

Maciej Krzysztof Kluk

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

Patofizjologia; czy kwasica wpływa na parametry przewodzenia w obrębie węzła przedsionkowo-komorowego?

Węzeł przedsionkowo-komorowy (AVN, *atrio-ventricular node*) stanowi swoisty elektryczny pomost łączący przedsionki z komorami serca, stanowiąc nie tylko drugorzędny fizjologiczny generator impulsów elektrycznych w sytuacji niewydolności węzła zatokowo-predsionkowego, lecz również regulując intensywność stymulacji komór z wyższych ośrodków bodźcotwórczych. Podstawową cechą elektrofizjologiczną AVN jest stosunkowo wolne przewodzenie, co pozwala na koordynację sprzężenia elektromechanicznego między przedsionkami i komorami serca. Rola AVN może być zarówno ochronna pod postacią hamowania hiperstymulacji komór, fizjologiczna – jako drugorzędowego rozrusznika, jak i patologiczna w sytuacji powstawania pętli częstoskurczów węzłowych. Kwaśne środowisko, powstałe patologicznie na przykład w sytuacji kwasicy ogólnoustrojowej, niedotlenienia czy niedokrwienia mięśnia sercowego, zmniejsza kurczliwość kardiomiocytów, ogranicza pobudliwość włókien Purkiniego i węzła zatokowo-predsionkowego. Istnieją doniesienia wskazujące na to, że głównym elektrofizjologicznym efektem działania kwasicy jest hamowanie aktywności AVN. Kwasica metaboliczna na podłożu zatrucia salicylanami i tyreotoksykozy powoduje zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego pod postacią bloku całkowitego.

Brytyjscy badacze, Nisbet i wsp. [1], przeprowadzili serię doświadczeń na komórkach AVN wyizolowanych z serc królików, w których zaobserwowali chronotropowo-ujemny efekt kwasicy oraz hamowanie prądów jonowych w tych komórkach. Celem prezentowanej pracy była natomiast ocena mechanizmu wpływu kwasicy na przewodzenie w komórkach AVN [1]. W tym celu badacze, po uzyskaniu aprobaty organów bioetycznych, izolowali serca białych królików nowozelandzkich, które następnie poddawali perfuzji za pomocą hiperkapnicznego roztworu Tyrode'a w temperaturze 37°C. Stymulację wewnątrzsercową prowadzono za pomocą platynowych elektrod implantowanych do prawego przedsionka, natomiast do stymulacji

i czuwania w komorach służyły epikardialne elektrody bipolarne umieszczone na powierzchni nasierdzia lewej komory. Sekwencję oraz intensywność przewodzenia bodźców w obrębie łączy przedsionkowo-komorowego, węzła przedsionkowo-komorowego i pęczka Hisa analizowano tradycyjnie metodami elektrofizjologii, używając elektrod mapujących w obrębie AVN (analiza prędkości przewodzenia na drodze AH [*atrio-hisian*] i wewnątrz AVN oraz pomiary refrakcji odpowiednich obszarów AVN), jak również metodą mapingu optycznego przez wysycenie serca wrażliwym na napięcie fluorescencyjnym roztworem RH237 i naświetlanie światłem o odpowiednio stopniowanej częstotliwości i natężeniu.

Wyniki doświadczenia wskazują, że kwasica hiperkapniczna, w porównaniu z kontrolą pod postacią środowiska o fizjologicznym pH, powodowała wydłużenie czasu propagacji bodźca między momentem stymulacji prawego przedsionka a najwcześniejszym momentem aktywacji elektrycznej epikardium lewej komory, przy czym zwiększenie częstości stymulacji skutkowało dłuższym czasem aktywacji lewej komory. Opóźnienie aktywacji nie zależało od czasu przewodzenia w obrębie prawego przedsionka i ściany lewej komory, lecz wyłącznie od zwolnienia szybkości przewodzenia w obrębie AVN. Stopniowe obniżenie pH do wartości 6,3 powodowało maksymalne istotne obniżenie punktu Wenckebacha i wzrost ryzyka wystąpienia bloku przewodzenia, szczególnie przy przyspieszeniu częstości stymulacji przedsionkowej, a także wydłużenie czasu refrakcji komórek przedsionka i AVN oraz czasu przewodzenia AH. Skrócenie interwału stymulacji przedsionkowej powodowało, z kolei, istotne dalsze wydłużenie odstępu AH – czasu przewodzenia między przedsionkiem a pęczkiem Hisa.

Kwasica powoduje izolowane zwolnienie szybkości przewodzenia oraz wydłużenie czasu refrakcji w obrębie węzła przedsionkowo-komorowego bez wpływu na przewodzenie śródpredsionkowe i śródkomorowe. Efekt ten jest wzmacniany przez wzrost częstości impulsacji ze strony przedsionków. W warunkach kwasicy, w tym niedokrwienia mięśnia sercowego, zwiększa się prawdopodobieństwo powstania bloku przewodzenia przedsionkowo-komorowego i istotnej bradyarytmii [1].

Czy zanieczyszczenie powietrza wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca? Metaanaliza 13 randomizowanych badań

Narastające zanieczyszczenie powietrza zależne od rozwoju ludzkiej cywilizacji to jedno z głównych zagrożeń dla środowiska naturalnego i zdrowia żywych organizmów. Głównym źródłem zanieczyszczeń są obecnie ruch uliczny i komunikacja samochodowa. Stwierdzono związek między dysfunkcją mikro- i makrokrążenia krwi a zanieczyszczeniem powietrza (dysfunkcja śródbłonna, trombogenność, dysfunkcja płytek krwi, przyspieszenie aterosklerozy, zmiany ciśnienia krwi i dysfunkcja układu autonomicznego autoregulującego krążenie). Szczególnie zależna od zanieczyszczenia powietrza zmienność rytmu serca (HRV, *heart rate variability*), jako wyraz dysfunkcji autonomicznej, wydaje się wiązać z gorszym rokowaniem u chorych z nowo przebyłym zawałem serca i niewydolnością serca. Zwiększenie aktywności układu współczulnego i/lub neutralizacja wago-tonii mogą wpływać arytmogennie, szczególnie w stosunku do ryzyka wystąpienia migotania i trzepotania przedsionków, rzadziej – arytmii komorowych.

Celem badania zespołu szkockich, szwedzkich i chińskich autorów, Langrish i wsp. [2], była ocena częstości i rodzaju krótkoterminowego występowania arytmii pod wpływem kontrolowanej ekspozycji na różne rodzaje substancji toksycznych pochodzenia przemysłowego w powietrzu atmosferycznym za pomocą analizy zapisów 12-odprowadzeniowego spoczynkowego badania elektrokardiograficznego (EKG) w trakcie lub bezpośrednio po ekspozycji. Badacze przeanalizowali 13 randomizowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w latach 2004–2013 w ośrodkach w Szkocji, Szwecji i Chinach, obejmujących łącznie 282 uczestników, w tym 140 zdrowych ochotników i 142 chorych ze stabilną dławicą piersiową. Z badania wykluczono chorych z wywiadem arytmii oraz czynników do niej predysponujących, takich jak na przykład istotna choroba wieńcowa niepoddana re-waskularyzacji czy istotne wady serca. Uczestników badań poddawano ekspozycji na różne rodzaje zanieczyszczeń powietrza (rozproszone opary ropy naftowej, dym drzewny, ozon, skoncentrowane zanieczyszczenia atmosferyczne na specjalnym nośniku, węgiel przemysłowy, naturalne zanieczyszczenie atmosferyczne w centrum miasta) w odpowiednio kontrolowanych warunkach obniżających ryzyko poważnych powikłań zdrowotnych, przy czym jako placebo użyto odpowiednio filtrowanego powietrza atmosferycznego. W większości badań ich uczestników poddawano ekspozycji w trakcie umiarkowanego wysiłku fizycznego przy zmiennym czasie ekspozycji zależnie od badania. Większość badanych osób (> 70%) stanowili mężczyźni – w przypadku zdrowych ochotników byli oni młodsi od osób z chorobą wieńcową. W dwóch badaniach przeprowadzonych w metropolii Beijing

w Chinach uczestników badania ekspozowano przez 2 godziny na naturalne zanieczyszczenia atmosferyczne w centrum miasta w godzinach szczytu, wraz z grupą kontrolną w postaci osób noszących filtrujące maski.

Łącznie przeanalizowano 12 500 godzin zapisów badania EKG, nie stwierdzając istotnych różnic między osobami ekspozowanymi na zanieczyszczenia atmosferyczne w jakiegokolwiek formie a osobami chronionymi w trakcie ekspozycji niezależnie od wywiadu chorobowego. Co więcej, zaobserwowano tylko jeden 15-sekundowy epizod migotania przedsionków w trakcie 12 500 godzin monitorowania u 73-letniego mężczyzny z wywiadem choroby wieńcowej i leczonego nadciśnienia tętniczego (NT), który pojawił się w czasie ekspozycji na naturalne zanieczyszczenia miejskie w Beijing (bez maski ochronnej).

U chorych cechujących się wyjściowo niskim ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca kontrolowana ekspozycja na zanieczyszczenia atmosferyczne nie powoduje wzrostu częstości występowania arytmii w krótkoterminowej obserwacji [2].

Jaki jest wpływ nadciśnienia tętniczego przed ciążą na częstość i rodzaj powikłań ciąży? Metaanaliza 55 badań

Mimo że znana jest ogólna zależność między NT przed ciążą a podwyższonym ryzykiem powikłań w okresie ciąży, to dotąd nie przeanalizowano dokładnie w dużej grupie kobiet w ciąży częstości i rodzaju powikłań, z którymi może się wiązać przewlekłe NT. Dotychczas dostępne dane sprzed 20 lat wskazywały, że NT dotyczy 1–5% kobiet w ciąży, obecnie zaś uważa się, że problem NT przed ciążą jest coraz bardziej istotny i często niedostrzegany. Celem prezentowanej metaanalizy była ocena rodzaju i częstości powikłań w okresie ciąży związanych z NT występującym przed ciążą, szczególnie w odniesieniu do danych pochodzących z amerykańskiego rejestru kobiet w ciąży (populacja ogólna) [3].

Analizując dostępne piśmiennictwo, wybierano prospektywne i retrospektywne badania kohortowe, w tym badania randomizowane bez wpływu rodzaju leczenia na oceniane powikłania, natomiast odrzucano badania oparte na przypadkach klinicznych, prace poglądowe oraz badania na zwierzętach i zarodkach. Badania, w których liczba kobiet z NT przed ciążą była mniejsza niż 20, uznawano za mało reprezentatywne i nie włączano ich do analizy. Szczególną uwagę zwracano na badania, w których nie wykluczano kobiet z stanem przedrzucawkowym nakładającym się na NT sprzed okresu ciąży. Ostatecznie wyselekcjonowano 55 badań przeprowadzonych w 25 krajach, w których analizowano 795 221 kobiet w ciąży i 812 772 noworodków.

Łączny odsetek występowania stanu przedrzucawkowego nałożonego na NT obecne przed ciążą wynosił 25,9%, przypadków koniecznego rozwiązania metodą cięcia

cesarskiego – 41,4%, przypadków rozwiązania przed 37. tygodniem ciąży – 28,1%, przypadków urodzeniowej masy ciała poniżej 2500 g – 16,9%, przypadków koniecznej hospitalizacji noworodka na oddziale intensywnej terapii – 20,5%, przypadków okołoporodowego zgonu noworodka – 4,0%. Odpowiednie dane oszacowane z przeznaczeniem do badań kobiet w ciąży przeprowadzonych tylko w Stanach Zjednoczonych były porównywalne do powyższych, natomiast odpowiedni stosunek tych danych do danych z ogólnego rejestru kobiet w ciąży ze Stanów Zjednoczonych wynosił odpowiednio (grupa NT sprzed ciąży/ogólny rejestr ciężarnych): 7,7-krotnie więcej nałożonego stanu przedrzucawkowego (w porównaniu ze stanem przedrzucawkowym u kobiet w ciąży bez wywiadu NT przed ciążą), 1,3 razy więcej cięć cesarskich, 2,7 razy więcej przedwczesnych porodów i przypadków niskiej urodzeniowej masy ciała, 3,2 razy więcej przypadków koniecznej intensywnej terapii i 4,2 razy więcej zgonów okołoporodowych. Wyniki te nie

zależały od innych czynników pogarszających rokowanie i wikłających ciążę, takich jak ciąża mnoga, wady wrodzone, zaawansowany wiek matki, ubóstwo. W badaniach randomizowanych wykazywano mniejszą relatywną częstość występowania stanu przedrzucawkowego nałożonego oraz częściowo przypadków koniecznej intensywnej terapii noworodka, co może wynikać z bardziej selektywnego doboru badanej grupy.

Nadciśnienie tętnicze przed ciążą jest związane z istotnie zwiększonym ryzykiem powikłań ciąży. Dotyczy to przede wszystkim stanu przedrzucawkowego, jak również przedwczesnego porodu, niskiej urodzeniowej masy ciała, intensywnej terapii noworodka i zgonów okołoporodowych noworodków [3].

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Nisbet A.M., Burton F.L., Walker N.L. i wsp. Acidosis slows electrical conduction through the atrio-ventricular node. *Front. Physiol.* 2014; 5: 1–8.
2. Langrish J.P., Watts S.J., Hunter A.J. i wsp. Controlled exposures to air pollutants and risk of cardiac arrhythmia. *Environ. Health Perspect.* 2014; 122: 747–753.
3. Bramham K., Parnell B., Nelson-Piercy C. i wsp. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2301.