

Odruch Bezolda-Jarisha w niedokrwieniu mięśnia sercowego

Bezold-Jarisch reflex in myocardial ischemia

Sebastian Ł. Łupiński, Anna Hryniewicz, Anna Pędzińska-Betiuk, Barbara Malinowska

Zakład Fizjologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny, Białystok

Streszczenie

Pobudzenie receptorów zlokalizowanych na zakończeniach włókien czuciowych nerwów błędnych w sercu wyzwała odruch Bezolda-Jarisha, objawiający się gwałtownym i znacznym spadkiem częstotliwości akcji serca oraz ciśnienia krwi, a także rozkurczem naczyń obwodowych. Do sytuacji takiej dochodzi m.in. w czasie omdlenia wazowagalnego, hipowolemii, koronarografii, niedotlenienia i zawału mięśnia sercowego, a także reperfuzji. W niniejszej pracy opisano znaczenie odruchu Bezolda-Jarisha w regulacji układu krążenia podczas niedokrwienia mięśnia sercowego.

Słowa kluczowe: odruch Bezolda-Jarisha, niedokrwienie mięśnia sercowego, reperfuzja

Abstract

Activation of the cardiac afferent vagal receptors release the Bezold-Jarisch reflex, manifesting itself by profound bradycardia and hypotension, as well as peripheral vasodilatation. This kind of response occurs during vasovagal syncope, hypovolemia, coronarography, myocardial ischemia and infarction, and also during coronary reperfusion. In the present paper, the role of the Bezold-Jarisch reflex in the regulation of the circulatory system during myocardial ischemia and reperfusion, is described.

Key words: Bezold-Jarisch reflex, myocardial ischemia, reperfusion

Kardiologia Polska 2009; 67 (Supl. 6): 431–435

Wstęp

Historia badań nad odruchem znanym dzisiaj powszechnie jako odruch Bezolda-Jarisha (ang. *Bezold-Jarisch reflex*, BJR) sięga XIX w., kiedy to Bezold i Hirt zaobserwowali, że dożylna iniekcja alkaloidów weratrydyny wywołuje bradykardię i hipotensję połączoną z zatrzymaniem oddechu u zwierząt doświadczalnych. Dopiero pod koniec lat 30. XX w. Jarisch i Richter udowodnili odruchowy charakter tego zjawiska, wykazując u kotów, że opisana wyżej odpowiedź na weratrydynę zachodzi jedynie u zwierząt z zachowanymi nerwami błędnymi. Kolejnym krokiem było oddzielenie mechanizmów wywołujących bezdech od zmian hemodynamicznych towarzyszących odruchowi. Dzisiaj pod pojęciem BJR rozumiemy gwałtowną, odruchową bradykardię i hipotensję, a także wazodylatację (zwłaszcza naczyń wieńcowych i nerkowych), do których dochodzi pod wpływem

pobudzenia zlokalizowanych w sercu zakończeń czuciowych dośrodkowych włókien nerwów błędnych. W skrajnych przypadkach, przy silnym pobudzeniu BJR, w ciągu paru sekund może dojść do zatrzymania pracy serca. W ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na znaczenie BJR w patofizjologii układu krążenia. Do związanego z nim odruchowego spadku częstotliwości akcji serca i ciśnienia krwi dochodzi bowiem m.in. w czasie omdlenia wazowagalnego, hipowolemii, badań koronarograficznych, a także niedotlenienia, zawału mięśnia sercowego i udanej reperfuzji [1–7]. Co więcej, może on być zaangażowany w mechanizm nagłej śmierci sercowej w następstwie niedokrwienia mięśnia sercowego [8, 9]. Nadal jednak nie określono w sposób jednoznaczny znaczenia BJR w mechanizmach regulacji funkcji układu krążenia w czasie niedokrwienia mięśnia sercowego i reperfuzji.

Adres do korespondencji:

Sebastian Ł. Łupiński, Zakład Fizjologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny, ul. Mickiewicza 2A, 15-089 Białystok, tel./faks: +48 85 748 56 99, e-mail: seasant@interia.pl

Podstawy anatomiczne i rola odruchu Bezolda-Jarisch'a w warunkach fizjologicznych

Dośrodkową i odśrodkową drogę BJR stanowią dosercowe włókna nerwów błędnych. Reakcja odruchowa ma swój początek w receptorach unerwianych przez niezmielinizowane włókna typu C, stanowiące ok. 75% wszystkich włókien dosercowych [1, 10]. Ich obecność w sercu stwierdzono w miejscu ujścia żyły głównej górnej i dolnej do prawego przedsionka, aortie, żyły płucnej, a także w obu komorach serca, w tym najwięcej w dolnej i tylnej części lewej komory [11].

Odruch Bezolda-Jarisch'a jest wyzwalany pod wpływem pobudzenia zlokalizowanych na zakończeniach czuciowych mechano- i chemoreceptorów [12]. Pobudzeniu mechano-receptorów na skutek mechanicznego odkształcenia ścian jam serca pod wpływem zmian ciśnienia i objętości krwi [1] przypisuje się m.in. istotną rolę w powstawaniu omdlenia wazowagalnego [13]. Istnieją również przesłanki dotyczące udziału mechanoreceptorów w patogenezie odpowiedzi odruchowej układu krążenia w ostrej postaci choroby niedokrwiennej serca – zawale pełnościennej mięśnia sercowego [1]. Czynniki pobudzające chemoreceptory BJR zostały przedstawione w Tabeli I.

Odruch Bezolda-Jarisch'a współdziała ściśle z baroreceptorami łuku aorty i tętnic szyjnych w utrzymaniu prawidłowego ciśnienia krwi w łożysku naczyniowym, na co wskazuje istnienie wspólnych dróg przewodzenia zarówno dośrodkowych, jak i odśrodkowych, a także wspólnych ośrodkowych centrów integracyjnych (Rycina 1.). Prawdo-

podobnie w warunkach fizjologicznych przeważa odruch z baroreceptorów, natomiast dominacja BJR, który jednocześnie hamuje odruch z baroreceptorów, ujawnia się dopiero w warunkach patologicznych [1].

Znaczenie odruchu Bezolda-Jarisch'a w patologii niedokrwienia mięśnia sercowego

Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych jednoznacznie wskazują, że podczas niedokrwienia mięśnia serca może dojść do modyfikacji bądź wyzwolenia BJR. Doświadczalne niedokrwienie serca uzyskane poprzez podwiązanie lewej tętnicy wieńcowej u uspijonych królików [14] i szczurów (niepublikowane obserwacje własne) nasilało istotnie, o ok. 100%, odruchową bradykardię i/lub hipotensję stymulowaną odpowiednio za pomocą ATP podanego do tętnicy wieńcowej lub dożylną iniekcję kapsaicyny, anandamidu (AEA) lub fenylbiguanidu (PBG). Na uwagę zasługuje fakt, że powyższe zjawisko zachodzi nawet przy pobudzaniu BJR przez bardzo niskie dawki agonistów. Nasilenie BJR stymulowanego AEA i PBG było zależne odpowiednio od receptorów waniloidowych TRPV1 i serotoninowych 5-HT₃, gdyż antagoniści tych receptorów – odpowiednio kapsazepina i ondansetron – całkowicie hamowały powyższy efekt. Co ciekawe, efekt potęgujący niedokrwienie mięśnia sercowego w stosunku do BJR widoczny był jedynie w przypadku jego ostrej fazy (do 30 min po podwiązaniu tętnicy wieńcowej). Nie obserwowano bowiem żadnych zmian w odruchowej odpowiedzi na serotoninę (5-HT) jeden dzień po podwiązaniu lewej tętnicy

Tabela I. Charakterystyka substancji chemicznych wyzwalających odruch Bezolda-Jarisch'a [1, 10, 14, 19, 20, 22, 24]

Substancja	Pochodzenie	Receptor na zakończeniach czuciowych nerwu błędnego w sercu		Antagonista/bloker syntezy hamujący BJR
		typ receptora	mechanizm transdukcji sygnału	
Serotonina fenylobiguanid	endogenne syntetyczne	5-HT ₃	kanał kationowy bramkowany ligandem	ondansetron granisetron
Kapsaicyna	alkaloid roślinny	TRPV1		kapsazepina
Wolne rodniki	endogenne	TRPV1	nieselektywny kanał kationowy	deferoksamina dimetylomocznik kapsazepina
Anandamid metanandamid	endogenne syntetyczne	TRPV1		kapsazepina
Weratrydyna	alkaloid roślinny	mechano- i chemoreceptory	zależne od potencjału kanały sodowe	
ATP αβ-MeATP	endogenne syntetyczne	P _{2X}	kanał kationowy bramkowany ligandem	suramina PPADS
Prostaglandyny	endogenne	n.b.	n.b.	indometacyna

ATP – adenozyνο-5'-trójfosforan, BJR – odruch Bezolda-Jarisch'a, αβ-MeATP – αβ-metyleno ATP, PPADS – 6-azofenyl-2',4'-disulfonowy fosforan pirydoksalu, n.b – nie badano w przytoczonych pracach
Odruch Bezolda-Jarisch'a hamowany jest także rutynowo we wszystkich przypadkach przez przecięcie nerwu błędnego lub atropinę blokującą receptory postsynaptyczne w sercu.

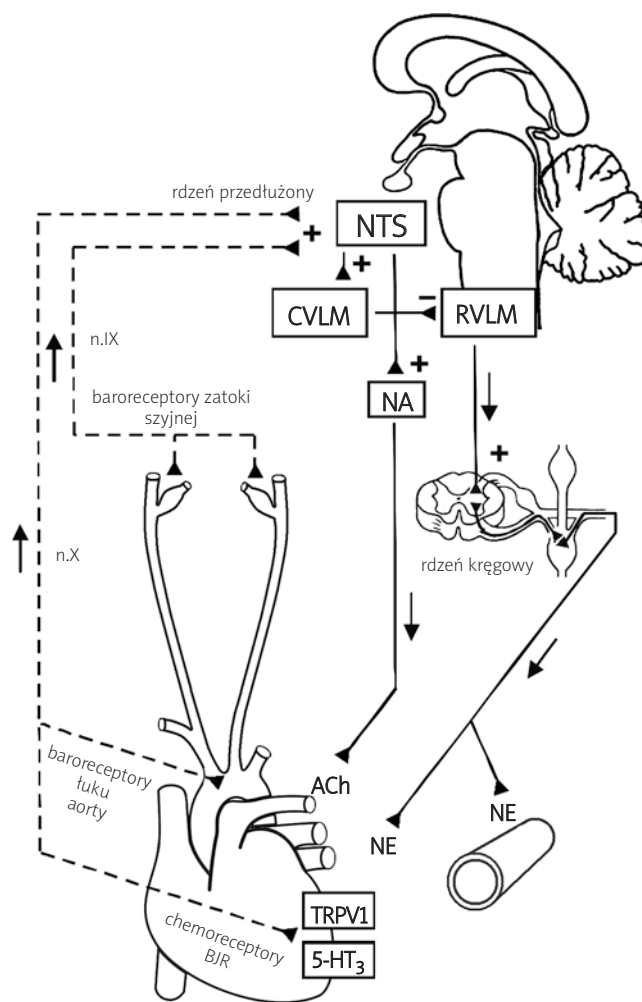
wieńcowej. Z kolei 30. dnia dochodziło do zahamowania odruchowej, stymulowanej 5-HT hipotensji i bradykardii odpowiednio o ok. 25 i 80% [15, 16].

Co ważne, obserwacje doświadczalne zostały potwierdzone przez dane kliniczne. Przede wszystkim stwierdzono, że do wyzwolenia BJR (odruchowa bradykardia i hipotensja) dochodzi zazwyczaj w wyniku niedokrwienia tylna-dolnej i dolnej ściany komór serca. Badania doświadczalne wykazały, iż w obszarach tych występuje największe skupisko zakończeń chemowrażliwych [17, 18]. Niedotlenienie przedniej ściany serca może natomiast prowadzić do tachykardii [1, 9]. Ponadto okazało się, że również u ludzi BJR jest wywołany przez ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. Według najnowszych badań u pacjentów z dusznicą bolesną (ang. *angina pectoris*), którzy nie przeżyli zawału, dochodziło do nasilenia aktywności nerwu błędnego w czasie indukowanego ćwiczeniami fizycznymi niedokrwienia dolnej, ale nie przedniej, ściany serca [5]. Z kolei u osób, które w przeszłości przeżyły zawał, testy wysiłkowe nie prowadziły do wyzwolenia BJR. Taki efekt uzyskano jedynie u pacjentów z resztkowym niedokrwieniem dolnej ściany serca lub dusznicą bolesną poddanych testom wysiłkowym [6].

Doniesienia kliniczne wskazują, że również reperfuzja prawej tętnicy wieńcowej u pacjentów dotkniętych ostrym zawałem dolnej ściany serca może być czynnikiem wywołującym BJR. Częstość występowania bradykardii i hipotensji w tych przypadkach waha się, wg różnych doniesień, w granicach od 23–50% do 65–100% [1, 3]. Sugeruje się, że przynajmniej za część komplikacji (tj. spadek kurczliwości mięśnia sercowego, arytmia, zwiększenie obszaru objętego nekrozą, a nawet śmierć) w trakcie udanej reperfuzji odpowiada BJR [2, 3, 7]. Z drugiej strony niewykluczone, że przejściowa hipotensja i bradykardia, obserwowane często w czasie ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, zwłaszcza dolnej ściany lewej komory, może czasami odzwierciedlać wystąpienie spontanicznej reperfuzji w niedokrwionym sercu [2]. Zmiany hemodynamiczne, które są konsekwencją BJR, zależą nie tylko od czasu trwania niedokrwienia, ale także od udrożnienia zamkniętego naczynia. Zjawisko to można tłumaczyć uwalnianiem omówionych poniżej substancji chemicznych.

Powstaje pytanie – co pobudza BJR podczas ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego bądź reperfuzji? Niewątpliwie kluczową rolę odgrywają w tym przypadku substancje chemiczne uwalniane lokalnie i z otaczających tkanek. Jak wynika z Tabeli I, BJR wywołany jest bowiem także przez szereg substancji endogennych.

Wykazano m.in., że miejscowe niedokrwienie indukowane podwiązaniem gałęzi zstępującej lewej tętnicy wieńcowej, a także reperfuzja wywoływały aktywację chemowrażliwych zakończeń nerwów błędnych zlokalizowanych w sercu szczura. Mediatorami tej reakcji były prostaglandyny i wolne rodniki. Zastosowanie indometacyny – inhibitora cyklooksygenazy, oraz deferoksaminy i dimetylo-



Rycina 1. Drogi dośrodkowe, odśrodkowe oraz centra integracyjne odruchu Bezolda-Jarischka oraz odruchu baroreceptorów tętnicznych [1, 10]. W sytuacji pobudzenia obydwu odruchów dochodzi do zmniejszenia aktywności układu współczulnego na skutek pobudzenia jądra pasma samotnego (NTS), które aktywuje neurony obszaru CVLM (doogonowy brzuszno-boczny obszar rdzenia przedłużonego). Te z kolei za pośrednictwem neurotransmitera hamującego GABA (kwas γ -aminomasłowy) osłabiają impulsację z przedwspółczulnych naczynioruchowych neuronów RVLM (dogłówny brzuszno-boczny obszar rdzenia przedłużonego). Jednocześnie NTS pobudza jądro dwuznaczne (NA) i dochodzi do silnej aktywacji przywspółczulnej. Końcowym efektem zahamowania komponenty współczulnej i pobudzenia przywspółczulnej jest odruchowa bradykardia, hipotensja i rozkurcz naczyń obwodowych

NE – noradrenalina, ACh – acetylocholina

mocznika, które blokują syntezę wolnych rodników, zahamowało pobudzenie nerwu błędnego. Antyoksydanty nie wywierały przy tym efektu w początkowej fazie niedokrwienia, a indometacyna w końcowej. Fakty te wskazują, że za pobudzenie BJR w pierwszej fazie ostrego niedokrwienia odpowiadają prostaglandyny uwalniane lokalnie z niedokrwionej tkanki. Po ok. 30 min od zamknięcia przepływu, a także w czasie reperfuzji rolę tę przejmują wolne rodniki, które pobudzają zakończenia na większym obszarze. W procesie tym pośredniczą receptory TRPV1 [19].

Do wyzwolenia BJR prowadzi także pobudzenie receptorów 5-HT₃ na dosercowych nerwach błędnych [20]. Jak wykazano, w czasie niedokrwienia mięśnia sercowego i przy niestabilnej dusznicy poziom 5-HT zgromadzonych w płytkach krwi gwałtownie wzrasta i dochodzi do ich aktywacji. Doświadczalne zahamowanie jej uwalniania, poprzez zablokowanie płytkowego receptora GP IIb-IIIa tirofibanem, zmniejsza odpowiedź dośrodkowych włókien sercowych nerwów błędnych na niedokrwienie aż o 50%. Ponadto podanie osocza bogatopłytkowego z trombiną lub kolagenem do lewej komory serca kota nasilało aktywność włókien czuciowych serca w sposób wrażliwy na antagonistę receptorów 5-HT₃ [21].

W ostatnich latach wykazano również, że m.in. w czasie doświadczalnego niedokrwienia mięśnia sercowego u szczurów znacznie wzrosło stężenie endokannabinoidów (zwłaszcza AEA) w płytkach krwi i monocytach i było najwyższe w pierwszych 30 min po zabiegu [22]. Jak wspomniano powyżej, AEA nie tylko wyzwała BJR za pośrednictwem receptorów waniloidowych TRPV1 [22], ale działanie to było istotnie nasilone w ostrej fazie niedokrwienia serca.

Pomimo licznych rozważań nad znaczeniem BJR w patofizjologii układu krążenia, jego znaczenie w odpowiedzi na niedokrwienie mięśnia sercowego wciąż pozostaje niejasne. Z jednej strony, przy nadmiernym spadku częstotliwości akcji serca może dojść do zatrzymania pracy serca i w krańcowych przypadkach do tzw. nagłej śmierci sercowej poprzedzonej często różnego rodzaju arytmiami [8, 9]. Z drugiej strony jednak pobudzenie chemowrażliwych dośrodkowych włókien nerwów błędnych zlokalizowanych w sercu i towarzysząca temu odpowiedź może niewątpliwie działać kardioprotekcyjnie. Zwiększona aktywność układu przywspółczulnego z następczą bradykardią, zmniejszeniem kurczliwości serca i rozkurczem naczyń wieńcowych bądź nerkowych zmniejsza bowiem obciążenie następcze, konsumpcję tlenu oraz obszar zawału. Co więcej, wydłużona faza rozkurczu serca zwiększa perfuzję w naczyniach wieńcowych, a ich odruchowy rozkurcz nasila przepływ we wszystkich warstwach mięśnia sercowego [18, 19, 23, 24].

Czynniki modyfikujące odruch Bezolda-Jarisha

Kardioprotekcyjny charakter BJR potwierdzono m.in. w doświadczeniach na psach. Z jednej strony stwierdzono

bowiem, że zarówno wysiłek fizyczny, jak i ciąża zwiększały odruchowy, stymulowany 5-HT lub fenylbiguanidem, a zależny od tlenu azotu przepływ w naczyniach wieńcowych. Z drugiej strony natomiast wykazano, że hiperhomocysteinemia oraz cukrzyca typu 1 osłabiają indukowaną, zależną od BJR wazodylatację naczyń wieńcowych [25].

Działanie kardioprotekcyjne peptydów natriuretycznych ANP, BNP i CNP może częściowo wynikać z ich modulującego wpływu na BJR. Okazało się bowiem, że nasilały one stymulowany podaniem 5-HT BJR u normotensyjnych owiec i szczurów. Podanie fenylbiguanidu czuwającym owcom otrzymującym w infuzji ANP, BNP lub CNP prowadziło na przykład do nasilenia odruchowej bradykardii odpowiednio aż o ok. 95, 140 i 60%. Okazało się przy tym, że u szczurów ANP nasilał bradykardię wywołaną pobudzeniem receptorów BJR, nie wpływał natomiast na odpowiedź z baroreceptorów tętnicznych. Ponieważ efekt ANP był hamowany przez ondansetron, można przypuszczać, że większa on uwalnianie serotoniny, która z kolei aktywuje receptory 5-HT₃ na zakończeniach czuciowych nerwu błędnego [10, 26].

U osób z nadciśnieniem dochodzi do osłabienia odruchów z receptorów obszaru sercowo-płucnego, co prawdopodobnie związane jest z towarzyszącym temu stanowi przerostem serca. Podobne zależności wykazano w doświadczeniach na szczurach z nadciśnieniem spontanicznym (SHR), u których dochodziło do osłabienia stymulowanego 5-HT BJR. Osłabienie BJR u szczurów normotensyjnych poddanych 30-dniowemu okresowi niedokrwienia serca wynika również prawdopodobnie z przerostu lewej komory [15]. Co więcej, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), np. peryndopryl i enalapryl, hamując rozwój hipertrofii serca u SHR lub redukując przerost serca indukowany za pomocą infuzji izoprenaliny, zapobiegają osłabieniu BJR [10]. Pokrywa się to z wynikami badań, w których wykazano, że angiotensyna II osłabia BJR zarówno u ludzi, jak i zwierząt [10, 27]. W tym kontekście na uwagę zasługuje potencjalne dodatkowe działanie niepożądane inhibitorów ACE, związane z odnotowanymi przypadkami omdleń wazowagalnych u pacjentów przyjmujących leki z tej grupy [27].

Znane są również przypadki modyfikacji BJR przez inne leki. Gwałtowny, zależny prawdopodobnie od BJR spadek ciśnienia krwi stwierdzono u pacjentów, którzy parę minut wcześniej przyjęli nitroglicerynę [28]. Lek przeciwwymiotny – amiodaron, podawany szczurom normotensyjnym oraz z nadciśnieniem nerkowym osłabiał indukowaną 5-HT odruchową bradykardię i hipotensję o ok. 20–30% [29]. Przyjmowanie antagonistów receptorów 5-HT₃ wykorzystywanych powszechnie jako środki przeciwwymiotne, głównie w onkologii, może prowadzić do zaburzeń rytmu serca, zwężenia tętnic wieńcowych oraz uczucia bólu w klatce piersiowej [30]. Ponadto BJR jest hamowany przez tubokurarynę, pankuronium i etanol, a nasilany przez etanol [20].

Podsumowanie

Odruch Bezolda-Jarisha odgrywa istotną rolę w patofizjologii układu sercowo-naczyniowego, m.in. podczas rozwijającego się niedokrwienia serca i reperfuzji przepływu wieńcowego, następuje jednocześnie wiele problemów klinicznych. Uwzględnienie znaczenia BJR w patomechanizmie następstw choroby niedokrwiennej serca może mieć znaczenie w opracowywaniu nowych strategii terapeutycznych i diagnostycznych. Odruch Bezolda-Jarisha bowiem, oprócz działania kardioprotekcyjnego, może świadczyć o wykonaniu udanej reperfuzji. Sugeruje się ponadto, że badania wysiłkowe, w których dochodzi do stymulacji nerwu błędnego, w połączeniu z analizą zapisu zmienności rytmu serca (HRV), mogą zwiększyć dokładność diagnozy EKG w rozpoznaniu obszarów niedokrwionych u pacjentów z dusznicą bolesną [5].

Piśmiennictwo

- Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology* 2003; 98: 1250-60.
- Wei JY, Markis JE, Malagold M, et al. Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 796-801.
- Chiladakis JA, Patsouras N, Manolis AS. The Bezold-Jarisch reflex in acute inferior myocardial infarction: clinical and sympathovagal spectral correlates. *Clin Cardiol* 2003; 26: 323-8.
- Robertson RM, Robertson D. The Bezold-Jarisch reflex: possible role in limiting myocardial ischemia. *Clin Cardiol* 1981; 4: 75-9.
- Kawasaki T, Azuma A, Kuribayashi T, et al. Enhanced vagal modulation and exercise induced ischaemia of the inferoposterior myocardium. *Heart* 2006; 92: 325-30.
- Kawasaki T, Akakabe Y, Yamano M, et al. Vagal enhancement as evidence of residual ischemia after inferior myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 52-8.
- P, Inguaggiato A, David W. Bradycardias incident to thrombolysis for acute inferior wall infarction. *A caveat. Chest* 1992; 101: 732-5.
- Robertson D, Hollister AS, Forman MB, et al. Reflexes unique to myocardial ischemia and infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 99B-104B.
- Weeb SW, Adgey AAJ, Pantridge JF. Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. *Br Med J* 1972; 3: 89-92.
- Verberne AJ, Saita M, Sartor DM. Chemical stimulation of vagal afferent neurons and sympathetic vasomotor tone. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 41: 288-305.
- Van Stee EW. Autonomic innervation of the heart. *Environ Health Perspect* 1978; 26: 151-8.
- Coleridge JCG, Coleridge HM. Afferent C-fibers and cardiorespiratory chemoreflexes. *Am Rev Resp Dis* 1977; 115: 251-60.
- Kozłowski D, Koźluk E, Krupa W. Patomechanizm omdleń wazowagalnych. *Folia Cardiol* 2000; 7: 83-6.
- Rocha I, Rosário LB, de Oliveira EI. Enhancement of carotid chemoreceptor reflex in the acute phase of myocardial infarction of the anaesthetized rabbit. *Basic Res Cardiol* 2003; 98: 175-80.
- Meyrelles SS, Bernardes CF, Modolo RP, et al. Bezold-Jarisch reflex in myocardial infarcted rats. *J Auton Nerv Syst* 1997; 14: 144-52.
- Andrade TU, Pinto VD, Abreu GR, et al. Effect of enalapril treatment on the sensitivity of cardiopulmonary reflexes in rats with myocardial infarction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 606-11.
- Thames MD, Klopfenstein HS, Abboud FM, et al. Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricle activated during coronary occlusion in the dog. *Circ Res* 1978; 43: 512-9.
- Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 90-102.
- Schultz HD. Cardiac vagal chemosensory afferents. Function in pathophysiological states. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 940: 59-73.
- Malinowska B, Godlewski G, Buczek W, et al. Facilitation by substance P and inhibition by (+)-tubocurarine of the 5-HT₃ receptor-mediated Bezold-Jarisch reflex in rats. *Eur J Pharmacol* 1996; 315: 159-64.
- Fu LW, Longhurst JC. Activated platelets contribute to stimulation of cardiac afferents during ischaemia in cats: role of 5-HT₃ receptors. *J Physiol* 2002; 544: 897-912.
- Malinowska B, Łupinski S, Godlewski G, et al. Role of endocannabinoids in cardiovascular shock. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: 91-107.
- Mączewski M, Mackiewicz U. Rola zwolnienia rytmu serca w leczeniu niewydolności serca. *Kardiologia Pol* 2007; 65: 465-71.
- Clotzel JP, Pisarri TE, Coleridge HM, et al. Reflex coronary vasodilatation evoked by chemical stimulation of cardiac afferent vagal C fibres in dogs. *J Physiol* 1990; 428: 215-32.
- Williams JG, Ojaimi C, Qanud K, et al. Coronary nitric oxide production controls cardiac substrate metabolism during pregnancy in the dog. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H2516-23.
- Thomas CJ, May CN, Sharma AD, et al. ANP, BNP, and CNP enhance bradycardic responses to cardiopulmonary chemoreceptor activation in conscious sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R282-8.
- Sever PS, Hughes A. Angiotensin receptor antagonists and vaso-vagal attacks due to sensitisation of the Bezold-Jarisch reflex? *J Hum Hypertens* 2001; 15: 437-8.
- Boyle MJ. A dramatic drop in blood pressure following prehospital GTN administration. *Emerg Med J* 2007; 24: 225-6.
- Oliveira PF, Dias da Silva VJ, Salgado MC, et al. Acute effect of amiodarone on cardiovascular reflexes of normotensive and renal hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 967-76.
- Havrilla PL, Kane-Gill SL, Verrico MM, et al. Coronary vasospasm and atrial fibrillation associated with ondansetron therapy. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 532-6.