

Czy powtarzane niedokrwienie mięśnia sercowego uzyskiwane za pomocą interwałowej stymulacji przedsionków pozwala uruchomić i badać zjawisko adaptacyjnej ochrony serca przed niedokrwieniem?

Does repeated myocardial ischaemia induced by interval atrial stimulation allow to activate and investigate the phenomenon of preconditioning?

Fryderyk Prochaczek

Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Tychach
oraz Instytut Techniki i Aparatury Medycznej w Zabrze

Abstract

Background: *In our study we made an attempt to evaluate to what extent repeated interval of transoesophageal stimulation with the frequency of 130 per minute may be a safe and effective non-invasive tool for induction and examination of the preconditioning mechanism.*

Material and methods: *A total of 18 patients with stable angina (CCS 2-3) were enrolled in this study. In all subjects 30-second stimulation (stimulation interval) resulted in 2 mm ST depression in at least 2 leads, which was considered to be an electrocardiographic sign of myocardial ischaemia. The protocol of the study included repeatable intervals with 60-second-periods of sinus rhythm to allow the electrocardiographic signs of ischaemia to subside. Stimulation intervals were repeated until 50% reduction in maximal ST depression, stated in the first stimulation interval, was achieved. This reduction was accepted to prove activation of the preconditioning mechanism. The intensity and dynamics of preconditioning was tested by repeating the stimulation interval in 3, 8 and 36 minute from the mechanism activation. Time to the beginning of significant and maximal ischaemia and time to ischaemic ECG changes regression after discontinuing stimulation, was estimated on the basis of a 12-lead ECG.*

Results: *In 15 patients out of 18, on average, as of the 8. interval of the 30-second stimulation, decrease in electrocardiographic ischaemic changes that corresponded with the guidelines stated above for the preconditioning mechanism, was observed. The tested stimulation intervals revealed remaining preconditioning during the whole time of the observation, i.e. until 36 minute since activating the mechanism.*

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Fryderyk Prochaczek
Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śl. AM
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1
ul. Edukacji 102, 43-100 Tychy
tel. (0 32) 325 43 18, faks (0 32) 325 42 84, e-mail: profred@venco.com.pl
Nadesłano: 22.03.2004 r. Przyjęto do druku: 3.06.2004 r.

Conclusions: *The atrial interval stimulation proved to be a satisfactory and safe stimulus for activation and examination of the preconditioning mechanism.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 571–580)
coronary stimulation test, preconditioning

Wstęp

W badaniach Murry'ego i wsp. [1] oraz Reimera i wsp. [2] przeprowadzonych na psach wykazano, że krótkotrwałe niedokrwienie, poprzedzające następne, uruchamia w sercu działania chroniące serce przed niedokrwieniem. Wbrew początkowym przypuszczeniom okazało się, że mechanizmy wywołujące efekt ochronny wiążą się nie z poprawą krążenia obocznego, lecz z procesami endogennymi zachodzącymi w komórce mięśnia sercowego [3–6]. W komórkach tych istnieje system ochrony uruchamiany w chwili zadziałania dostatecznie silnego bodźca [7–12]. Pod jego wpływem ujawnia się wczesna i silna ochrona przed niedokrwieniem. Występowanie zjawiska adaptacyjnej ochrony serca przeciwko niedokrwieniu (AOSPN) potwierdzono u osób z chorobą wieńcową. Deutsch i wsp. [10] wywołali uruchomienie AOSPN, stosując bodziec, jakim jest ostre niedokrwienie serca powstające w czasie angioplastyki. Ze względu na swoją inwazyjność ten sposób wyzwalania ochrony przed AOSPN nie daje możliwości powszechnego zastosowania. Do praktycznego wykorzystania w różnych sytuacjach klinicznych potrzebny jest nieinwazyjny sposób uruchamiania adaptacyjnej ochrony przed niedokrwieniem [13–18]. Narzędzie to powinno charakteryzować się możliwością powtarzania obciążenia, a także kontroli powstającego pod jego wpływem niedokrwienia.

W dotychczasowych badaniach jednoznacznie wykazano, iż szybki rytm serca uzyskany za pomocą stymulacji w sposób powtarzalny doprowadza do upośledzenia regionalnego przepływu wieńcowego dystalnie od miejsca zwężenia, z towarzyszącym pojawieniem się w zatoce wieńcowej metabolicznych markerów niedokrwienia, takich jak kwas mlekowy, adenozyzna, potas czy zmniejszenie saturacji [19–24]. Obserwację tę wykorzystano w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, w których do AOSPN stosowano szybką endokawitarną stymulację komór [11, 25, 26]. Natomiast Whilasis i wsp. już w 1985 r. wykorzystali endokawitarną, przyspieszającą stymulację przedsionków (trwającą 7 min) do badania zjawiska *warm-up angina* [9]. Ten sposób postępowania, chociaż skutecznie uruchamiał AOSPN, to jednak wiązał się z powstaniem bólu w klatce piersiowej, co utrudniało powtarzanie stymulacji i tym samym uniemożliwiało badanie

dynamiki wyzwolonej ochrony serca przed niedokrwieniem.

Biorąc pod uwagę te ograniczenia, przyjęto, iż powtarzany, zaledwie 30-sekundowy interwał stymulacyjny o stałej częstości, mógłby nie prowokować bólu u badanego.

Celem niniejszej pracy było w szczególności określenie, czy i w którym momencie powtarzanego interwałowego obciążenia serca za pomocą stymulacji przedsionków wywołującej elektrokardiograficzne cechy niedokrwienia serca zostanie uruchomione zjawisko AOSPN. Podjęto również próbę oceny dynamiki i siły tak wyzwolonej adaptacyjnej ochrony.

Material i metody

Badaniem objęto 18 chorych (14 mężczyzn i 4 kobiety) z udokumentowaną, stabilną chorobą wieńcową (2–3 klasa wg CCS), którzy nie przebyli zawału serca ani też nie chorowali na nadciśnienie tętnicze. Średnia wieku badanych wynosiła 62 lata (58–78 lat). Grupę kontrolną stanowiło 8 badanych, u których na podstawie wywiadu, elektrokardiograficznej próby wysiłkowej i wieńcowego testu stymulacyjnego wykluczono chorobę wieńcową. Średnia ich wieku wynosiła 58 lat (56–74 lat).

Do badania zakwalifikowano osoby z prawidłowym spoczynkowym zapisem EKG, u których sprawność przewodzenia przedsionkowo-komorowego wynosiła 130/min i więcej. Leki działające na układ krążenia, z wyjątkiem pochodnych nitrogliceryny, odstawiono na 48 godzin przed badaniem. W okresie nieprzyjmowania leków ograniczono aktywność fizyczną badanych (tryb życia „fotel-lózek”). Badania przeprowadzano po uzyskaniu zgody Regionalnej Komisji Etycznej Śl. AM oraz indywidualnej pisemnej zgody badanych.

Układ krążenia poddawano 30-sekundowym interwałom przezprzelykowej stymulacji przedsionków, przez który rozumiano trwającą 30 s stymulację przedsionków za pomocą częstości 130/min. W badaniu uczestniczyły tylko osoby, u których stymulacja serca z częstością 130/min doprowadzała do pojawienia się poziomego lub skośnego w dół obniżenia odcinka ST ≥ 2 mm w 2 lub większej liczbie sąsiadujących odprowadzeń. Bezwzględny warunkiem włączenia do badania, mającym na celu wyeli-

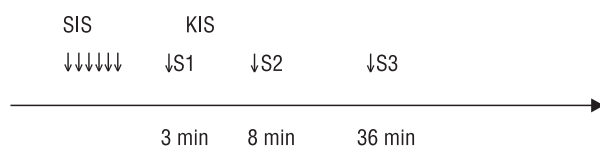
minowanie wpływu krążenia obocznego, było utrzymywanie się wyzwolonego za pomocą stymulacji obniżenia odcinka ST do końca 30-sekundowego interwału stymulacyjnego [2].

Wielkość obniżenia ST oceniano w 80. ms po punkcie J w stosunku do odcinka PQ. Zmiany w zapisie EKG występujące w czasie stymulacji przyjmowano jako przejaw niedokrwienia spowodowanego szybką akcją serca. Oprócz wstępnego, 30-sekundowego interwału stymulacyjnego, testującego obecność lub nieobecność niedokrwienia, protokół obejmował kolejne 30-sekundowe interwały stymulacyjne przerywane 60-sekundowym okresem rytmu zatokowego. Przerwy w stymulacji umożliwiały ustąpienie elektrokardiograficznych cech niedokrwienia. Kolejne interwały stymulacyjne powtarzano do momentu uzyskania 50-procentowego zmniejszenia maksymalnego obniżenia odcinka ST. Tak wyraźne zmniejszenie maksymalnego obniżenia odcinka ST arbitralnie przyjęto jako przejaw uruchomienia zjawiska AOSPN. Od momentu uruchomienia AOSPN następne interwały stymulacyjne powtarzano w 3., 8., i 36. min od uruchomienia AOSPN (ryc. 1).

Protokół stymulacyjny w grupie kontrolnej był taki sam jak w grupie osób z chorobą wieńcową, z wyjątkiem liczby interwałów stymulacyjnych w serii interwałów, którą u wszystkich badanych z tej grupy powtarzano 8-krotnie.

Przedsionki stymulowano za pomocą stymulatora NAP-601 (ITAM), stosując impuls stymulujący o szerokości 30 ms. Używano elektrod kierunkowych EPD-1T (ITAM Zabrze).

Średni próg pobudzenia przedsionków wyniósł średnio 7 mA (4–12 mA), co zapewniło niezauważalną stymulację u 14 spośród 18 badanych. Pozo-



Rycina 1. Schemat protokołu stymulacji uwzględniający serię interwałów stymulujących uruchamiających adaptacyjną ochronę oraz kontrolne interwały stymulacyjne badające dynamikę adaptacyjnej ochrony przed niedokrwieniem (S1, S2, S3), wykonane w 3., 8. i 36. min od uruchomienia adaptacyjnej ochrony przed niedokrwieniem

Figure 1. Pacing protocol with series of pacing intervals activating preconditioning and control pacing intervals allowing investigation of the preconditioning dynamics (S1, S2, S3) in 3, 8 and 36 min after activation of preconditioning

stali pacjenci odczuwali stymulację jako pieczenie w gardle, co było objawem zupełnie odmiennym od bólu wyzwalanego przez wysiłek lub emocje.

W celu uchwycenia zmian położenia odcinka ST przed, w czasie i po interwale stymulacyjnym monitorowano ciągle 12-odprowadzeniowy zapis EKG za pomocą rejestratora DEK-631 (ITAM), który programowo jest przygotowany do eliminacji artefaktów pochodzących od impulsów stymulujących.

Na podstawie zapisu EKG obliczano liczbę odprowadzeń spełniających przyjęte elektrokardiograficzne kryteria niedokrwienia serca. W czasie każdego interwału stymulacyjnego oznaczano czas upływający do pojawienia się istotnego obniżenia odcinka ST oraz głębokość jego największego obniżenia. Po zakończeniu każdego kolejnego interwału stymulacyjnego obliczano również czas potrzebny do ustąpienia elektrokardiograficznych cech niedokrwienia.

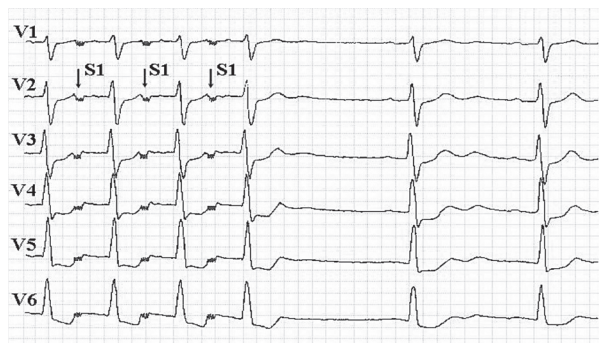
U wszystkich badanych określono łączny czas trwania stymulacji wszystkich interwałów, a także łączny czas elektrokardiograficznie istotnego niedokrwienia serca, potrzebnego do wyzwolenia adaptacyjnej ochrony przed niedokrwieniem. Wartość tę stanowiła suma czasu od momentu pojawienia się do ustąpienia istotnego elektrokardiograficznie niedokrwienia w kolejnych interwałach stymulacyjnych.

Podczas badania rejestrowano również moment pojawienia się bólu w klatce piersiowej oraz czas potrzebny do jego ustąpienia po wyłączeniu stymulacji. Zapisy EKG w czasie całego protokołu obserwowano pod kątem powstawania pod wpływem stymulacji ektopii komorowej lub nadkomorowej.

U wszystkich badanych rejestrowano wartości ciśnienia tętniczego krwi przed i w czasie każdego interwału stymulacyjnego.

Dla wszystkich mierzonych wartości obliczono wartości średnie i odchylenia standardowe. Przeprowadzono analizę statystyczną badań w stosunku do wartości wyjściowych uzyskanych w pierwszym interwale stymulacyjnym. Analiza ta objęła wyniki uzyskane po serii interwałów uruchamiających AOSPN oraz wyniki uzyskane w interwałach stymulacyjnych wykonanych w 3., 8., i 36. min po zakończeniu serii interwałów. Do analizy statystycznej użyto testu *t*-Studenta dla prób powiązanych. Przeprowadzono również analizę regresji krzywoliniowej danych uzyskanych z zapisu EKG, a także ich zmian w stosunku do wartości w pierwszym interwale stymulacyjnym, w zależności od liczby interwałów powodującej 50-procentową redukcję obniżenia odcinka ST.

Spośród 18 badanych 8 osób wyraziło zgodę na wykonanie koronarografii, którą przeprowadzono



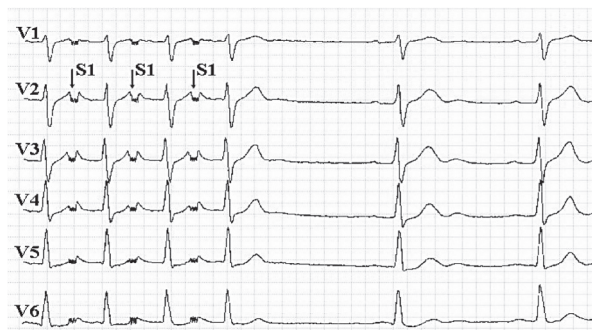
Rycina 2. Zapis odprowadzeń powierzchniowych EKG w czasie wyłączenia pierwszego interwału stymulacji przedsionków za pomocą częstości 130/min. Obniżenia odcinka ST spełniające kryteria niedokrwienia widoczne są w czasie stymulacji i po jej wyłączeniu. Szybkość zapisu — 50 mm/s; S1–S1 — impulsy stymulujące z widocznym wskaźnikiem czasu tłumienia zakłóceń

Figure 2. Surface ECG recording at the point of the first pacing interval at 130 bpm discontinuation. ST-segment depression diagnostic of ischemia are apparent before and after the end of interval. Paper velocity — 50 mm/s; S1–S1 — pacing stimuli with marker of the time of the noise suppression

w innym ośrodku. U 2 badanych stwierdzano jednonaczyniową, u 4 — dwunaczyniową, a u 2 — trójnaczyniową chorobę wieńcową.

Wyniki

U 15 spośród 18 badanych przed i w czasie pierwszego interwału stymulacyjnego wartości ciśnienia tętniczego nie uległy istotnej zmianie, nie przekraczały one wartości 160/95 mm Hg. U 3 badanych wartości ciśnienia tętniczego przed i w czasie stymulacji wyniosły: 200/95–197/100 mm Hg, 190/100–195/105 mm Hg i 185/95–185/100 mm Hg.



Rycina 3. Zapis odprowadzeń powierzchniowych EKG po uruchomieniu adaptacyjnej ochrony serca przed niedokrwieniem u tego samego pacjenta co na rycinie 2. Widoczne tylko niewielkie obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach V5, V6. Organizacja zapisu jak na rycinie 2

Figure 3. Surface ECG recording after activation of pre-conditioning in the same patient as in figure 2. Only a minor ST depression in V5, V6 precordial leads can be seen

Elektrokardiograficzne cechy niedokrwienia w czasie pierwszego interwału stymulacyjnego pojawiały się bardzo szybko, bo już średnio po 15 s trwania stymulacji, zaś największe obniżenie odcinka ST wynosiło średnio 3,6 mm (2–5 mm) (ryc. 1, 2). Obniżenia odcinka ST ustępowały średnio w 10,7 s po wyłączeniu stymulacji (ryc. 3). U 2 spośród 18 chorych w okresie największego obniżenia odcinka ST pojawił się ból w klatce piersiowej, który ustąpił w 6. i 8. s po wyłączeniu stymulacji, przed normalizacją położenia odcinka ST.

U 15 spośród 18 pacjentów najczęściej od 8. (6–10) interwału 30-sekundowej stymulacji, czyli średnio po 12 min trwania protokołu, obserwowano 50-procentową redukcję maksymalnego obniżenia odcinka ST i zdecydowane wydłużenie czasu stymulacji potrzebnego do uzyskania obniżenia odcinka ST o 2 mm lub więcej (tab. 1, ryc. 2, 3).

Tabela 1. Zmiana czasu pojawiania się obniżenia odcinka ST ≥ 2 mm w kolejnych kontrolnych interwałach stymulujących względem wartości pierwszego interwału stymulacyjnego u 18 badanych

Table 1. Change in the time to ST depression in the consecutive control pacing intervals compared with the first interval in 18 patients

Parametr statystyczny	Czas do pojawienia się ST ≥ 2 mm podczas pierwszego interwału stymulacyjnego [s]	Wydłużenie czasu do obniżenia ST o ≥ 2 mm [s]			
		Po serii interwałów	Po 3 min	Po 8 min	Po 36 min
Wartość średnia	14,8 (8–21)	10,7	10,7	9,6	9,6
Odchylenie standardowe	4,3	4,8	3,9	2,4	4,9
Test <i>t</i> -Studenta dla prób powiązanych (tkr5% = 2,11)		9,19 (<i>p</i> < 0,001)	11,31 (<i>p</i> < 0,001)	16,49 (<i>p</i> < 0,001)	8,08 (<i>p</i> < 0,001)

Po serii stymulacyjnych interwałów istotnie zmniejszyła się nie tylko głębokość maksymalnego obniżenia odcinka ST, ale także liczba odprowadzeń EKG spełniających przyjęte kryteria niedokrwienia (ryc. 2, tab. 2, 3). Po wyłączeniu stymulacji elektrokardiograficzne cechy niedokrwienia ustępowały szybciej (ryc. 2, tab. 4).

Zsumowany średni czas niedokrwienia wywołanego stymulacją, obliczony do momentu uruchomienia AOSPN, wyniósł 4,2 min (3,5–5 min).

U 2 badanych, u których wystąpił ból w klatce piersiowej w czasie początkowych interwałów stymulacyjnych, jego ponowne wyzwolenie stało się niemożliwe po serii interwałów stymulacyjnych uruchamiających AOSPN.

Tabela 2. Zmiany głębokości obniżenia odcinka ST w kolejnych kontrolnych interwałach stymulujących względem wartości pierwszego interwału stymulacyjnego u 18 badanych

Table 2. Changes in ST-segment depression value in the consecutive control pacing intervals compared with the first pacing interval in 18 patients

Parametr statystyczny	Największe obniżenie ST podczas pierwszego interwału stymulacyjnego [mm]	Zmniejszenie maksymalnego obniżenia ST [mm]			
		Po serii interwałów	Po 3 min	Po 8 min	Po 36 min
Wartość średnia	3,6 (2–5)	–1,8	–1,8	–2,0	–1,8
Odchylenie standardowe	0,9	0,8	0,9	1,3	1,3
Test t-Studenta dla prób powiązanych (tkr5% = 2,11)		9,28 (p < 0,001)	8,25 (p < 0,001)	6,34 (p < 0,001)	5,71 (p < 0,001)

Tabela 3. Zmiany liczby odprowadzeń z obniżeniem odcinka ST ≥ 2 mm w kolejnych kontrolnych interwałach stymulacyjnych względem pierwszego interwału stymulacyjnego u 18 pacjentów

Table 3. Change in the number of leads with ST-segment depression ≥ 2 mm in the consecutive control pacing intervals compared with the first interval in 18 patients

Parametr statystyczny	Liczba odprowadzeń z obniżeniem odcinka ST ≥ 2 mm w pierwszym interwale stymulacyjnym	Zmniejszenie liczby odprowadzeń z obniżeniem odcinka ST ≥ 2 mm			
		Po serii interwałów	Po 3 min	Po 8 min	Po 36 min
Wartość średnia	5,3 (3–8)	–3,9	–3,9	–4,3	–4,1
Odchylenie standardowe	1,6	1,8	1,9	2,3	2,1
Test t-Studenta dla prób powiązanych (tkr5% = 2,11)		8,93 (p < 0,001)	8,46 (p < 0,001)	7,71 (p < 0,001)	8,05 (p < 0,001)

Tabela 4. Zmiany czasu potrzebnego do ustąpienia obniżenia odcinka ST w kolejnych kontrolnych interwałach stymulacyjnych względem wartości pierwszego interwału stymulacyjnego u 18 pacjentów

Table 4. Change in the time to ST depression regression in the consecutive control pacing intervals compared with the first interval in 18 patients

Parametr statystyczny	Czas ustąpienia obniżenia ST w pierwszym interwale stymulacyjnym [s]	Skrócenie czasu ustępowania obniżenia ST po interwale stymulacyjnym [s]			
		Po serii interwałów	Po 3 min	Po 8 min	Po 36 min
Wartość średnia	10,7 (5–20)	–4,8	–5,2	–6,2	–5,6
Odchylenie standardowe	5,7	9,2	9,5	10,6	10,4
Test t-Studenta dla prób powiązanych (tkr5% = 2,11)		2,15 (p < 0,001)	2,26 (p < 0,001)	2,41 (p < 0,001)	2,22 (p < 0,001)

Opisane korzystne zmiany utrzymywały się w kolejnych interwałach stymulacyjnych wykonanych w 3. i 8. min po zakończeniu serii interwałów stymulacyjnych (tab. 1–4). Korzystny kierunek obserwowanych zmian, z nieznaczną tendencją do pogorszenia, wykazano w interwale stymulacyjnym wykonanym 36 min po zakończeniu serii stymulacji uruchamiających AOSPN.

W analizie regresji krzywoliniowej rejestrowanych parametrów oraz ich zmian w stosunku do wartości uzyskanych w czasie pierwszego interwału stymulacyjnego nie wykazano zależności tych zmian od liczby interwałów potrzebnych do uruchomienia AOSPN. Współczynnik korelacji krzywoliniowej był niski ($R^2 < 0,28$).

U 3 spośród 18 badanych po serii 10 interwałów stymulacji wystąpiło nieznaczące zmniejszenie maksymalnego obniżenia odcinka ST, które nie spełniało przyjętego kryterium uruchomienia AOSPN. Również w kolejnych interwałach stymulacyjnych nie obserwowano dalszego zmniejszenia obniżenia odcinka ST, a także pozostałych wyznaczników mniejszego niedokrwienia. Osoby te należały do grupy charakteryzującej się wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego.

U wszystkich pacjentów z grupy kontrolnej w czasie całego protokołu stymulacyjnego nie obserwowano zmian położenia odcinka ST, zaś 2 spośród 8 badanych odczuwało pieczenie w gardle, które ustępowało bezpośrednio po zakończeniu każdego interwału stymulacyjnego.

Dyskusja

Zastosowany w pracy interwał stymulacji przedsionków (wieńcowy test stymulacyjny) uważa się za wygodny i wiarygodny sposób oceny rezerwy wieńcowej [19–23, 27–30]. Szczególne podkreśla się jego wysoką specyficzność, przy czułości sięgającej 56–90%.

Przyjęcie w niniejszej pracy zaostrzonego kryterium elektrokardiograficznych cech niedokrwienia (obniżenie odcinka ST ≥ 2 mm) dodatkowo zwiększyło prawdopodobieństwo objęcia badaniem pacjentów z istotnym ograniczeniem rezerwy wieńcowej.

Możliwość powtarzania obciążenia zadecydowała w głównej mierze o wybraniu testu stymulacyjnego do badania AOSPN. Stymulację przezprzełykową przedsionków wybrano również ze względu na jej nieinwazyjność oraz na coraz lepszą tolerancję przez badanych, która zdecydowanie poprawiła się po wprowadzeniu elektrod o biegunach kierunkowych [31], a także impulsu stymulującego o szerokości 30 ms (niepublikowane badania wła-

sne). Potwierdzono to również w niniejszym badaniu, w których tylko 4 spośród 18 badanych odczuwało stymulację. Uzyskany komfort stymulacji przezprzełykowej przedsionków ułatwił badanym precyzyjne określenie momentu pojawienia się bólu wywołanego niedokrwieniem serca. O wyborze przezprzełykowej stymulacji zadecydowała również możliwość eliminacji zakłóceń wynikających ze stymulacji serca [32–35]. Dzięki temu systemowi w czasie całego wieńcowego testu stymulacyjnego uzyskiwano wysoką jakość 12-odprowadzeniowego zapisu EKG.

Pierwszy interwał stymulacji wywołał u wszystkich badanych obniżenie odcinka ST, spełniające przyjęte elektrokardiograficzne kryteria niedokrwienia mięśnia sercowego. Zwraca uwagę niezwykle krótki, bo zazwyczaj kilkunastosekundowy, czas od rozpoczęcia stymulacji do momentu ujawnienia się elektrokardiograficznych cech niedokrwienia mięśnia sercowego. Cechą wyzwolonych zmian było także ich bardzo szybkie — trwające kilka sekund — ustępowanie po wyłączeniu stymulacji.

W czasie pierwszego interwału stymulacji tylko u 2 (11%) spośród 18 badanych wystąpił ból w klatce piersiowej. Korzystnie kontrastuje to z danymi podanymi przez Whilasis i wsp. [9], którzy stosując przyspieszającą stymulację, zaobserwowali obecność bólu u 9 (90%) spośród 11 chorych. Należy jednak zaznaczyć, iż u tych pacjentów, znajdujących się w podobnej klasie choroby wieńcowej, uzyskiwano większe o 20/min przyspieszenie akcji serca. Własny 30-sekundowy interwał stymulacyjny za pomocą częstości 130/min był prosty w wykonaniu i, jak się wydaje, bardziej komfortowy dla badanego niż dotychczas stosowany protokół przyspieszającej stymulacji serca.

U 2 badanych, u których w pierwszym interwale stymulacyjnym wystąpił ból w klatce piersiowej, obserwowano jego ustąpienie wcześniej od normalizacji odcinka ST po wyłączeniu stymulacji. Podobne pierwszeństwo ustąpienia bólu przed ustąpieniem elektrokardiograficznych cech niedokrwienia przedstawił w 1986 r. Remme [21].

Pierwszy interwał stymulacyjny u wszystkich badanych ujawniał rozległe elektrokardiograficzne cechy niedokrwienia. Jednak przedwczesne pobudzenia komorowe zostały zarejestrowane tylko u osób, u których wyzwolono ból w klatce piersiowej.

Na podstawie przedstawionych wyników można stwierdzić, że interwałowy test obciążenia serca stymulacją o częstości 130/min spełnił oczekiwania nie tylko w kwestii zapewnienia komfortu badania, ale także skuteczności wywoływania istotnych elektrokardiograficznych cech niedokrwienia, szybkiego

ich ustępowania oraz braku jego istotnego efektu proarytmicznego.

Zmniejszenie elektrokardiograficznych cech niedokrwienia spełniające przyjęte kryterium uruchomienia AOSPN obserwowano zwykle po 8. interwale stymulacji. Od tego momentu obciążeniowy test stymulacyjny nie wywoływał już bólu w klatce piersiowej. Ustępowała również poprzednio wyzwalana arytmia komorowa. Rejestrowane obniżenie odcinka ST (średnio 1,8 mm) przestawało spełniać u 15 spośród 18 badanych przyjęte w tej pracy kryterium niedokrwienia (≥ 2 mm).

Uruchomienie adaptacyjnej odporności na niedokrwienie wiązało się z prawie 2-krotnym wydłużeniem czasu potrzebnego do pojawienia się maksymalnego obniżenia odcinka ST. Także drugie kryterium niedokrwienia, określane najmniej dwoma odprowadzeniami z obniżeniem ST ≥ 2 mm, przestało być spełniane u 15 spośród 18 badanych. Dodatkowo ponad 4-krotne zmniejszenie liczby odprowadzeń z cechami istotnego niedokrwienia (z 5,2 do 1,2) dobrze odzwierciedla osiągnięte duże zmniejszenie elektrokardiograficznych cech niedokrwienia serca. Także 2-krotne zmniejszenie czasu potrzebnego do normalizacji położenia odcinka ST po wyłączeniu stymulacji (z 10,7 do 5,8 s) wskazuje na powstanie mniejszego niedokrwienia pod wpływem tego samego obciążenia. Uzyskane wyniki zwiększenia odporności serca na niedokrwienie, powstające podczas interwału stymulacyjnego są podobne do tych, w których do uruchomienia AOSPN użyto angioplastyki balonowej [8, 9]. Dotyczy to zarówno stopnia zmniejszenia obniżenia odcinka ST (z 4,1 do 2,1 mm), jak i ustępowania bólu.

Przedstawiony obraz pozytywnych elektrokardiograficznych i klinicznych zmian, które dokonały się średnio po 8. interwale stymulacyjnym, wskazuje na przydatność takiego obciążania serca jako narzędzia do sprawnego i bezpiecznego uruchamiania AOSPN u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Zastosowana seria interwałów stymulacyjnych to średnio 4 min łącznej stymulacji. Jest to czas ponad 2-krotnie krótszy od używanego do uruchomienia AOSPN przez Whilasis i wsp. [9]. Natomiast łączny czas wyzwolonego niedokrwienia we wszystkich interwałach wyniósł u 1 pacjenta średnio tylko 3 min, i to podzielone na krótkie kilkudziesięciosekundowe odstępy czasowe. Jest to prawdopodobnie potwierdzenie obserwacji poczynionych przez innych autorów o korzystnym dla ochrony serca sumowaniu się krótkich, powtarzanych okresów niedokrwienia [1, 36].

Analiza regresji krzywoliniowej nie wykazała związku zakresu uruchomionych zmian ochronnych

z liczbą interwałów stymulacyjnych potrzebnych do jej uruchomienia. Wynika z tego, że na podstawie liczby serii interwałów potrzebnych do uruchomienia AOSPN nie można określić siły wyzwolonej ochrony serca przed niedokrwieniem.

Siła adaptacyjnej ochrony serca przed niedokrwieniem narastała z czasem, na co wskazują wyniki uzyskane w kontrolnych interwałach stymulacyjnych wykonanych w 3. i 8. min po jej uruchomieniu, i była największa w 8. min od jej uruchomienia. W szczególności świadczy o tym najmniejsza wartość maksymalnego obniżenia odcinka ST oraz dalsza redukcja liczby odprowadzeń z cechami niedokrwienia. Silna ochrona przed niedokrwieniem utrzymywała się jeszcze w 36. min od jej wywołania, chociaż dało się już zauważyć nieznaczne jej osłabienie. Z całą pewnością jeszcze w 36. min siła AOSPN była wciąż duża i szkoda, iż w badaniach nie było możliwości analizy jej zachowania w dłuższym przedziale czasu. Warto podkreślić, że powtarzany interwał stymulacyjny stosowany po uruchomieniu AOSPN pozwalał na nieinwazyjne badanie jej dynamiki.

Wiarygodność poczynionych obserwacji wydaje się duża, zwłaszcza po uwzględnieniu wyników uzyskanych w grupie kontrolnej, w której u żadnego z badanych w czasie całego protokołu stymulacyjnego nie obserwowano zmian położenia odcinka ST.

Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa wczesna ochrona serca, niezależnie od zastosowanego do jej uruchomienia bodźca, trwa do 3 godzin [15, 16, 37], więc zostaje wystarczająco dużo czasu, aby po jej wywołaniu bezpiecznie wykonać procedury diagnostyczne lub lecznicze, w których dochodzi do dużego niedokrwienia zwiększającego ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego. Chociaż w niniejszych badaniach nie było możliwości śledzenia całego 3-godzinnego okresu wczesnej adaptacyjnej ochrony, to jednak sądząc po jej sile, utrzymującej się jeszcze w 36. min od wywołania, można przyjąć, że utrzymywała się jeszcze kilkadziesiąt minut.

Wydaje się również, że serię interwałów stymulacyjnych, zdolną do uruchomienia AOSPN, można by zastosować u pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem i chorobą wieńcową bez możliwości rewaskularyzacji. Uruchamianie AOSPN u tych osób, szczególnie w godzinach rannych, z zastosowaniem zaprogramowanych serii stymulacji realizowanych przez wszczepiony stymulator, może poprawić ich komfort życia.

Ograniczeniem przeprowadzonych badań jest jak dotąd brak potwierdzenia w eksperymencie klinicznym, iż tak wytworzona AOSPN pozwala pacjentowi wykonywać wysiłki fizyczne bez bólu i bez cech niedokrwienia w sercu. Zagadnienie to wyma-

ga przeprowadzenia dalszych badań. Ograniczeniem niniejszej pracy jest również brak odniesienia do wyników koronarografii, o której jednak wiadomo, że nie informuje o czynnościowym znaczeniu stwierdzonych zmian miażdżycowych.

Nie u wszystkich badanych doszło do pełnego uruchomienia AOSPN, za które arbitralnie przyjęto 50-procentowe zmniejszenie obniżenia odcinka ST. Kryteriów tych nie spełniały 3 osoby, u których w czasie badania zanotowano wysokie wartości ciśnienia tętniczego. Nieliczna grupa badanych, u których nie udało się w pełni uruchomić AOSPN, nie upoważnia do formułowania wniosków na temat znaczenia tych obserwacji. Potrzebne są dalsze badania pozwalające ustalić przyczyny braku adaptacyjnej ochrony.

Niepełna skuteczność zastosowanej techniki uruchamiania AOSPN u 3 badanych nie musi wcale świadczyć, iż serce tych pacjentów jest pozbawione silnych mechanizmów ochronnych. Prawdopodobnie do ich pełnego uruchomienia potrzebny jest silniejszy bodziec niż powtarzany interwał stymulacji przedsionków.

Podsumowując wyniki, można przyjąć, iż uzyskano silne argumenty wskazujące na możliwość wykorzystania nieinwazyjnego interwału stymula-

cyjnego jako narzędzia do badania obecności i dynamiki AOSPN. Należy podkreślić, że ta metoda doprowadza do jej uruchomienia przez niedokrwienie najczęściej nieodczuwane przez osobę poddaną stymulacji. Opracowane narzędzie badawcze może się okazać przydatne w testowaniu u ludzi leków mających ochronną aktywność w stosunku do serca [38]. Zastosowana technika pozwala również na identyfikację pacjentów ze zmniejszoną AOSPN i ustalenie prognostycznego znaczenia tych obserwacji.

Wnioski

1. Interwałowa, powtarzana stymulacja przedsionków okazała się u większości badanych dostatecznie silnym bodźcem do uruchomienia i badania dynamiki wczesnej adaptacyjnej ochrony serca przed niedokrwieniem.
2. Siła wyzwolonej ochrony przed niedokrwieniem utrzymywała się na prawie niezmiennym poziomie do 36. min, co wskazuje na wykorzystanie interwałowej stymulacji serca do zabezpieczenia pacjenta przed zabiegami leczniczymi prowokującymi ostre niedokrwienie.

Streszczenie

Wstęp: W niniejszym badaniu podjęto próbę sprawdzenia, w jakim stopniu powtarzany interwał przezprzelykowej stymulacji serca za pomocą częstości 130 impulsów/min może być bezpiecznym i skutecznym nieinwazyjnym narzędziem badania adaptacyjnej ochrony serca przed niedokrwieniem.

Materiał i metody: Badaniem objęto 18 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (2–3 klasa wg CCS), u których 30-sekundowa stymulacja przedsionków z częstością 130/min (interwał stymulacyjny) powodowała obniżenie odcinka T o co najmniej 2 mm, w 2 lub więcej odprowadzeniach. Protokół badania obejmował powtarzane interwały z 60-sekundowymi okresami rytmu zatokowego, które umożliwiały ustąpienie elektrokardiograficznych cech niedokrwienia. Interwały stymulacyjne powtarzano aż do uzyskania 50-procentowego zmniejszenia maksymalnego obniżenia odcinka stwierdzanego w pierwszym interwale stymulacyjnym, co przyjęto jako dowód uruchomienia adaptacyjnej protekcji przed niedokrwieniem. Siłę i dynamikę adaptacyjnej ochrony przed niedokrwieniem testowano, powtarzając interwał stymulacyjny w 3., 8. i 36. min od jej uruchomienia. Na podstawie ciągłego zapisu 12-odprowadzeniowego EKG obliczano m.in. czas do wystąpienia istotnego i maksymalnego niedokrwienia, zaś po wyłączeniu stymulacji — czas do ustąpienia zmian niedokrwieniowych w zapisie EKG.

Wyniki: U 15 spośród 18 badanych zwykle od 8 interwału 30-sekundowej stymulacji wystąpiło zmniejszenie elektrokardiograficznych cech niedokrwienia, odpowiadające przyjętym kryteriom uruchomienia adaptacyjnej protekcji przed niedokrwieniem. Testujące interwały stymulacyjne wykazały utrzymywanie się ochrony przez cały okres obserwacji, to jest do 36 min od jej uruchomienia.

Wniosek: *U większości badanych interwałowa stymulacja przedsionków okazała się dostatecznie silnym i bezpiecznym bodźcem do uruchomienia i badania dynamiki wczesnej, adaptacyjnej ochrony serca przed niedokrwieniem.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 571–580)

wieńcowy test stymulacyjny, adaptacyjna ochrona przed niedokrwieniem

Piśmiennictwo

1. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124–1136.
2. Reimer K.A., Murry C.E., Yamasawa I., Hillm L., Jennings R.B. Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am. J. Physiol.* 1986; 251: H1306–H1315.
3. Liu G.S., Thornton J., Van Winkle D.M., Stanley A.W., Olsson R.A., Downey J.M. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84: 350–356.
4. Lawson C.C., Downey J.M. Preconditioning: state of art myocardial protection. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27: 542–550.
5. Ytrehus K., Liu Y., Downey J.M. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: H1145–H1152.
6. Tomai F., Crea F., Gaspardone A. i wsp. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker. *Circulation* 1994; 90: 700–705.
7. Ikonomidis J.S., Shirai T., Weisel R.D. i wsp. Preconditioning cultured human pediatric myocytes requires adenosine and protein kinase C. *Am. J. Physiol.* 1997; 272: H1220–H1230.
8. Leeser M.A., Stoddard M., Ahmed M., Broadment J., Bolli R. Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 95: 2500–2507.
9. Whilasis D.O., Bass T.A., Gerwiz H., Most A.S. Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease: insight into the mechanism of the warm-up phenomenon. *Circulation* 1985; 71: 687–691.
10. Deutsch E., Berger M., Kussmaul W.G., Hirshfeld J.W. Jr., Hermann H.C., Laskey W.K. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990; 82: 2044–2051.
11. Ferdinandy P., Szilvassy Z., Koltai M., Dux L. Ventricular overdrive pacing-induced preconditioning and no-flow ischemia-induced preconditioning in isolated working rat hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25: 92–104.
12. Kloner R.A., Przyklenk K., Whittaker P., Hale A. Preconditioning stimuli and inadvertent preconditioning. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27: 743–747.
13. Krause E.G., Szekeres L. One the mechanism and possible therapeutic application of delayed adaptation of the heart to stress situation. *Mol. Cell. Biochem.* 1995; 21: 115–122.
14. Baxter G.F., Yellon D.M. Ischemic preconditioning of myocardium: a new paradigm for clinical cardioprotection? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38: 381–387.
15. Downey J.M., Cohen M.V. Preconditioning: what it is and how it works. *Dialogues Cardiovasc. Med.* 1997; 2: 179–196.
16. Gross G.J. What is the second window of preconditioning and does it have any potential for clinical exploitation? *Dialogues Cardiovasc. Med.* 1997; 2: 205–209.
17. Kloner R.A. What is the evidence that preconditioning occurs in man? *Dialogues Cardiovasc. Med.* 1997; 2: 199–204.
18. Yellon D.M., Baxter G.F. Can acute preconditioning be mimicked and exploited with pharmacological agents? *Dialogues Cardiovasc. Med.* 1997; 2: 210–213.
19. Mammohansingh J.O., Parkler J.O. Angina pectoris with normal coronary arteriograms: hemodynamic and metabolic response to atrial pacing. *Am. Heart J.* 1975; 90: 555–561.
20. Markham R.V., Winiford M.D., Firth B.G. i wsp. Symptomatic, electrocardiographic, metabolic, and pacing-induced myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 1983; 51: 1589–1594.
21. Remme W.J., Van Den Berg R., Mantel M. i wsp. Temporal relation of changes in regional coronary flow and myocardial lactate and nucleoside metabolism during pacing-induced ischemia. *Am. J. Cardiol.* 1986; 58: 1188–1194.
22. Webb S.C., Poole-Wilson P.A. Potassium exchange in the human heart during atrial pacing and myocardial ischemia. *Br. Heart J.* 1986; 55: 554–559.
23. Matthews R., Haskell R., Blagotic M., Laks M. Early experience with oesophageal pillelectrode atrial pacing

- testing in the diagnosis of coronary artery disease — a trend toward improved specificity compared to treadmill exercise. *J. Electrocardiol.* 1987; 20 (supl.): 157–162.
24. Crake T., Canepa-Anson R., Shapiro L., Poole-Wilson P. Continuous recording of coronary sinus oxygen saturation during atrial pacing in patients with coronary artery disease or with syndrome X. *Br. Heart J.* 1988; 59: 31–38.
25. Szilvassy Z., Ferdinandy P., Szilvassy J. i wsp. The loss of pacing induced preconditioning in atherosclerotic rabbits: role of hypercholesterolaemia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27: 2559–2569.
26. Parratt J., Vegh A., Kaszala K., Papp J.G. Protection by preconditioning and cardiac pacing against ventricular arrhythmias resulting from ischemia and reperfusion. *Ann. NY Acad. Sci.* 1996; 793: 98–107.
27. Janota M., Bytesnik J., Lexa J., Stupka J., Fabian J. Transesophageal atrial pacing in the diagnosis of myocardial ischaemia assessed with the 12-lead electrocardiogram and precordial ST segment mapping. *Cor. Vasa* 1990; 32: 89–98.
28. Don Michael T.A., Rao G., Balasingam S. Accuracy and usefulness of atrial pacing in conjunction with transesophageal echocardiography in the detection of cardiac ischemia (a comparative with scintigraphic tomography and coronary arteriography). *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 563–567.
29. Kyriakides Z.S., Antoniadis A., Iliodromitis E., Michelakakis N., Kremastinos D.T. Short-term effects of right atrial, right ventricular apical, and atrioventricular sequential pacing on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency in patients with coronary artery disease. *Br. Heart J.* 1994; 71: 536–540.
30. Don Michael T.A., Antonescu A., Bhambi B., Balasingam S. Accuracy and usefulness of atrial pacing in conjunction with transthoracic echocardiography in the detection of cardiac ischemia. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 187–190.
31. Prochaczek F., Gałecka J. Stymulacja przezprzełykowa serca: właściwości elektrody przelykowej o biegunach pierścieniowych i punktowo-kierunkowych. Część I. *Kardiol. Pol.* 1988; 32: 683–690.
32. Prochaczek F., Gałecka J., Stopczyk M. A method of esophageal electrogram recording for diagnostic atrial and ventricular pacing. *PACE* 1990; 13: 2022–2025.
33. Prochaczek F., Gibiński P., Gałecka J. Znaczenie układu tłumienia artefaktu impulsu stymulatora w cyfrowym rejestratorze EKG dla jakości zapisu nieinwazyjnego badania elektrofizjologicznego serca. *ESS* 1997; 4: 36–42.
34. Prochaczek F., Gałecka J., Skowronek A. Evaluation of an analog system for spike artefact elimination in ECG records during transcutaneous stimulation of heart ventricles. 9th IMEKO TC-10 International Conference on Technical Diagnostics. Integration in Technical Diagnostics. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej 1999; 206–212.
35. Prochaczek F., Gałecka J., Skowronek A., Machalski M. Przydatność nowego analogowego systemu eliminacji zakłóceń od impulsów z zapisu EKG w czasie nieinwazyjnej stymulacji serca. *Folia Cardiol.* 2000; 6: 409–416.
36. Miura T., Adachi T., Ogawa T., Iwamoto T., Tsuchida A., Jimura O. Myocardial infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning: its natural decay and the effect of repetitive preconditioning. *Cardiovasc. Pathol.* 1992; 1: 147–154.
37. Chłopicki S. Hartowanie przez niedokrwienie. *Kardiol. Pol.* 1998; 48: 337–345.
38. Verdouw P.D., Gho BC., Duncker D.J. Ischemic preconditioning: is it clinically relevant? *Eur. Heart J.* 1995; 16: 1169–1176.