minutowego ani w spoczynku, ani w czasie pracy czy infuzji ATP (natomiast zmniejszało rzut skurczowy) (19). Badania te pokazują, że: (a) przepływ krwi przez pracujące mięśnie szkieletowe i ich zdolność do pracy są regulowane lokalnie i u zdrowych osobników nie zależą bezpośrednio od serca, (b) ważnym regulatorem rzutu minutowego serca są przepływ mięśniowy/powrót żylny (*vide* eksperyment z ATP), (c) izolowana modyfikacja czynności pompy sercowej (rytm), bez równoczesnej zmiany powrotu żylnego, pozostaje bez wpływu na rzut minutowy serca.

W skurczowej NS, wraz z postępem choroby od bezobjawowej dysfunkcji lewej komory do NS w klasie NYHA II do IV maleje rezerwa rzutu minutowego, aż do wartości bliskich zeru w krańcowych stadiach NS (ryc. 3). Mimo niewątpliwego upośledzenia czynności pompy sercowej w NS, także i w tym zespole możliwość wykonywania pracy mięśniowej jest bezpośrednio limitowana przez mięśnie, a nie przez serce. Argumenty za tym przemawiające są następujące (5, 6):

1. Nawet u osób z zaawansowaną dysfunkcją serca objawy NS bywają minimalne, a u osób z niewielką dysfunkcją objawy mogą być nasilone.

2. Początkowe obiektywne pogorszenie sprawności hemodynamicznej serca pod wpływem β -blokerów nie skutkuje proporcjonalnym pogorszeniem objawów NS.
3. U pacjentów z NS nie ma korelacji między frakcją wyrzucania lewej komory (LVEF) i wydolnością fizyczną mierzoną wielkością maksymalnego pochłaniania tlenu (VO_2 max). Zgodnie z równaniem Ficka VO_2 max = rzut minutowy serca (CO) x różnica tętniczo-żylna tlenu. W warunkach pracy różnica tętniczo-żylna jest pochodną przepływu krwi i konsumpcji O_2 przez pracujące mięśnie. Te zaś są pochodną masy mięśniowej, gęstości unaczynienia (poziom kapilaryzacji) oraz intensywności metabolizmu tlenowego mięśni (20). W NS wszystkie te czynniki decydujące o mięśniowym pochłanianiu O_2 są upośledzone (tab. 3). W zdrowiu występuje ścisła korelacja między VO_2 max i różnymi wskaźnikami charakteryzującymi sprawność hemodynamiczną serca, co pokazuje, że rzut minutowy i wysiłkowa perfuzja mięśni ściśle za sobą podążają. Brak takiej korelacji w NS sugeruje, że wysiłkowa perfuzja pracujących mięśni jest ograniczona w stopniu nieproporcjonalnym do możliwości pompy sercowej, prawdopodobnie w wyniku miopatii (*vide* poniżej).
4. Interwencje skutkujące szybką poprawą czynności serca (przeszczep, leki inotropowe) nie powodują natychmiastowego ustąpienia objawów NS. W przypadku pacjentów po przeszczepie serca wykazano, że stopniowa poprawa tolerancji wysiłku w tej grupie ściśle korelowała z poziomem normalizacji odruchu z metaboreceptorów mięśniowych (21).
5. U pacjentów z NS, ciśnienia parcjalne O_2 i CO_2 ulegają w czasie wysiłku raczej poprawie niż pogorszeniu, co przeczy hipotezie, że powodem duszności wysiłkowej w NS jest upośledzenie wymiany gazowej w płucach. Natomiast duszność jest prawdopodobnie wtórna do wzrostu odpowiedzi wentylacyjnej na wysiłek fizyczny w NS, której miarą jest nachylenie krzywej zależności: wentylacja oddechowa (VE)/produkcja CO_2 (VCO_2). Nachylenie to rośnie wraz z zaawansowaniem NS, gdyż w NS wzrasta wrażliwość chemoreceptorów na bodziec chemiczny (standardowy wysiłek i produkcja CO_2 silniej aktywują chemoreceptory) prawdopodobnie w wyniku wzmożonej aktywności współczulnej.
6. U pacjentów z NS obserwuje się częstszą (~20%) i nieproporcjonalną do wieku utratę masy mięśniowej (ang. *muscle wasting*) (22) oraz histologiczne i biochemiczne cechy uogólnionej miopatii mięśni szkieletowych (6, 23, 24).
7. Trening fizyczny, który redukuje objawy NS, nie wpływa znacząco na kurczliwość serca. Skutkuje natomiast poprawą czynności i struktury mięśni szkieletowych oraz zmniejsza aktywność współczulną (3, 5, 6, 25).



Ryc. 3. Postępująca utrata rezerwy rzutu minutowego wraz z rosnącym zaawansowaniem skurczowej niewydolności serca. ○ – wartości mierzone w spoczynku; □ – wartości mierzone w czasie maksymalnego wysiłku

Razem wzięwszy, sugeruje to mięśniowy mechanizm objawów NS i ich związek z miopatią mięśni szkieletowych i nadmierną aktywacją współczulną.

Tabela 3. Markery miopatii mięśni szkieletowych, obecne w różnych stanach klinicznych z przewlekłą aktywacją współczulną, które korelują z VO_2max i ustępują pod wpływem treningu fizycznego (23, 24).

Cecha	NS	COPD	Niewydolność nerek	Starość	Unieruchomienie
Utrata masy mięśniowej	↑	↑	↑	↑	↑
Apoptoza	↓	↓	↓	↓	↓
Gęstość włókniczek	↓	↓	↓	↓	↓
Zmiana fenotypu I do IIb	↑	↑	↑	↑	↑
Gęstość mitochondriów	↓	↓	↓	↓	↓
Metabolizm tlenowy	↓	↓	↓	↓	↓
Komórkowy obieg wapnia	↓	↓	↓	↓	↓
Zapalenie	↑	↑	↑	↑	↑
Męczliwość mięśni	↑	↑	↑	↑	↑

MIOPATIA MIĘŚNI SZKIELETOWYCH W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Zaburzenia mięśniowe w NS są uogólnione i obejmują także mięśnie oddechowe, w tym przeponę (5, 6, 23, 24, 26). Na obraz miopatii w NS składają się: (a) postępująca utrata masy mięśniowej, częściowo w wyniku apoptozy; (b) wczesna utrata siły i wytrzymałości włókien mięśniowych, także różnych małych mięśni oraz przepony – nie wykazano związku między zwiększoną męczliwością mięśni i zaburzeniami ich ukrwienia w trakcie samego wysiłku; (c) zmniejszona gęstość włókniczek w mięśniach szkieletowych korelująca z aktualnym VO_2max ; (d) zmiana dominującego typu włókien mięśniowych z włókien typu I (włókna białe, uzyskujące energię w wyniku metabolizmu tlenowego) na typ IIb (włókna czerwone, glikolityczne); (e) zmniejszona gęstość mitochondriów i liczne zaburzenia ich struktury i czynności ograniczające mięśniową konsumpcję O_2 i produkcję ATP; (f) zaburzenia produkcji i transportu energii, w tym niedobór fosfokreatyny i kwasica komórkowa korelujące z męczliwością mięśni oraz (g) zwiększona aktywność włókien aferentnych typu III i IV w odpowiedzi na aktywację ergorecep-

torów, co skutkuje, nieadekwatną do wielkości wysiłku, wentylacją oddechową i aktywnością współczulną, a następnie zwiększonym neurogennym skurczem naczyń mięśniowych ograniczającym ich perfuzję wysiłkową (tab. 3) (26). Aktywność metaboreceptorów rośnie w NS, prawdopodobnie ze względu na zaburzenia lokalnego przepływu krwi w mięśniach szkieletowych, powtarzające się incydenty ich niedokrwienia/reperfuzji w czasie wysiłku i gromadzenie się w mięśniach metabolicznych aktywatorów metaboreceptorów. Dodatkowo, w miopatycznym mięśniu o zmniejszonej masie, standardowe obciążenia skutkują zwiększoną produkcją mediatorów odruchu z ergoreceptorów. Zwiększona aktywność ergoreceptorów jest prawdopodobnie główną przyczyną zwiększonej aktywności współczulnej i wentylacji płucnej w NS (7, 27).

Okazuje się, że dyskutowane zmiany mięśniowe nie są specyficzne dla NS, ale występują także w innych stanach klinicznych charakteryzujących się przewlekłą aktywacją współczulną, w tym zwłaszcza w przewlekłej niewydolności nerek i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) (tab. 3) (23, 24).

Mechanizm powstawania miopatii nie jest całkiem jasny, ale ma prawdopodobnie związek z nadmierną przewlekłą aktywacją współczulną. Ta zaś w przypadku NS musi być w jakiś sposób wtórna do upośledzenia czynności pompy sercowej. Rozważane są następujące trzy niewykluczające się przyczyny miopatii w NS:

1. Unikanie wysiłku fizycznego przez pacjentów z NS i proces znany jako „roztrenowanie” (ang. *deconditioning*). W zgodzie z tą hipotezą miopatia towarzyszy także innym stanom, w których aktywność fizyczna jest ograniczona (tab. 3). Dodatkowo, trening fizyczny częściowo normalizuje zmiany mięśniowe w NS. Z drugiej strony, podnoszony jest argument, że mięśniowe zmiany histologiczno-biochemiczne w NS i w stanach roztrenowania różnią się w niektórych szczegółach (23, 26).
2. Nadmierny neurogenny skurcz naczyń mięśniowych ograniczający wysiłkową hiperemię mięśni szkieletowych i skutkujący powtarzającymi się incydentami wysiłkowego niedokrwienia i reperfuzji (analogicznie jak to się dzieje w wysiłkowej dławicy piersiowej) z następową produkcją wolnych rodników tlenowych i mediatorów zapalenia (26). W konsekwencji dochodzi do przewlekłego uszkodzenia, a następnie atrofii mięśni z powodu ich uszkodzenia i/lub immobilizacji (stan analogiczny do ogłuszenia mięśnia sercowego). Inne potencjalne czynniki ograniczające wysiłkową perfuzję mięśni w NS to: zmniejszona gęstość naczyń mikrokrążenia, zwiększona aktywność czynników kurczących naczynia (np. endotelina i angiotensyna) oraz dysfunkcja śródbłonna. W tym ostatnim przypadku chodzi o to, że angiotensyna, endotelina oraz pozapalne cytokiny (np. $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$) są aktywatorami naczyniowej oksydazy NADPH i produkcji anionorodnika ponadtlenkowego (O_2^-), który silnie inaktywuje

śródbłonkowy tlenek azotu (NO) i, tym samym, naczynio-rozkurczającą czynność śródbłonka naczyniowego. W tym kontekście wykazano zwiększone wysiłkowe uwalnianie kwasu mlekowego z mięśni szkieletowych pacjentów z NS, co sugeruje ich niedokrwienie (23, 26).

3. Nadmierna aktywacja katabolizmu organizmu i ograniczenie procesów anabolicznych. Utrata masy mięśniowej jest wczesnym zjawiskiem towarzyszącym NS (22, 28). NS nierzadko towarzyszy także kacheksja – proces o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym. Z drugiej strony nadmierna waga ciała ma korzystne znaczenie rokownicze. Powód, dla którego dochodzi do utraty masy mięśniowej w NS, nie jest jasny. Dla przykładu, zwiększona produkcja kortyzolu, nadmierna stymulacja współczulna i korelująca z aktywacją współczulną zwiększona produkcja cytokin pozapalnych – zjawiska typowe dla NS – mają działanie kataboliczne. Insulina ma silne działanie anaboliczne, ale w NS częstym zjawiskiem jest insulinooporność. Opisanie zmiany hormonalno-metaboliczne i mięśniowe są dobrą ilustracją tezy, że NS jest chorobą wielonarządową, a nie wyłącznie hemodynamiczną. Mechanizm tych zmian nie jest do końca wyjaśniony. Przypominają one nieswoiste zmiany towarzyszące przewlekłemu umiarkowanemu stresowi. Stąd hipoteza, że są one reakcją na przewlekły umiarkowany stres hemodynamiczny wtórny do dysfunkcji mięśnia sercowego, cokolwiek by to miało znaczyć (5, 6). Hipotezę tłumaczącą mechanizm powstawania głównych objawów NS podsumowuje rycina 4.

ZWIĘKSZONA AKTYWACJA WSPÓŁCZULNA W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

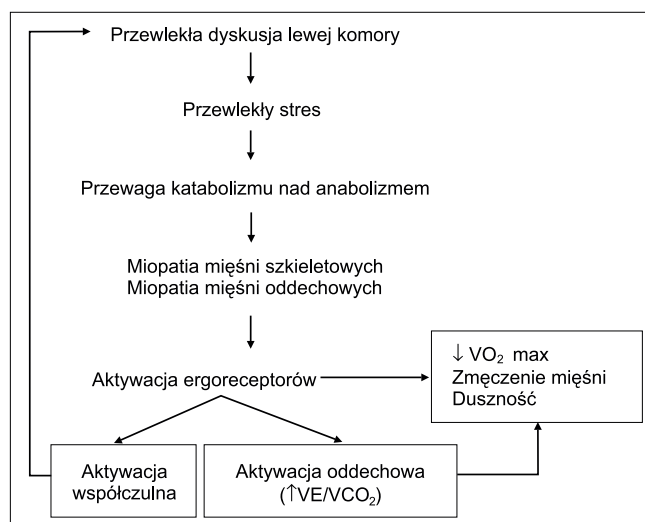
Wraz z postępem NS maleje aktywność układu przywspółczulnego i rośnie aktywność układu współczulnego, zarówno wysiłkowa, jak i toniczna aktywność spoczynkowa. Objawia się to, proporcjonalnym do zaawansowania NS, wzrostem spoczynkowego stężenia katecholamin we krwi, zwiększonym uwalnianiem noradrenaliny w sercu, nerkach i mięśniach szkieletowych oraz zwiększoną aktywnością nerwów współczulnych w mięśniach szkieletowych (29-33). W mechanizmie zwiększonej aktywacji współczulnej w NS uczestniczą następujące, często współistniejące ze sobą procesy (29-31) (ryc. 5):

1. Zwiększona aktywność odruchu z ergoreceptorów, najpewniej związana z miopatią (34). Sekwencja wydarzeń prowadzących do tych zaburzeń jest prawdopodobnie następująca: jakiś proces chorobowy zmniejsza rezerwę rzutu minutowego serca. W tej sytuacji, aby zapobiec wysiłkowym spadkom ciśnienia tętniczego, pracy mięśniowej musi towarzyszyć nasilona aktywacja współczulna przeciwdziałająca zbyt dużemu spadkowi oporu naczyniowego. Innymi słowy, im większa jest redukcja wysiłkowego rzutu minutowego, tym mniejszy jest zakres tolerowanej wysiłkowej hiperemii w mięśniach szkieletowych (ryc. 3). Może to skutkować powtarzającymi się wysiłkowymi incydentami niedokrwienia/reperfuzji mięśni szkieletowych, ich miopatią i wzrostem pobudliwości ergoreceptorów skutkującym jeszcze większą aktywnością współczulną i nasileniem męczliwości mięśni i dusznością. W efekcie powstaje mechanizm sprzężenia zwrotnego, w którym aktywacja współczulna i miopatia nawzajem się wzmacniają, częściowo już niezależnie od pierwotnej choroby serca (5, 6). Zgodnie z tą „mięśniową” hipotezą zwiększonej aktywności współczulnej w NS, trening fizyczny zmniejsza objawy NS, gdyż poprzez poprawę stanu mięśni szkieletowych osłabia sprzężenie zwrotne.

2. Wzrost wrażliwości chemoreceptorów tętnicznych na bodziec chemiczny i wobec tego większa ich aktywacja wymuszająca wzmożoną wentylację płucną i zwiększoną aktywność współczulną. To przesterowanie chemoreceptorów ma prawdopodobnie związek ze spaczonym działaniem ergoreceptorów i związaną z tym zwiększoną aktywacją współczulną (27).

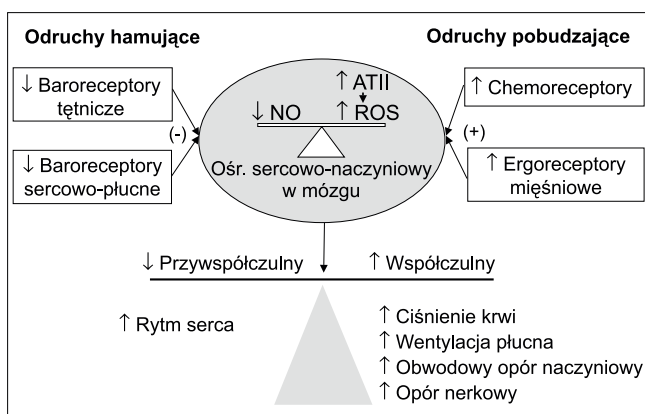
3. Mniejsza wrażliwość baroreceptorów szyjnych na bodziec ciśnieniowy i wobec tego osłabienie odruchu z baroreceptorów, który jest odruchem hamującym układ współczulny (29, 30).

4. Mniejsza aktywność mechanoreceptorów sercowo-płucnych; w normalnym sercu ich aktywacja skutkuje hamowaniem układu współczulnego. W NS ulegają one przesterowaniu w ten sposób, że ich aktywacja, zamiast hamować, pobudza układ współczulny (29, 30).



Ryc. 4. Pochodzenie objawów w przewlekłej niewydolności serca. NS jest przewlekłym „stresorem” skutkującym przewagą katabolizmu nad anabolizmem, miopatią szkieletową i nadmierną aktywacją ergoreceptorów. Męczliwość jest konsekwencją miopatii, a duszność – miopatii mięśni oddechowych i zwiększonej aktywacji oddechowej, wtórnej do aktywacji ergoreceptorów (i aktywności współczulnej, niepokazane na rycinie). Aktywacja ergoreceptorów jest także źródłem zwiększonej aktywności współczulnej, która jest elementem „błędneho koła” regulacyjnego przyczyniającego się do postępującego przebiegu NS (źródło: zmodyfikowane wg 6).

5. Wzrost centralnej aktywności współczulnej spowodowany zaburzoną równowagą między mózgowym poziomem tlenu azotu (NO) i mózgową ekspresją angiotensyny II (35-38). NO produkowany w mózgu zapewnia toniczne hamowanie podwzgórzowej aktywności współczulnej. W NS rośnie mózgową ekspresję angiotensyny II i agonista ten, poprzez aktywację mózgową oksydazy NADPH, zwiększa lokalną produkcję anionorodnika nadadtlenkowego (O₂⁻), który unieczynnia NO. Zmniejszona biodostępność NO skutkuje odhamowaniem (aktywacją) centralnej aktywności współczulnej (ryc. 5).



Ryc. 5. Nierównowaga współczulno-przywspółczulna w niewydolności serca. W NS aktywacja współczulna wzrasta z trzech powodów: (1) centralny napęd współczulny rośnie, bo nie jest hamowany przez NO. NO jest inaktywowany przez wolne rodniki (ROS) generowane przez lokalnie produkowaną angiotensynę (AT II); (2) aktywność współczulna jest słabiej hamowana przez odruchy z baroreceptorów (lewa strona) oraz (3) układ współczulny jest silniej aktywowany przez odruchy z chemoreceptorów oraz ergoreceptorów mięśniowych (prawa strona).

TRENING FIZYCZNY W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Efekty treningu fizycznego były dotychczas badane głównie u pacjentów ze skurczową NS. Okazało się, że trening redukuje objawy NS, zwiększa o 15-20% tolerancję wysiłku, redukuje częstość hospitalizacji i ogólnie poprawia jakość życia pacjentów, natomiast nie redukuje znacząco śmiertelności (1, 3, 25, 39). To korzystne działanie nie jest jednak specyficzne dla NS, gdyż podobne efekty treningu fizycznego wykazano w innych stanach klinicznych z nadaktywnością współczulną i miopatią mięśni szkieletowych (np. w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc).

Korzystne efekty treningu są prawdopodobnie związane z jego efektami obwodowymi, a nie sercowymi. W różnych pracach klinicznych opisywano niewielką redukcję rozmiarów lewej komory, poprawę frakcji wyrzucania lewej komory i wzrost VO₂max. Większość badaczy uważa jednak, że efekty sercowe są wtórne do, spowodowanej treningiem, redukcji oporu naczyniowego i obciążenia następczego lewej komory. Podobnie poprawa VO₂max wynika raczej z poprawy stanu mięśni szkieletowych (tab. 4), a nie serca (3, 25, 39).

Tabela 4. Pozasercowe efekty treningu fizycznego u pacjentów z niewydolnością serca (3, 25, 39).

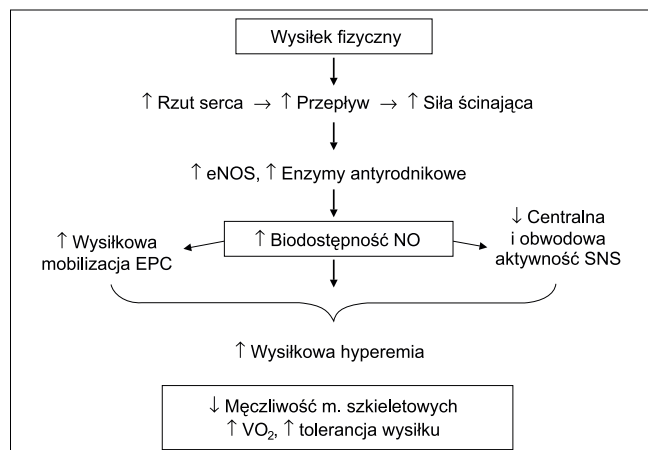
<p>I. Redukcja aktywności neurohormonalnej</p> <ol style="list-style-type: none"> Mózg <ul style="list-style-type: none"> ↓ Ekspresja angiotensyny i receptorów angiotensynowych AT₁ ↑ Biodostępność NO i ↓ produkcja wolnych rodników ↓ Aktywność współczulna i ↑ aktywność przywspółczulna Odruchy naczyniowe <ul style="list-style-type: none"> ↑ Odruch z baroreceptorów ↓ Odruch z chemoreceptorów ↓ Odruch z ergoreceptorów Neurohormony we krwi <ul style="list-style-type: none"> ↓ Noradrenalina ↓ Angiotensyna i aldosteron ↓ Wazopresyna
<p>II. Poprawa czynności śródbłonna naczyniowego</p> <ol style="list-style-type: none"> ↑ Ekspresja syntazy NO i ↑ biodostępności NO ↑ Ekspresja dysmutazy nadadtlenkowej i ↓ biodostępność wolnych rodników ↓ Stres oksydacyjny ↑ Czynność naczyniorozkurczająca śródbłonna
<p>III. Poprawa stanu mięśni szkieletowych</p> <ol style="list-style-type: none"> ↑ Gęstość mitochondriów ↑ Konsumpcja O₂ i ↑ metabolizm tlenowy ↑ Siła mięśniowa ↓ ↑ Aktywacja metaboreceptorów mięśniowych ↑ Mięśniowa ekspresja IGF-1
<p>IV. Działanie przeciwzapalne</p> <ol style="list-style-type: none"> ↓ Ekspresja pozapalnych cytokin TNF-α, IL-1β, IL-6 ↑ Ekspresja przeciwzapalnej cytokiny IL-10 ↓ Ekspresja molekuł adhezyjnych P-selektyny, ICAM-1, VCAM-1

Najważniejsze efekty pozasercowe treningu fizycznego w NS to redukcja aktywności neurohormonalnej, poprawa czynności śródbłonna naczyniowego oraz poprawa stanu mięśni szkieletowych (tab. 4). Różne pośrednie dane sugerują, że te trzy pozasercowe efekty treningu są komponentami wspólnego mechanizmu ostatecznie skutkującego poprawą jakości życia pacjentów z NS (ryc. 6). Przesłanki dla tej hipotezy są następujące: obok NS istnieje jeszcze długa lista innych stanów klinicznych, w których współwystępują zwiększona aktywność współczulna i dysfunkcja śródbłonna świadcząca o zmniejszonej biodostępności śródbłonnego NO w tych stanach (tab. 5) (40).

Tabela 5. Korelacje sugerujące związek przyczynowo-skutkowy między aktywnością układu współczulnego i czynnością śródbłonna (40).

Stany z jednoczesną aktywnością współczulną i dysfunkcją śródbłonną	Interwencje zmniejszające aktywację współczulną i dysfunkcję śródbłonną
<ul style="list-style-type: none"> Niewydolność serca Choroba niedokrwieniowa serca Nadciśnienie tętnicze Cukrzyca Otyłość i zespół metaboliczny Przewlekła niewydolność nerek Przewlekła obturacyjna ch. płuc Starzenie, menopauza Bezdech nocny Marskość wątroby Niedoczynność tarczycy 	<ul style="list-style-type: none"> Trening fizyczny Inhibitory układu RAA Statyny Redukcja wagi ciała Hormonalna terapia zastępcza Antagoniści endoteliny Centralne sympatykolityki Antyoksydanty

Sugeruje to istnienie związku przyczynowo-skutkowego między tymi zaburzeniami. Naczyniowa biodostępność



Ryc. 6. Mechanizm korzystnego działania treningu fizycznego w NS.

NO jest wypadkową śródbłonkowej produkcji NO i jego degradacji przez O_2^- . Aktywacji współczulnej towarzyszy zwiększona produkcja O_2^- i stres oksydacyjny (40). Natomiast NO blokuje aktywność układu współczulnego na wszystkich jego poziomach, w tym centralnie (ryc. 4) (38). Podstawowym regulatorem ekspresji śródbłonkowej syntazy NO (eNOS) i śródbłonkowej dysmutazy ponadtlenkowej rozkładającej O_2^- jest siła ścinająca (ang. *shear stress*), związana z tarciem lepkiej krwi o powierzchnię śródbłonka (41). U pacjentów z NS trening fizyczny zwiększa ekspresję eNOS i śródbłonkową produkcję NO, a także ekspresję dysmutazy ponadtlenkowej, co skutkuje poprawą biodostępności NO (tab. 4) (3, 24, 25, 39). Jest bardzo prawdopodobne, że czynnikiem uruchamiającym ten mechanizm jest cyklicznie powtarzany wysiłek fizyczny, który poprzez przyspieszenie szybkości przepływu krwi zwiększa siłę ścinającą i biodostępność NO. Śródbłonkowy NO, działając na naczynia bezpośrednio, a także pośrednio poprzez blokowanie aktywności współczulnej (38) oraz promocję regeneracji śródbłonka, poprzez mobilizację progenitorów śródbłonkowych ze szpiku kostnego (25), poprawia wysiękową perfuzję mięśni szkieletowych. W konsekwencji rośnie mięśniowa konsumpcja tlenu i tolerancja wysiłku (ryc. 6). Jest prawdopodobne, że właśnie spowodowana treningiem poprawa wysiękowego ukrwienia mięśni skutkuje ich regeneracją histologiczną, mniejszym poziomem wysiękowej aktywacji ergoreceptorów mięśniowych i wtórnie do tego mniejszym poziomem aktywacji współczulnej przyczyniającej się do rozwoju miopatii mięśni szkieletowych.

PYTANIA BEZ AKTUALNYCH ODPOWIEDZI

1. Czy trening fizyczny rzeczywiście działa jedynie obwodowo i nie działa bezpośrednio na serce? Obserwowana w różnych badaniach poprawa wskaźników sprawności hemodynamicznej serca jest dość powszechnie interpretowana jako zjawisko wtórne do spowodowanej treningiem redukcji oporu naczyniowego i obciążenia następczego. U zdrowych osób już 12-tygodniowy umiarkowany trening skutkuje przerostem lewej komory serca (42), który można sklasyfikować jako przerost fizjologiczny (serce sportowca). Nie jest jasne, czy podobna reakcja występuje także w NS i jakie jest jej ewentualne znaczenie.
2. Liczne dane dowodzą skuteczności treningu fizycznego w skurczowej NS. Efekty treningu w rozkurczowej NS są słabiej zbadane. Wydaje się, że trening poprawia tolerancję wysiłku i jakość życia także w tej postaci NS. Natomiast wpływ treningu na czynność rozkurczową serca pozostaje niewyjaśniony (43).
3. W największym tego typu badaniu – HF-ACTION, u ~50% pacjentów z NS trening fizyczny z nieznanых powodów nie przyniósł spodziewanych korzyści klinicznych (*non-responders*) (1). Stawia to na porządku dziennym kwestię kryteriów selekcji pacjentów do programów rehabilitacji ruchowej. Powstaje pytanie, czy standardowe leki stosowane w terapii NS i trening fizyczny działają poprzez podobny mechanizm. Czy jest możliwe, że pacjenci optymalnie leczeni lekami nie odnoszą już korzyści z treningu fizycznego?
4. Pytanie o optymalny rodzaj ćwiczeń fizycznych. Wykazano, że ćwiczenia tylko jedną nogą są tak samo skuteczne jak trening angażujący całe ciało (44). Nawiasem mówiąc, ćwiczenia jedną kończyną skutkują globalną poprawą czynności śródbłonka naczyniowego. Z drugiej strony istnieją doniesienia, że intensywny trening interwałowy (HIT, kilkanaście 30-sekundowych prawie maksymalnych wysiłków oddzielonych 60 sek. odpoczynkiem, w sumie trening ~15-minutowy) przynosi większe korzyści w NS niż tradycyjny trening wytrzymałościowy (kilkudziesięciominutowy trening z niewielkim obciążeniem) (45-48).

PIŚMIENNICTWO

1. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL et al.: Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-1450.
2. Piepoli MF, Conraads V, Corra U et al.: Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 347-357.
3. Coats AJS: Clinical utility of exercise training in chronic systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 380-392.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD 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: 803-869.
5. Clark AL: Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart* 2006; 92: 12-16.
6. Witte KK, Clark AL: Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49: 366-384.

7. Piepoli M, Crisafulli A: Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes. *Exp Physiol* 2014; 99(4): 609-615.
8. Boushel R: Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 199: 367-383.
9. Calbet JAL, Lundby C: Skeletal muscle vasodilatation during maximal exercise in health and disease. *J Physiol* 2012; 590: 6285-6296.
10. Saltin B, Mortensen SP: Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. *J Physiol* 2012; 590: 6269-6275.
11. Calbet JAL, Jensen-Urstad M, van Hall G et al.: Maximal muscular vascular conductances during whole body upright exercise in humans. *J Physiol* 2004; 558: 319-331.
12. Saltin B: Exercise hyperaemia: magnitude and aspects on regulation in humans. *J Physiol* 2007; 583: 819-823.
13. Gonzalez-Alonso J: ATP as a mediator of erythrocyte-dependent regulation of skeletal muscle blood flow and oxygen delivery in humans. *J Physiol* 2012; 590: 5001-5013.
14. Sprague RS, Bowles EA, Achilleus D, Ellsworth ML: Erythrocytes as controllers of perfusion distribution in the microvasculature of skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 202: 285-292.
15. Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008; 88: 1009-1086.
16. Magnusson G, Kaijser L, Sylven C et al.: Peak skeletal muscle perfusion is maintained in patients with chronic heart failure when only a small muscle mass is exercised. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 297-306.
17. Mortensen SP, Nyberg M, Winding K, Saltin B: Lifelong physical activity preserves functional sympatholysis and purinergic signalling in the ageing human leg. *J Physiol* 2012; 590: 6227-6236.
18. Mortensen SP, Morkeberg J, Thaning P et al.: Two weeks of muscle immobilization impairs functional sympatholysis but increases exercise hyperemia and the vasodilatory responsiveness to infused ATP. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H2074-H2082.
19. Bada AA, Svendsen JH, Secher NH et al.: Peripheral vasodilatation determines cardiac output in exercising humans: insight from atrial pacing. *J Physiol* 2012; 590: 2051-2060.
20. Levine BD: $\dot{V}O_{2\max}$: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol* 2008; 586: 25-34.
21. Crisafulli A, Tocco F, Milla R et al.: Progressive improvement in hemodynamic response to muscle metaboreflex in heart transplant recipients. *J Appl Physiol* (1985) 2013; 114: 421-427.
22. Fulster S, Tacke M, Sandek A et al.: Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013; 34: 512-519.
23. Middlekauff HR: Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 537-546.
24. Rehn TA, Munkvik M, Lunde PK et al.: Intrinsic skeletal muscle alterations in chronic heart failure patients: a disease-specific myopathy or a result of deconditioning? *Heart Fail Rev* 2012; 17: 421-436.
25. Gielen S, Schuler G, Adams V: Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation* 2010; 122: 1221-1238.
26. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI: Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H1050-H1063.
27. Wang HJ, Li YL, Gao L et al.: Alteration in skeletal muscle afferents in rats with chronic heart failure. *J Physiol* 2010; 588: 5033-5047.
28. Kato A: Muscle wasting is associated with reduced exercise capacity and advanced disease in patients with chronic heart failure. *Future Cardiol* 2013; 9: 767-770.
29. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al.: The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1747-1762.
30. Floras JS: Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 375-385.
31. Patel KP, Zheng H: Central neural control of sympathetic nerve activity in heart failure following exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H527-H537.
32. Kishi T: Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol* 2012; 59: 117-122.
33. Parati G, Esler M: The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1058-1066.
34. Sinoway LI, Li J: A perspective on the muscle reflex: implications for congestive heart failure. *J Appl Physiol* 2005; 99: 5-22.
35. Gao L, Wang W, Liu D, Zucker IH: Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure. *Circulation* 2007; 115: 3095-3102.
36. Li YL, Gao L, Zucker IH, Schultz HD: NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-enhanced carotid body chemoreceptor sensitivity in heart failure rabbits. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 546-554.
37. Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension* 2006; 48: 1005-1011.
38. Schultz HD: Nitric oxide regulation of autonomic function in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6: 71-80.
39. Crimi E, Ignarro LJ, Cacciatore F, Napoli C: Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 292-300.
40. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G et al.: Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol* 2012; 3: 284; doi: 10.3389/fphys.2012.00284. eCollection@2012.:284.
41. Davies PF: Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 16-26.
42. Sipola P, Heikkinen J, Laaksonen DE, Kettunen R: Influence of 12 weeks of jogging on magnetic resonance-determined left ventricular characteristics in previously sedentary subjects free of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 567-571.
43. Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM et al.: Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Cardiol* 2012; 162: 6-13.
44. Esposito F, Reese V, Shabetai R et al.: Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1353-1362.
45. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP et al.: Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3086-3094.
46. Bogdanis GC: Effects of physical activity and inactivity on muscle fatigue. *Front Physiol* 2012; 3: Article 142.
47. Arena R, Myers J, Forman DE et al.: Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure? *Heart Fail Rev* 2013; 18: 95-105.
48. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA: Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 2012; 590: 1077-1084.
49. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS et al.: Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res* 1986; 58: 281-291.
50. Harris A, Martin BE: *Exercise Physiology*. [W:] Rhodes RA, Tanner GA (eds.): Medical Physiology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003.

otrzymano/received: 09.04.2014
zaakceptowano/accepted: 03.06.2014