

Zaburzenia rytmu serca w chorobach układu oddechowego

Cardiac arrhythmia in diseases of the respiratory system

Andrzej Hasiec¹, Wojciech Wasiak¹, Ewa Szuffladowicz¹, Robert Bodalski¹, Franciszek Walczak¹,
Tomasz Oleksiuk², Paweł Kwiatek², Ilona Michałowska²

¹Klinika Zaburzeń Rytmu Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

²Zakład Radiologii Instytutu Kardiologii w Warszawie

Przedrukowano z: *Forum Medycyny Rodzinnej* 2005; 3: 402–414

STRESZCZENIE

Zaburzenia rytmu serca nierzadko wiążą się z chorobami, które nie dotyczą bezpośrednio układu krążenia. Można to zaobserwować u pacjentów, u których arytmia jest objawem chorób pulmonologicznych. Zaburzenia rytmu serca z jednej strony mogą być efektem zaostrzenia choroby podstawowej (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc), w innym przypadku mogą stanowić podstawę do rozpoczęcia poszerzonej diagnostyki pulmonologicznej (sarkoidoza). Arytmia może być również powikłaniem związanym z zastosowanym leczeniem (np. leki stosowane w astmie czy też zabieg operacyjny w obrębie klatki piersiowej). Palenie tytoniu oraz zanieczyszczenia powietrza również rozszerzają krąg osób zmagających się z zaburzeniami rytmu serca. Można postawić sobie pytanie, czy arytmie zawsze wymagają działań terapeutycznych bezpośrednio ukierunkowanych na przywrócenie prawidłowego rytmu serca. W niektórych sytuacjach klinicznych to raczej współistniejąca choroba płuc wymaga szybkiej diagnozy i skutecznego leczenia, co w efekcie może prowadzić do normalizacji rytmu serca. Pacjenci zgłaszający się do pulmonologa często jako swoją główną dolegliwość podają duszność. Niejednokrotnie ma ona jednak czysto pozapłucne pochodzenie i może być

spowodowana niewydolnością lewej komory serca, wadą mitralną czy właśnie arytmia. Zaburzenia rytmu serca u chorego „pulmonologicznego” są dobrym przykładem koincydencji chorobowej, uzmysławiającym konieczność całościowego postrzegania pacjenta leczonego w specjalistycznej poradni.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (3), 143–152

Słowa kluczowe: sarkoidoza, obturacyjny bezdech senny, migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, zapalenie płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, komorowe zaburzenia, częstoskurcz komorowy, zatorowość płucna

ABSTRACT

Cardiac arrhythmia is not infrequently associated with conditions that are not directly concerned with the circulatory system. This may be observed in patients in whom it is a symptom of pulmonary disease. On the one hand cardiac arrhythmia may be an effect of aggravation of a primary disease, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), while in other cases it may form the basis for arriving at a wider pulmonary diagnosis, such as that of sarcoidosis. Arrhythmia may also be a complication associated with treatment, for example medications used

Adres do korespondencji:

lek. Andrzej Hasiec
Instytut Kardiologii
ul. Alpejska 42,
04-628 Warszawa
e-mail: a.hasiec@ikard.pl

for asthma or surgery within the chest cavity. Cigarette smoking and air pollution are factors which further widen the circle of patients battling with cardiac arrhythmia. The question may be asked as to whether arrhythmia always requires therapeutic action aimed directly at restoration of normal heart rhythm. In some clinical situations it is rather the coexisting disease of the lungs that calls for swift diagnosis and effective treatment, which may then lead to a normalisation of heart rhythm. Patients who report to a pulmonologist frequently cite dyspnoea as their main complaint. However, this often has a purely

extrapulmonary origin and may be caused by left ventricular heart failure, a mitral valve disorder or arrhythmia itself. Cardiac arrhythmia in a so-called "pulmonary" patient is a good example of a coincidence of diseases, illustrating the necessity of taking a holistic view of a patient treated in a specialist clinic.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (3), 143–152

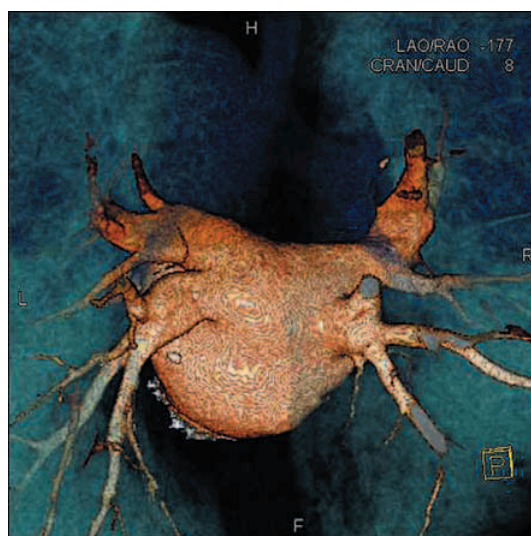
Key words: *sarcoidosis, obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, atrial flutter, pneumonia, chronic pulmonary disease, ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia, pulmonary embolism*

Zaburzenia rytmu serca są powszechnym zjawiskiem w codziennej praktyce lekarskiej, również w praktyce lekarza rodzinnego. Najczęściej są one objawem organicznej choroby serca, jednak u 10–30% chorych ze stwierdzoną arytmia nie udaje się znaleźć takiego podłoża [1].

Arytmie, z jakimi ma do czynienia lekarz rodzinny, mogą mieć różne znaczenie kliniczne. Najczęściej pacjenci z takimi dolegliwościami kierowani są od razu do kardiologa. Zdarza się jednak, że zaburzenia rytmu serca są niedocenianym lub wręcz ignorowanym elementem całościowego obrazu klinicznego. Należy pamiętać, że mogą one być przejawem chorób niedotyczących bezpośrednio układu krążenia. W tej grupie pacjenci z chorobami układu oddechowego stanowią ich pokąźną część, z uwagi na bardzo ściśle, anatomiczne i czynnościowe powiązania obydwu układów (ryc. 1).

Zaburzenia rytmu serca występujące w przebiegu chorób układu oddechowego mogą być zarówno wynikiem głębokich zmian chorobowych, przejściowych zmian czynnościowych, jak i zjawiskiem jatrogennym. Właściwa ocena arytmii u pacjenta z chorobą układu oddechowego może wnieść istotne elementy do procesu wstępnej diagnostyki oraz monitorowania stopnia ciężkości określonego schorzenia, ale też pozwala uniknąć działań niepotrzebnych lub wręcz szkodliwych, jak nietrafione decyzje terapeutyczne, choćby w odniesieniu do dawek stosowanych leków, lub czasochłonne dodatkowe konsultacje.

Zaburzenia rytmu serca nie zawsze wymagają działań terapeutycznych bezpośrednio ukierunkowanych na przywrócenie prawidłowego rytmu serca. W niektórych



Rycina 1. Anatomiczny układ oskrzeli i żył płucnych

sytuacjach klinicznych to raczej współistniejąca choroba płuc wymaga szybkiej diagnozy i skutecznego leczenia, co w efekcie może prowadzić do normalizacji rytmu serca.

Poważniejsze, „organiczne” postaci arytmii mogą z kolei wpływać na stan pacjenta z chorobą płuc i mieć istotne znaczenie rokownicze, jeśli na przykład doprowadzą do obniżenia ciśnienia tętniczego, wystąpienia lub nasilenia objawów niedokrwienia mięśnia sercowego lub niewydolności krążenia.

Pacjenci zgłaszający się do pulmonologa często jako swoją główną dolegliwość podają duszność, będącą jednym z najbardziej prominentnych objawów. Niejednokrotnie duszność ma jednak czysto pozapłucne pochodzenie i często powodowana jest na przykład niewydolnością

Tabela 1. Zaburzenia rytmu w chorobach układu oddechowego

Choroba	ZABURZENIA RYTMU				
	SVEBs	AT	AF/AFL	VEBs	VT
Zatorowość płucna	+++	+++	++	+	+/-
POChP	++	++	+	+++	+/-
OBS	+	+	++	+++	+/-
Operacja w obrębie klatki piersiowej	+	+	+++	+/-	+/-
Sarkoidoza	++	+	+	+++	++
Zapalenie płuc	+++	+	+	++	-
Palenie tytoniu	+++	++	+	-	-

SVEBs — pojedyncze przedwczesne pobudzenia przedsionkowe; AT — częstoskurcz przedsionkowy; AF/AFL — migotanie/trzepotanie przedsionków; VEBs — pojedyncze przedwczesne pobudzenia komorowe; VT — częstoskurcz komorowy

lewej komory serca, wadą mitralną. Trzeba wiedzieć, że duszność jest drugim co do częstości występowania objawem także u chorych kierowanych do dalszej diagnostyki kardiologicznej z powodu podejrzenia arytmii, a pierwszym u chorych ze stwierdzoną szczególną postacią arytmii, jaką jest migotanie przedsionków, dotycząc odpowiednio 31,6% i aż 67% takich chorych [2]. Dla porównania, uczucie nierównego bicia serca zgłaszane jest „tylko” przez 56% chorych z migotaniem przedsionków.

Arytmia u chorego „pulmonologicznego” jest dobrym przykładem koincydencji chorobowej, uzmysławiającym konieczność całościowego postrzegania pacjenta leczonego w specjalistycznej poradni.

ZATOROWOŚĆ PŁUCNA

Zatorowość płucna pozostaje czasami nierozpoznana u pacjentów skarżących się na jeden z objawów takich, jak duszność, pogorszenie wydolności wysiłkowej, bóle w klatce piersiowej, kaszel lub krwioplucie. Bywa mylona na przykład z zawałem serca, zaostrzeniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) lub zapaleniem płuc. W tej sytuacji klinicznej w zapisie EKG największe znaczenie diagnostyczne i rokownicze mają co prawda inne niż arytmie nieprawidłowości [3], jak na przykład zmiany osi elektrycznej serca lub zmiany w zakresie zespołu QRS (odcinek ST lub załamek T) [4].

Zwraca jednak uwagę to, że zatorowości płucnej mogą towarzyszyć różnorodne arytmie, takie jak dodatkowe skurcze nad- i komorowe (4–23%), „częstoskurcz nadkomorowy” (8–69%), migotanie lub trzepotanie przedsionków (0–35%) [5–7]. Jedną z bezpośrednich ich przyczyn może być między innymi rozstrzeń prawego przedsionka serca [8].

Badanie EKG charakteryzuje się niestety zbyt niską czułością i swoistością, by odgrywać ważniejszą rolę w procesie rozpoznania różnicowego zatorowości płucnej [4]. Stwierdzone zmiany mogą być niespecyficzne, a obraz EKG może być prawidłowy aż u 27% chorych [9]. Tym niemniej epizod częstoskurczu przedsionkowego lub migotania przedsionków o niewyjaśnionej przyczynie powinien zawsze nasuwać podejrzenie zatorowości u chorego z czynnikami ryzyka.

Związek przyczynowy zatorowości — nie tylko płucnej — z arytmia jest często odwrotny. Aberg stwierdził skrzepliny zarówno lewego, jak i prawego przedsionka w materiale autopsyjnym u odpowiednio 12,6% i 7,5% spośród 693 chorych z migotaniem przedsionków w schyłkowej fazie życia [10]. Dlatego należy brać pod uwagę możliwość zatoru w krążeniu płucnym (a nie tylko systemowym) przy sugerujących go objawach u chorego z utrwalonym lub nawet napadowym migotaniem przedsionków, także po przywróceniu rytmu zatokowego (tab. 1) [8].

PRZEWLEKŁA OBTURACYJNA CHOROBA PŁUC

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) przebiega między innymi z różnego stopnia zaburzeniami wentylacji o dominującym typie obturacji i ze zmniejszeniem wartości FEV_1 (*forced expiratory volume in one second*) i stosunku FEV_1/FVC (*forced vital capacity*). Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest obecnie czwartą co do częstości przyczyną umieralności na świecie. U zmarłych pacjentów z rozpoznaną POChP, gdzie choroba ta nie była uznana za główną przyczynę zgonu, sercowo-naczyniowa przyczyna zgonu była stosunkowo częsta i dotyczyła około 25% przypadków [11]. Ocenia się, że POChP zwiększa ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych 2–3 razy [12].

Przyczyn takiego stanu rzeczy może być wiele. Stwierdzono, że zmniejszenie wartości FEV_1 i stosunku FEV_1/FVC (lub FEV_1/VC [*vital capacity*]) — niezależnie od innych, uznanych czynników ryzyka miażdżycy, występujących częściej u osób palących tytoń niż niepalących — wiąże się z większym nasileniem miażdżycy naczyń wieńcowych [13], a zależność ta jest liniowa.

W badaniu prospektywnym w losowej populacji osób w wieku 68 lat Engström i wsp. stwierdzili, że u osób ze stosunkiem FEV_1/VC poniżej 66,3% ryzyko występowania częstych lub złożonych arytmii komorowych jest o 83% wyższe, niż u osób z FEV_1/VC powyżej 77,3% [14]. W tym samym badaniu okazało się, że współistnienie groźniejszych arytmii (klasa Lowna 2–5) u chorych z niską wartością FEV_1/VC zwiększało ponad 2-krotnie częstość występowania epizodów wieńcowych, natomiast niewystępowanie lub współistnienie łagodnych arytmii (klasa Lowna 0–1) i obniżonej wartości FEV_1/VC takiej właściwości nie wykazywało.

Nadkomorowe zaburzenia rytmu u pacjentów z POChP są także bardzo częste, zwłaszcza w okresie zaostrzeń choroby, i również wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [15], głównie z powodu choroby zasadniczej. Zaburzenia te przybierają dość często postać tak zwanego wieloogniskowego częstoskurczu przedsionkowego (MAT, *multifocal atrial tachycardia*), a za nazwą mogą kryć się między innymi wieloogniskowe skurcze pochodzenia przedsionkowego lub z żył uchodzących do przedsionków (w tym z żył płucnych, zatoki wieńcowej, z żyły głównej górnej) lub beładny częstoskurcz przedsionkowy.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest najczęstszym stanem chorobowym, w którym stwierdza się różne postacie MAT i mogą one dotyczyć aż 55–60% pacjentów z tą chorobą.

Pojawienia się zaburzeń tego rodzaju należy się spodziewać zwłaszcza w czasie zaostrzeń POChP i w okresie pooperacyjnym u chorych z POChP poddawanych wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych (CABG, *coronary artery by-pass graft*) [16]. Istotną sprawą jest wtedy właściwe rozpoznanie arytmii z powodu potencjalnych, istotnych odmienności stosowanego leczenia. Wieloogniskowy częstoskurcz komorowy przebiegający z aberracją przewodzenia lub anatomicznym blokiem w układzie Hisa-Purkiniego może imitować częstoskurcz komorowy.

OBTURACYJNY BEZDECH SENNY

Zaburzenia rytmu serca mogą być także związane z zaburzeniami oddychania w czasie snu, a w szczególności z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS), który wystę-

puje u mężczyzn 2–3-krotnie częściej. Nie można bagatelizować tej jednostki chorobowej, gdyż może ona dotyczyć 5–15% populacji [17–19]. Ryzyko wystąpienia nagłego zgonu sercowego spowodowanego arytmiami, u chorych z bezdechem jest największe właśnie w godzinach nocnych, podczas gdy w populacji ogólnej zgonów sercowych w tym czasie rejestruje się najmniej [20].

Obturacyjny bezdech senny rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia podczas snu co najmniej 5–15 przerw lub spłyceń oddechu o ponad 50% w ciągu godziny, trwających dłużej niż 10 sekund. Bezdechy występujące w czasie snu u chorych na OBS spowodowane są mechanicznym zapadaniem się górnych dróg oddechowych, pomimo zachowanej pracy mięśni oddechowych. Do upośledzenia drożności dochodzi najczęściej na poziomie środkowej części gardła. W czasie snu obniża się napięcie mięśni, w wyniku czego ściany gardła zbliżają do siebie, blokując przepływ powietrza.

Chorzy z OBS zgłaszają okresowe wybudzenia, często z uczuciem braku tchu. Skarżą się na bóle głowy, suchość w jamie ustnej, potrzebę kilkukrotnego oddawania moczu w nocy, zlewne poty nocne oraz zaburzenia libido. W konsekwencji nieprzespanej nocy dochodzi do nadmiernej senności i zasypiania w ciągu dnia, trudności w koncentracji, rozdrażnienia, pojawienia się objawów depresji. Typowe cechy OBS to głośne, nieregularne chrapanie oraz przerwy w oddychaniu. Z tego powodu istotne są dane z wywiadu uzyskane od osoby śpiącej wspólnie z pacjentem podejrzanym o OBS. Nieleczony bezdech, tak samo jak deficyt snu, może stanowić przyczynę problemów w pracy oraz jest częstą przyczyną wypadków komunikacyjnych.

Metodą referencyjną dla ustalenia ostatecznego rozpoznania jest badanie polisomnograficzne. Dzięki niemu dokonuje się różnicowania rodzaju zaburzeń oddychania w czasie snu oraz ocenia powiązanie między zaburzeniami oddechu a epizodami zaburzeń rytmu serca. W skład badania polisomnograficznego wchodzi: EEG, EKG, EOG, EMG, badanie ruchów klatki piersiowej i brzucha oraz pomiar saturacji krwi.

Istotnym czynnikiem nasilającym objawy choroby jest otyłość — 70% chorych z potwierdzonym OBS to osoby otyłe. Przyrost masy ciała o 10% 6-krotnie zwiększa ryzyko OBS, natomiast obwód szyi przekraczający 48 cm aż 20-krotnie zwiększa ryzyko choroby. Obniżenie masy ciała o kilkanaście, a w niektórych przypadkach o kilkadziesiąt kilogramów może w łżejszych postaciach choroby doprowadzić do znacznego złagodzenia lub nawet ustąpienia OBS.

Nocne zaburzenia rytmu serca u chorych z OBS zostały zaobserwowane już w latach 70. XX w. W 1983 roku ukazały się wyniki pierwszego badania tego typu [21]. Zostało ono przeprowadzone w grupie 400 chorych z OBS. Udokumentowano, że u 48% pacjentów wystąpiły zaburzenia rytmu serca typu bradykardii zatokowej, bloków przedsionkowo-komorowych [5, 22, 23] i przedwczesnych pobudzeń komorowych [24–26]. Wyniki kolejnych badań potwierdziły arytmogenny wpływ OBS, w tym jako czynnik patogeny w migotaniu przedsionków [27, 28].

Dowiedziano także, że u osób z ciężką postacią OBS ryzyko wystąpienia migotania przedsionków było aż 4-krotnie większe w porównaniu z osobami z prawidłowym snem, na co ewidentny wpływ mają hipoksemia i aktywacja układu adrenergicznego (nagle wybudzenie) [29].

Zaobserwowano, że u pacjentów poddanych elektrowersji (CV, *electroversion*) z powodu migotania przedsionków współwystępowanie nieleczonego OBS zwiększało 2-krotnie prawdopodobieństwo nawrotu migotania przedsionków w ciągu najbliższych 12 miesięcy w przeciwieństwie do chorych z OBS poddanych terapii [17, 30, 31]. Częściej występują również nawroty AF po ablacji migotania przedsionków [32].

Niezależnie od bezpośredniego wpływu OBS na migotanie przedsionków, istotny wydaje się także związek zespołu bezdechu z nadciśnieniem tętniczym, które w sposób niezależny predysponuje do występowania migotania przedsionków [33].

Podstawową zachowawczą metodą leczenia jest oddychanie powietrzem podawanym do dróg oddechowych pod stałym dodatnim ciśnieniem za pomocą powietrznej pompy, podłączonej do specjalnej maski na twarz, pokrywającej nos albo nos i usta (CPAP, *continuous positive airway pressure*). Dodatnie ciśnienie powoduje mechaniczne usztywnienie górnego odcinka dróg oddechowych, zapobiegając zapadaniu się jego ścian. W ten sposób zapewniony zostaje prawidłowy przepływ powietrza przez cały czas snu. U chorych z nadciśnieniem tętniczym niejednokrotnie obserwuje się obniżenie ciśnienia tętniczego, co często umożliwia zmniejszenie dawek, a niekiedy odstawienie leków hipotensyjnych. Leczenie metodą CPAP korzystnie wpływa na zmniejszenie liczby zaburzeń rytmu i automatyzmu serca.

NOWOTWORY PŁUC I POWIKŁANIA ICH LECZENIA

Brakuje doniesień na temat arytmii w przebiegu nowotworów złośliwych płuc. Więcej natomiast wiadomo o wpływie stosowanego leczenia na rytm serca.

Resekcje tkanki płucnej wiążą się zawsze z dużym niebezpieczeństwem dla chorego. Aby można było pokładać nadzieje w radykalności zabiegu operacyjnego, jego zasięg powinien być możliwie duży. Wiąże się to ze znacznym ubytkiem tkanki płucnej i zazwyczaj (choć nie zawsze) znacznym pogorszeniem parametrów wentylacyjnych, głównie FEV₁. Wyjątkiem mogą być szczególne postaci rozedmy płuc, gdzie resekcja obszarów z dużą liczbą pęcherzy rozedmowych może poprawić wentylację pozostałych obszarów płuc. U 10–65% (śr. 30%) pacjentów po operacji w obrębie klatki piersiowej pojawia się migotanie przedsionków.

Pacjenci leczeni z powodu raka płuc są zwykle palaczami papierosów, dlatego współistnienie raka oraz POChP jest stosunkowo częste. Obturacyjne zaburzenia wentylacji poza tym, że ograniczają możliwości kwalifikacji do zabiegu, niosą dla chorego w okresie pooperacyjnym dodatkowe zagrożenia, w tym powikłania sercowo-naczyniowe. Dodatkowo POChP wyjściowo zwiększa częstość występowania opornych na leczenie arytmii nadkomorowych u takich chorych; pojawiają się one u nich w krótszym czasie po zabiegu [32]. Wdowczyk-Szulc i wsp. [35] stwierdzili, że u 22 z 97 pacjentów (23%) bez udokumentowanych napadów AF, w czasie pooperacyjnego trzydniowego monitorowania holterowskiego napad AF wystąpił 78 razy. Zarówno więc POChP, jak i zabiegi chirurgiczne resekcji tkanki płucnej z powodu złośliwych nowotworów płuc stanowią niezależne czynniki ryzyka wystąpienia różnorodnych zaburzeń rytmu.

Należy pamiętać także o możliwości pojawienia się arytmii jako powikłania — nawet stosunkowo odległego — radioterapii raka płuc. Opisywano przypadek zespołu brady-tachykardia po ponad pół roku po leczeniu [36]. Z uwagi na jednoczesną regresję choroby (ograniczenie masy guza pierwotnego) i niewykrycie ognisk przerzutowych w obrębie węzła zatokowego, autorzy uważają, że rolę czynnika sprawczego tej formy arytmii pełniła radioterapia, a nie rozwój choroby.

Odma opłucnowa

Odma opłucnowa, zwłaszcza masywna odma prawostronna, może prowadzić do wystąpienia zmian w obrazie EKG. Najczęściej będą to nieprawidłowości polegające na odchyleniu osi elektrycznej serca, zmiany w obrębie zespołu QRS (niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa), odwrócenie załamka T i zmiany amplitudy zespołu QRS. W badaniach Krenke i wsp. [37] z udziałem 40 pacjentów z samoistną odmą opłucnową nie stwierdzono jednak

innych zaburzeń rytmu niż przyspieszenie rytmu zatokowego średnio o około 20 uderzeń na minutę.

Ziarniniak Wegenera

Ziarniniak Wegenera, w przebiegu którego może dochodzić do występowania zmian zapalnych w naczyniach wieńcowych lub szerzenia się ziarniny w węźle przedsionkowo-komorowym, może wiązać się z poważnymi zaburzeniami przewodzenia i występowania zaburzeń rytmu serca [38, 39]. Choć anatomiczne zajęcie serca w przebiegu ziarniniaka Wegenera dotyczy od kilku do 25% chorych, wymienione zaburzenia to raczej rzadkie przypadki.

Najczęściej pojawia się zaawansowany lub całkowity blok przedsionkowo-komorowy z wolnym rytmem zastępczym. Opisywano dobrą odpowiedź na leczenie systemowymi steroidami.

Sarkoidoza

Zaburzenia rytmu serca mogą mieć swoje podłoże również w jednostce chorobowej o nieznanej etiologii, będącej domeną pulmonologów — w **sarkoidozie**.

Charakteryzuje się ona występowaniem nieserowaciejących ziarniniaków w różnych narządach, w szczególności w układzie oddechowym. Najgroźniejszą lokalizacją choroby jest jednak serce oraz układ nerwowy.

Pierwszy opis rozpoznanych autopsyjnie zmian sarkoidalnych w sercu opublikował w 1929 roku Bernstein. Częstość występowania klinicznie jawnej sarkoidozy serca ocenia się zaledwie na 2–10% przypadków. Wyniki badań autopsyjnych wskazują jednak, że lokalizacja zmian sarkoidalnych w sercu jest częstsza niż można by się tego spodziewać, ponieważ sięga 20–78% [40–42].

Jednymi z pierwszych objawów sarkoidozy serca mogą być zaburzenia przewodzenia, głównie blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*), oraz komorowe zaburzenia rytmu.

Wynika to z lokalizacji zmian chorobowych — najczęściej jest to przegroda międzykomorowa w jej przypośredniej części (potencjalne zajęcie układu przewodzącego) czy wolna ściana lewej komory (ziarniniaki będące przyczyną arytmii komorowych). Dużo rzadziej ziarniniaki są zlokalizowane w przedsionkach i prawej komorze [41, 43]. Jednak prawidłowy zapis EKG nie wyklucza niestety zajęcia serca, które może przebiegać w sposób bezobjawowy [44].

Brak odpowiednio wcześnie postawionego rozpoznania i w rezultacie brak włączenia odpowiedniego leczenia wiążą się z bardzo poważnym rokowaniem dla chorego.

Lokalizacja zmian sarkoidalnych w sercu może wystąpić na każdym etapie choroby — może dotyczyć także pacjentów bez typowych zmian w układzie oddechowym czy też innej pozapłucnej lokalizacji choroby.

Większość autorów jest zgodna co do tego, że zaburzenia przewodzenia, w tym bloki przedsionkowo-komorowe I–III stopnia, są najczęstszymi nieprawidłowościami w zapisie EKG u chorych na sarkoidozę serca [41, 45, 46].

Całkowity blok przedsionkowo-komorowy nie jest rzadkością, ponieważ stwierdza się go u 23–30% chorych z zaburzeniami przewodzenia spowodowanymi sarkoidozą serca, z czego aż u 68% chorych z tym zaburzeniem wystąpił epizod nagłej utraty świadomości [47].

Napadowe bądź przetrwałe komorowe zaburzenia rytmu są drugim, po zaburzeniach przewodzenia objawem tej postaci choroby. Częstoskurcze komorowe i zaburzenia przewodzenia to najczęstsza przyczyna śmierci w przebiegu tej postaci choroby (30–65%), jakkolwiek w wyniku przewlekłego postępującego uszkodzenia serca (spowodowanego naciekami sarkoidalnymi i włóknieniem), prowadzącego do jego niewydolności, śmiertelność wynosi do 25% [40, 44, 47].

Wśród objawów związanych z zajęciem serca przez sarkoidozę należy wymienić również nadkomorowe zaburzenia rytmu, które występują rzadziej niż komorowe i mogą obejmować częstoskurcze nadkomorowe, trzepotanie czy migotanie przedsionków. Są one najczęściej wtórne do dysfunkcji lewej komory czy serca płucnego. Rzadziej ich przyczyną może być włóknienie w obrębie samego przedsionka.

Do oceny zmian w morfologii oraz czynności serca w przypadku sarkoidozy wykorzystuje się badanie echokardiograficzne (ECHO). Nieprawidłowości w badaniu ECHO opisuje się u 14–77% chorych na sarkoidozę, w tym również u pacjentów z prawidłowym zapisem EKG [48–50]. Standardem w leczeniu sarkoidozy serca są kortykosteroidy. Najczęściej stosowany jest prednizon doustnie w dawce 0,5–1 mg/kg mc./dobę przez pierwsze 1–3 miesiące, z następową redukcją dawki przez 6–12 miesięcy. Zgodnie z obserwacjami zmniejszenie dawki poniżej 10 mg prednizonu zwiększa częstość nawrotów choroby i ryzyko nagłej śmierci sercowej, także w przypadku sarkoidozy serca konieczne jest rozważenie terapii steroidami nawet do końca życia. Odnosnie farmakologicznego leczenia zaburzeń rytmu serca preferowany jest amiodaron [41].

Stwierdzenie sarkoidozy serca nasuwa również konieczność podjęcia decyzji dotyczącej wszczęcia kardiowertera-defibrylatora (ICD) w celu prewencji nagłego zgonu sercowego.

Tabela 2. Zaburzenia automatyzmu i/lub przewodzenia w chorobach układu oddechowego

Choroba	ZABURZENIA AUTOMATYZMU I PRZEWODZENIA	
	Bradykardia zatokowa	Blok przewodzenia
Zatorowość płucna	+/-	Blok AV I°, niepełny lub zupełny blok RBB
POChP	+/-	
OBS	+++	Blok AV I–III°
Sarkoidoza	+	
Ziarniniak Wegenera	+	

Blok RBB — blok prawej odnogi pęczka Hisa

Bezwzględny wskazaniem w tym przypadku jest przebyte nagłego zatrzymania krążenia, niezwiązanego z przemijającą, odwracalną przyczyną, samoistny utrwalony częstoskurcz komorowy w wywiadzie, przebiegający z zasłabnięciem czy wyzwolony częstoskurcz komorowy w trakcie badania elektrofizjologicznego (tab. 2).

INFEKCJE UKŁADU ODDECHOWEGO

Zaburzenia rytmu serca są często indukowane przez **infekcje układu oddechowego**. Rola zaostrzeń POChP, prawie zawsze zawierających element infekcyjny, jest omówiona poniżej. U osób starszych, z częściowo skompensowaną lub zrekompensovaną niewydolnością krążenia, migotanie przedsionków lub skurcze dodatkowe mogą być także jedną z pierwszych objawów **zapalenia płuc**.

Palenie tytoniu

Warto wspomnieć również o koszmarze lekarzy, w szczególności kardiologów i pulmonologów, będącym czynnikiem ryzyka między innymi choroby wieńcowej, POChP, nowotworów złośliwych — o paleniu tytoniu. Wyniki badań eksperymentalnych udowodniły, że nikotyna i produkty jej rozpadu zwiększają częstotliwość wyzwalania migotania i trzepotania przedsionków [51–54].

W subanalizie *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II* (MADIT II) [55] wykazano, że u pacjentów wysokiego ryzyka ze wszczepionym ICD palenie papierosów zwiększa ryzyko szybkich nadkomorowych i komorowych tachyarytmii.

Zanieczyszczone powietrze

Zauważono, że oddychanie **zanieczyszczonym powietrzem** wiąże się ze zmniejszeniem naturalnej zmienności rytmu serca, poprzez osłabienie wpływu układu parasympatycznego. Można to tłumaczyć zjawiskiem występo-

wania arytmii jako jednej z mniej częstych konsekwencji narażenia na zanieczyszczenia powietrza cząstkami stałymi [56]. Opisane zjawisko nie występowało lub było mniej nasilone u osób przyjmujących statyny lub leki o działaniu przeciwzapalnym i pojawiało się tylko u osób z genotypem zmniejszonej zdolności przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu. Wyniki badań nad wpływem wyciągu ze spalin silników wysokoprężnych [57] wskazują, że właśnie potencjał oksydacyjny czynników szkodliwych jest w głównej mierze odpowiedzialny za ich arytmogenne właściwości. Komórki jednojądrzaste krwi, pobudzone w wyniku ekspozycji szkodliwej (w tym przypadku na spaliny silników diesla), są najprawdopodobniej bezpośrednim źródłem reaktywnych form tlenu, powodujących zmiany zapalne w mięśniu sercowym.

Arytmie jatrogenne

Z przedstawionych danych wynika, że zaburzenia rytmu serca u osób z **POChP**, zwłaszcza arytmie komorowe, nie powinny być lekceważone, ponieważ niosą ze sobą poważne ryzyko epizodu wieńcowego i śmierci. Należy o tym pamiętać również przy doborze leków u takich chorych. To samo zastrzeżenie dotyczy leczenia **astmy oskrzelowej**. Stosowane w POChP i astmie leki — krótko- (*SABA, short acting β_2 -agonists*) i długodziałające *β -mimetyki (LABA, long acting β_2 -agonists)*, leki antycholinergiczne oraz preparaty teofilinowe [58] — mogą wykazywać synergistyczne działanie arytmogenne. Teofilina jest lekiem o wąskim oknie terapeutycznym — wolniej metabolizowana przez osoby niepalące — może (jako słaby diuretyk) nasilać nerkową utratę potasu i magnezu, w konsekwencji nasilać zaburzenia rytmu serca [59].

Leki te są stosowane między innymi w celu zwalczania i przeciwdziałania obturacji oskrzeli. Leki przeciwdziałają skurczom mięśni gładkich oskrzeli, poprzez pobudze-

nie błonowych receptorów β_2 -adrenergicznych związanych z cykłą adenylową lub zahamowanie fosfodiesterazy. Oba te mechanizmy prowadzą do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, pierwszy przez nasilone wytwarzanie, drugi przez zahamowanie metabolizmu cAMP. Praktycznie zawsze dochodzi jednak do mniej lub bardziej wyrażonego pobudzenia receptorów β_1 -adrenergicznych w błonie komórkowej komórek mięśnia sercowego i układu bodźcoprzewodzącego oraz wzrostu stężenia cAMP. Leki β_2 -adrenergiczne przyczyniają się też do wystąpienia hipokaliemii. Sprzyja to wystąpieniu działań niepożądanych, takich jak właśnie arytmia, której objawem w obrazie EKG może być migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy oraz nad- i komorowe skurcze dodatkowe.

W badaniach z udziałem 385 chorych stwierdzono, że systemowe kortykosteroidy podawane w dużych dawkach [60] stanowią osobny czynnik ryzyka wystąpienia migotania przedsionków.

Częstość tego zjawiska wykazywała liniową zależność od dawki steroidu i była w dużej mierze niezależna od choroby będącej wskazaniem do jego podawania, na przykład POChP lub astmy. Prawdopodobnym mechanizmem jest zwiększanie wypływu jonów potasowych z wnętrza komórek przez bezpośredni wpływ na błonę komórkową. Ponadto steroidy w dużych dawkach mają wpływ na gospodarkę elektrolitami i przyczyniają się do zatrzymania sodu i wody w organizmie, co może skutkować nadciśnieniem tętniczym, powiększeniem lewego przedsionka i ostatecznie zastoinową niewydolnością krążenia. Trzeba wspomnieć, że w omawianym badaniu jedynie u niewielu pacjentów nie stwierdzono istotnej choroby sercowo-naczyniowej jako czynnika ryzyka AF. Dlatego autorzy konkludują, że duże dawki steroidów były raczej jednym z czynników usposabiających, a nie samodzielnym czynnikiem ryzyka AF.

Leki diuretyczne, stosowane w lewo- lub prawokomorowej niewydolności krążenia, przyczyniają się do hipokaliemii, stanowiąc osobny czynnik ryzyka arytmii.

U osób cierpiących na chorobę niedokrwienną serca lub leczonych preparatami naporstnicy arytmia może pojawić się szybciej lub mieć poważniejsze następstwa. Do wystąpienia zaburzeń rytmu w zaostrzeniu POChP lub astmy dodatkowo predysponują: obecność endogennych katecholamin, kwasica, hipoksemia oraz związany z uczuciem duszności stres. Suplementacja potasu jest najczęściej wymaganym sposobem postępowania w takich sytuacjach, ale zwykle niezbędna jest ponowna oce-

Tabela 3. Arytmie a leki pulmonologiczne

Krótko- i długodziałające β -mimetyki	→ AF, AT, SVEBs, VEBs
Leki antycholinergiczne	
Teofilina	
Kortykosteroidy	→ AF
Sympatykomimetyki	→ TdP
Leki blokujące receptory histaminowe H_1	→ wydłużenie odstępu QT → TdP

AF — migotanie przedsionków; AT — częstoskurcz przedsionkowy; SVEBs — przedsionkowe i VEBs — komorowe pobudzenia przedwczesne; TdP — *torsade de pointes*

na stosowanych leków i ich dawek pod kątem potencjalnej toksyczności. Inne interwencje lekowe to na przykład werapamil podawany dożylnie, magnez, amiodaron, diltiazem. Odpowiedź na kardiowersję jest zazwyczaj słaba.

U chorych ze wskazaniami do CABG stosowanie amiodaronu zmniejsza ryzyko arytmii komorowych i przyczynia się do skrócenia czasu hospitalizacji po zabiegu [16]. Jednak tylko wszczepiony ICD zmniejsza śmiertelność u osób zagrożonych nagłym zgonem sercowym.

Należy wspomnieć, że chory powinien być dokładnie poinstruowany o rytmie zażywania leków i odróżniać leki stosowane doraźnie od leków zalecanych w stałych dawkach, z uwagi na arytmogenny charakter tych pierwszych. Jest to szczególnie ważne w odniesieniu do leków długodziałających. Samowolne zażywanie tych leków w sposób doraźny i dawkach istotnie przekraczających zalecane może mieć poważne konsekwencje dla pacjenta. Podobne konsekwencje może mieć przekraczanie dawek dobowych stosowanych doraźnie leków krótkodziałających (tab. 3).

Alergiczny nieżyt nosa

W przebiegu leczenia alergicznego nieżytu nosa mogą wystąpić potencjalnie groźne powikłania kardiologiczne. Jest to spowodowane stosowaniem leków należących do dwóch odrębnych grup terapeutycznych. Leki stosowane w celu wywołania skurczu naczyń krwionośnych błony śluzowej nosa i zatok (miejscowo i ogólnie) należą do grupy amin sympatykomimetycznych o znanych właściwościach arytmogennych.

Drugą grupą są niektóre leki blokujące receptory histaminowe H_1 . Należy wymienić astemizol oraz terfenadynę. Leki te mogą mieć wpływ na wydłużenie odcinka QT, co może wywołać ryzyko groźnych zaburzeń rytmu (np. *torsade de pointes*).

PIŚMIENNICTWO

- Lévy S., Maarek M., Coumel P. i wsp. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The Alfa Study. *Circulation* 1999; 99: 3028–3035.
- Martins J.L., Fox K.F., Wood D.A., Lefroy D.C., Collier T.J., Peters N.S. Rapid access arrhythmia clinic for the diagnosis and management of new arrhythmias presenting in the community: a prospective, descriptive study. *Heart* 2004; 90: 877–881
- Sreeram N., Cherix E.C., Smeets J.L.R.M. i wsp. Value of the 12-lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 298–230
- Stein P.D., Terrin M.L., Hales C.A. i wsp. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598–603.
- Chan T.C., Vilke G.M., Pollack M. i wsp. Electrocardiographic manifestations: pulmonary embolism. *J. Emerg. Med.* 2001; 21: 263–270.
- Panos R.J., Barish R.A., Depriest W.W. i wsp. The electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *J. Emerg. Med.* 1988; 6: 301–307.
- Van Mieghem C., Sabbe M., Knockaert D. The clinical value of the ECG in non-cardiac conditions. *Chest* 2004; 125: 1561–1576.
- Flegel K.M. When atrial fibrillation occurs with pulmonary embolism, is it the chicken or the egg. *CMAJ* 1999; 160 (8): 1181–1182.
- Ullman E., Brady W.J., Perron A.D. i wsp. Electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.* 2001; 19: 514–519.
- Aberg H. Atrial fibrillation. I: A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med. Scand.* 1969; 185: 373–379.
- Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 809–814.
- Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8–11.
- Zureik M., Benetos A., Neukirch C. i wsp. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 2181–2185.
- Engström G., Wollmer P., Hedblad B., Juul-Möller S., Valind S., Janzon L. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmö, Sweden. *Circulation* 2001; 103: 3086–3091.
- McCord J., Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. *Chest* 1998; 113: 203–209.
- Kuralay E., Cingoz F., Kilic S. i wsp. Supraventricular tachyarrhythmia prophylaxis after coronary artery surgery in chronic obstructive pulmonary disease patients (Early Amiodarone Prophylaxis Trial). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 25: 224–230.
- Flemons W.W., Littner M.R., Rowley J.A. i wsp. Homediagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. *Chest* 2003; 124: 1543–1579.
- Parish J.M., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 1036–1046.
- Kanagala R., Murali N.S., Friedman A. i wsp. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589–2594.
- Gami A.S., Howard D.E., Olson E.J., Somers V.K. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *NEJM* 2005; 352: 1206–1214.
- Guilleminault C., Connolly S.J., Winkle R.A. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 490–494.
- Randazzo D.N., Winters S.L., Schweitzer P. Obstructive sleep apnea-induced supraventricular tachycardia. *J. Electrocardiol.* 1996; 29: 65–67.
- Becker H.F., Koehler U., Stammnitz A., Peter J.H. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998; 53: 29–32.
- Shepard J.W. Jr, Garrison M.W., Grither D.A., Dolan G.F. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88: 335–340.
- Findley L.J., Blackburn M.R., Goldberger A.L., Mandell A.J. Apneas and oscillation of cardiac ectopy in Cheyne-Stokes breathing during sleep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 937–939.
- Dolly F.R., Block A.J. Increased ventricular ectopy and sleep apnea following ethanol ingestion in COPD patients. *Chest* 1983; 83: 469–472.
- Coccagna G., Capucci A., Bauleo S. i wsp. Paroxysmal atrial fibrillation in sleep. *Sleep* 1997; 20: 396–398.
- Moore T., Gullsbj S., Rabben T., Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron. Artery Dis.* 1996; 7: 475–478.
- Mehra R., Benjamin E.J., Sahar E. i wsp. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. The sleep heart health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 910–916.
- Chervin R.D. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 372–379.
- Yilmaz F., Ozyildirim S., Talay F. i wsp. Obturacyjny bezdech senny jako czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. *Fol. Cardiol. Exc.* 2008; 3: 74–78.
- Sauer W.H., McKernan M.L., Lin D. i wsp. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1024–1028.
- Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. i wsp. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104: 2118–2150.
- Sekine Y., Kesler K.A., Behnia M., Brooks-Brunn J., Sekine E., Brown J.W. COPD may increase the incidence of refractory supraventricular arrhythmias following pulmonary resection for non-small cell lung cancer. *Chest* 2001; 120: 1783–1790.
- Wdowczyk-Szulc J., Gałąska R., Koprowski A. i wsp. Zanik dziennie-nocnych różnic parametrów zmienności rytmu zatokowego przed resekcją mięszu płucą jako wskaźnik pooperacyjnego migotania przedsionków. *Kardiologia Pol.* 2004; 61 (supl. III): P583.
- Watanabe T., Okazaki O., Izumo K., Michihata T., Katagiri T. Brady-tachycardia syndrome after radiotherapy for lung cancer. *Jpn. Heart J.* 1999; 40: 677–681.
- Krenke R., Nasilowski J., Przybyłowski T., Chazan R. Electrocardiographic changes in patients with spontaneous pneumothorax. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (supl. 6): 361–373.
- Elikowski W., Baszko A., Puszczewicz M., Stachura E. Complete heart block due to Wegener's granulomatosis: a case report and literature review. *Kardiologia Pol.* 2006; 64: 622–627.
- Schiavone W.A., Ahmad M., Ockner S.A. Unusual cardiac complications of Wegener's granulomatosis. *Chest* 1985; 88: 745–748.
- Sharma O.P. Diagnosis of cardiac sarcoidosis: an imperfect science, a hesitant art. *Chest* 2003; 123: 18–19.
- Schulte W., Kirsten D., Drent M. i wsp. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Sarcoidosis Eur. Respir. Soc.* 2005; 130–149.
- Iwai K., Sekiguti M., Hosoda Y. i wsp. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 26–31.
- Nelson J.E., Kirschner P.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis presenting as heart disease. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1996; 13: 178–182.
- Fleming H.A. Cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1991; 8: 167–8.
- Bargout R., Kelly R.F. Sarcoid heart disease: clinical course and treatment. *Int. J. Cardiol.* 2004; 97: 173–182.
- Deng J.C., Baughman R.P., Lynch J.P. III. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 23: 513–527.
- Roberts W.C., McAllister H.A. Jr, Ferrans V.J. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *Am. J. Med.* 1977; 63: 86–108.
- Kinney E.L., Jackson G.L., Reeves W.C. i wsp. Thallium-scan myocardial defects and echocardiographic abnormalities in patients with sarcoidosis without clinical cardiac dysfunction. An analysis of 44 patients. *Am. J. Med.* 1980; 68: 497–503.

49. Fahy G.J., Marwick T., McCreery C.J. i wsp. Doppler echocardiographic detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1996; 109: 62–66.
50. Hyodo E., Hozumi T., Takemoto Y. i wsp. Early detection of cardiac involvement in patients with sarcoidosis by a non-invasive method with ultrasonic tissue characterization. *Heart* 2004; 90: 1275–1280.
51. Choragudi N.I., Aronow W.S., DeLuca A.J. Nicotine gum-induced atrial fibrillation. *Heart Dis.* 2003; 5: 100–101.
52. Mehta M.C., Jain A.C., Mehta A., Billie M. Cardiac arrhythmias following intravenous nicotine. Experimental study in dogs. *J. Cardiovasc. Ther.* 1997; 2: 291–298.
53. Wenzel D.G., Stark L.G. Effect of nicotine on cardiac necrosis induced by isoproterenol. *AHJ* 1966; 77: 368–370.
54. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. i wsp. Independent risk factors for atrial fibrillation in population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 27: 840–844.
55. Goldenberg I., Moss A.J., McNitt S. i wsp. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Tria-II Investigators. Cigarette smoking and the risk of supraventricular and ventricular tachyarrhythmias in high-risk cardiac patients with implantable cardioverter defibrillators. *JCE* 2006; 17: 931–936.
56. Peters A. Particulate matter and heart disease: Evidence from epidemiological studies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005; 207 (supl. 2): 477–482.
57. Yokota S., Ohara N., Kobayashi T. The effects of organic extract of diesel exhaust particles on ischemia/reperfusion-related arrhythmia and on pulmonary inflammation. *J. Toxicol. Sci.* 2008; 33 (1): 1–10.
58. Levine J.H., Michael J.R., Guarnieri T. Multifocal atrial tachycardia: a toxic effect of theophylline. *Lancet* 1985; 1: 12–14.
59. Patel A.K., Skatrud J.B., Thomsen J.H. Cardiac arrhythmias due to oral aminophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1981; 80: 661–665.
60. Van der Hooft C.S., Heeringa J., Brusselle G.G. i wsp. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch. Intern. Med.* 2006; 165: 1016–1020.