

Redukcja pojedynczej i złożonej arytmii komorowej w ostrej fazie zawału serca w przebiegu stosowania bezpośredniej hipotermii serca – badanie na modelu zwierzęcym

Reduction of single and complex ventricular arrhythmia in acute phase of myocardial infarction: animal study

Tomasz Kameczura¹, Marek Rajzer²,
Piotr Buszman³, Jerzy Wiliński⁴,
Rafał Januszek⁵

¹Institut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Rzeszowski

²I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego w Krakowie

³Centrum Badawczo-Rozwojowe American Heart of Poland w Bielsku-Białej

⁴I Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Kardiologii, Szpital Bocheński im. bł. Marty Wieckiej w Bochni

⁵Institut Rehabilitacji Klinicznej, Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie

STRESZCZENIE

Okolozawałowe arytmie komorowe mogą być przyczyną pogorszenia stanu klinicznego pacjentów, czasami wymagają przedłużonej hospitalizacji na oddziale intensywnego nadzoru kardiologicznego, a także leczenia zabiegowego. Mechanizmem prowadzącym do ich wystąpienia jest głównie zjawisko re-entry, rzadziej dyspersja repolaryzacji. Farmakologiczne i niefarmakologiczne postępowanie w przypadku takich arytmii obejmuje stosowanie beta-adrenolityków, amiodaronu, lignokainy, kardiowertera-defibrylatora, ablacji oraz modulacji neuroosiowej w przypadku burzy elektrycznej. W prezentowanej pracy przedstawiono wpływ bezpośredniej hipotermii serca (DHH) na aritmie komorowe towarzyszące ostrej fazie zawału serca u świni.

Słowa kluczowe: zawał serca, częstoskurcz komorowy, przedwczesne pobudzenia komorowe, bezpośrednia hipotermia serca

Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (3), 154–157

ABSTRACT

Peri-infarction ventricular arrhythmias may cause clinical deterioration of patients, sometime require prolonged hospitalization in the intensive care unit as well as invasive treatment. The main mechanism leading to their occurrence is the re-entry phenomenon, less frequently it is the dispersion of repolarization. Pharmacological or non-pharmacological management of such arrhythmias includes the use of beta-blockers, amiodarone, lignocaine, cardioverter-defibrillator, ablation or neuroaxial modulation for electrical storm. This study presents the influence of direct heart hypothermia on the ventricular arrhythmias accompanying the acute phase of myocardial infarction in pigs.

Key words: myocardial infarction, ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia, premature ventricular complexes, direct heart hypothermia

Kardiol. Inwazyjna 2020, 15 (3), 154–157

Wstęp

Uszkodzenie miokardium wywołane krytycznym niedokrwieniem niesie za sobą różne konsekwencje kliniczne i ma wpływ na długość i jakość życia. Już w ostrej fazie zawału obserwuje się fatalne komplikacje mogące prowadzić do nagłego zgonu sercowego. Niestabilne arytmie komorowe często są przyczyną pogorszenia stanu klinicznego chorych, wymagają włączenia dodatkowych leków, przedłużonej hospitalizacji na oddziale intensywnego nadzoru kardiologicznego, a czasami także leczenia zabiegowego. Istotne ograniczenie występowania powikłań zawału serca, jakim jest na przykład mniej lub bardziej złożona arytmia komorowa, ma istotny wpływ na przeżywalność zawału serca oraz ograniczenie uszkodzenia miokardium.

Elektrofizjologiczne zmiany w ostrej fazie niedokrwienia

Ostre niedokrewnie mięśniówki serca, poza konsekwencjami mechanicznymi, niesie za sobą także implikacje elektrofizjologiczne. Już kilka minut od okluzji tętnicy wieńcowej, w niedokrwionym obszarze kardiomiocytów obserwuje się wzrost potencjału spoczynkowego z -80 mV do -60 mV. Wynika to z zaburzenia gradientu jonów K^+ w poprzek błony komórkowej kardiomiocytów i wzrostu stężenia zewnątrzkomórkowego K^+ . Doświadczalnie obserwuje się całkowity zanik pobudliwości komórek niedokrwionych przy poziomach potencjału spoczynkowego powyżej -60 mV. Kolejno obserwuje się wzrost stężenia jonów wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} i proces destrukcji błon komórkowych, co przyczynia się do lokalnego zakwaszenia [1]. Początkowo opór wewnątrzkomórkowy pozostaje niezmienny, ale przez kolejne 20 minut następuje nieodwracalne uszkodzenie komórek, a opór sprężenia gwałtownie wzrasta z powodu utraty funkcjonalnych połączeń szczelinowych. Ostatecznie powstałe różnice zewnątrzkomórkowej dystrybucji jonów K^+ , jonów Ca^{2+} i pH prowadzą do postępującego rozpraszania refrakcji między komórkami centralnej strefy niedokrwienia i strefy granicznej, a powstałe w ten sposób różnice gradientów są fundamentem arytmogenezy [2].

Mechanizmy arytmii komorowych w ostrej fazie niedokrwienia

Mechanizm re-entry

Częstoskurcz komorowy pojawiający się w pierwszych 10 minutach od zamknięcia tętnicy wieńcowej jest wynikiem zjawiska re-entry w zakresie niedotlenionego miokardium. Zmniejszona prędkość przewodzenia i opóźniony powrót pobudliwości skutkują wydłużeniem średnicy obwodów re-entry do 1–2 cm [3]. Ponadto, najczęstszą przeszkodą dla obwodu re-entry jest obszar całkowitego bloku przewodzenia, jednak często dochodzi do powrotu pobudliwości w obszarze objętym blokiem. Biorąc pod uwagę powyższe zjawisko, wielkość i lokalizacja obwodu re-entry może się zmieniać po każdym kolejnym uderzeniu serca, przez co częstoskurcz komorowy jest często nieregularny. Nasilające się wraz z czasem niedokrwienia lokalne bloki przewodzenia niedotlenionej tkanki serca, po pewnym czasie powodują fragmentację obwodu re-entry. Skutkuje to pojawieniem się wielu niezależnych i różnych pod względem amplitudy i częstości fal elektrycznych. Opisany proces w teorii tłumaczy konwersję częstoskurczu komorowego (VT, *ventricular tachycardia*) do migotania komór (VF, *ventricular fibrillation*). Niejednorodność refrakcji (właściwość komórek polegająca na okresowej niewrażliwości na sty-

mulujące je bodźce po przejściu potencjału czynnościowego) w strefie niedotlenienia, wydaje się być najważniejszym wyznacznikiem pojawienia się zjawiska re-entry. W obserwacji klinicznej pacjenta w ostrej fazie zawału, już pojawienie się pojedynczych przedwczesnych pobudzeń komorowych (PVC, *premature ventricular complexes*), może skutkować wystąpieniem częstoskurczu komorowego lub bezpośrednio prowadzić do migotania komór. PVC w odpowiednich warunkach mogą stać się bodźcem inicjującym zjawisko re-entry. Wyniki badań wskazują, że PVC indukowane niedokrwieniem wywodzą się z okolic endokardium najbliższego strefie niedokrwienia lub najbliższych włókien Purkiniego. Obecnie to rewaskularyzacja jest najskuteczniejszym sposobem prewencji arytmii komorowych i ich leczenia. Pojawienie się częstoskurczu komorowego w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego wiąże się z wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i wyższą śmiertelnością 6-miesięczną [4]. Korzyści, jakie niesie za sobą pierwotna angioplastyka w ostrym zespole wieńcowym w prewencji arytmii komorowych, wynikają także z odwrócenia lub zahamowania pozawałowego remodelingu lewej komory [5, 6]. Obecne zalecenia rekomendują natychmiastową i kompletną rewaskularyzację w przebiegu choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z nawracającymi VT lub VF [7].

Mechanizm dyspersji repolaryzacji

Przestrzenna dyspersja okresu repolaryzacji (VRD, *ventricular repolarization dispersion*) pod postacią przezściennej, przezprzegrodowej oraz koniuszkowo-podstawnej powoduje powstanie gradientu napięcia, który jest odpowiedzialny za załamek T oraz falę J w zapisie elektrokardiograficznym. Amplifikacja przestrzennej VRD leży u patofizjologicznych podstaw rozwoju zagrażających życiu arytmii komorowych [8]. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że uszkodzenie mięśniówki serca spowodowane niedotlenieniem prowadzi do zjawiska dyspersji repolaryzacji komorowej [9]. Ziqing i wsp. [10] w swojej pracy wysunęli tezę, że ostre niedokrwienie może nasilać VRD i to właśnie ono najprawdopodobniej odpowiada za letalne przypadki VT i VF we wczesnym etapie zawału STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*). W literaturze pojawiają się doniesienia o wykorzystaniu zjawiska VRD do nieinwazyjnej diagnostyki pacjentów wysokiego ryzyka VT, u których wcześniej rozpoznano chorobę niedokrwinną serca [11].

Rokowanie i leczenie

Arytmia komorowa pod postacią częstoskurczu komorowego (VT) i/lub migotania komór (VF) wiktła około 20% ostrych zespołów wieńcowych i istotnie pogarsza rokowanie wewnątrzszpitalne i śmiertle-

ność jednoroczną [12, 13]. Pomimo istotnego rozwoju pierwotnej angioplastyki wieńcowej w ostrym zawale serca epizod VT/VF podnosi 90-dniową śmiertelność ponad trzykrotnie [14]. Farmakologiczne i niefarmakologiczne postępowanie w przypadku arytmii komorowych pojawiających się w okresie około- i pozawałowym jest dobrze zdefiniowane w zaleceniach i obejmuje stosowanie beta-adrenolityków, amiodaronu, lignokainy, kardiowerterów-defibrylatorów, ablacji oraz modulacji neuroosiowej w przypadku burzy elektrycznej [15].

Wpływ hipotermii terapeutycznej na metabolizm tkanek i wskazania kliniczne

Pomimo licznych badań, pojęcie „schłodzenia metabolicznego” pozostaje dla naukowców zagadką. Udowodniono, że umiarkowane obniżenie temperatury wybranych żyjących tkanek *in vivo* powoduje mniejsze uszkodzenie, gdy poddaje się je odwracalnej hipoksji. Obecnie wiadomo, że redukcja uszkodzenia tkanki mózgowej w przebiegu terapii łagodnej hipotermii terapeutycznej (MTH, *mild therapeutic hypothermia*) wynika ze „schłodzenia” metabolizmu komórek nerwowych, prowadząc do jego zwolnienia, zmniejszenia zużycia tlenu i glukozy, a co za tym idzie zmniejszenia stężenia mleczanów i lokalnego zakwaszenia. W komórkach obserwuje się redukcję stężenia cytokin i leukotrienów, wolnych rodników oraz tromboksanu A2 [16, 17].

Łagodna hipotermia terapeutyczna od 2012 posiada najwyższą klasę wskazań (IB) w zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [18], a od 2015 roku jest zalecana przez wytyczne dotyczące resuscytacji *American Heart Association* [19]. Wśród wskazań do stosowania MTH wymienia się zatrzymanie krążenia w mechanizmie migotania komór, częstoskurczu komorowego bez tętna, asystolii, rozkojarzenia mechaniczno-elektrycznego, jak również u pacjentów po skutecznej resuscytacji (z powrotem skutecznej hemodynamicznie akcji serca) bez powrotu świadomości [18]. Nie ma wątpliwości, że stosowanie tej metody u pacjentów po pozaszpitalnym VF/VT przynosi realne korzyści, jak redukcja śmiertelności czy mniejszy uszczerbek neurologiczny [20, 21].

Doświadczalne zastosowanie DHH w ostrej fazie zawału w modelu zwierzęcym i jej wpływ na arytmie komorową

Głównym założeniem, przy budowie urządzenia do bezpośredniej hipotermii serca (DHH, *direct heart hypothermia*) była okołozawałowa redukcja aktywności metabolicznej niedokrwionej tkanki miokardium. Wynik badania przeprowadzonego na modelu zwierzęcym wykazał, że umiarkowanie „schłodzony”

metabolizm kardiomiocytów istotnie zmniejsza zakres uszkodzenia lewej komory w przebiegu ostrego niedokrwienia (redukcja strefy zawałowej [IA, *infarct area*] oraz redukcję strefy zagrożonej zawałem [AAR, *area at risk*]). Jak się okazuje, zastosowanie DHH w badaniu na świniach domowych w modelu ostrego zawału serca nie tylko istotnie wpłynęło na ograniczenie uszkodzenia lewej komory, ale również ograniczyło liczbę powikłań arytmicznych w okresie pozawałowym. Analiza objęła dwa okresy: czas od reperfuzji do zakończenia procedury DHH (T1) oraz okres 24 godzin od zakończenia procedury DHH (T2). W czasie T1 w grupie, w której zastosowano DHH, zanotowano istotną redukcję pojedynczej i złożonej arytmii komorowej. Liczba pojedynczych pobudzeń komorowych była tu mniejsza o 9%, ilość złożonej arytmii komorowej pod postacią nieutralowanego VT była mniejsza o 20%, w tym całkowity czas nieutralowanego VT w grupie badanej był mniejszy średnio o 2 minuty. Nieutralowany VT obserwowano u 6 zwierząt grupy badanej w porównaniu z 8 zwierzętami z grupy kontrolnej. W czasie T2 w grupie badanej również obserwowano redukcję ilości PVC o 15% i nieutralowanego VT o 27%, a całkowity czas epizodów był krótszy o 118 sekund, przy tej samej liczbie zwierząt, u których zanotowano epizod nieutralowanego VT. Liczba skutecznie defibrylowanych epizodów VF nie różniła się, jedynie całkowity czas VF dla grupy badanej okazał się nieistotnie krótszy w okresie T1. W T2 nie obserwowano epizodów VF w żadnej z grup.

Potencjał DHH

Biorąc pod uwagę możliwości kliniczne zastosowanego urządzenia i metody DHH, nie jest dla badaczy zaskoczeniem fakt, że uzyskano powyższe wyniki. Sama idea umiarkowanego obniżenia metabolizmu metodą DHH powodująca redukcję ilości PVC czy też nieutralowanego VT, wydaje się uzasadniona, choć do tej pory nie używała w literaturze odpowiedniego poparcia. Jak już wspomniano, prototyp urządzenia do bezpośredniej hipotermii serca (METcooler) jest pierwszym tego typu urządzeniem opisanym w literaturze. Urządzenie poza w pełni zautomatyzowanym procesem obniżania temperatury w bezpośrednim otoczeniu mięśnia lewej komory pozwalał również na wprowadzenie do krążącego płynu dodatkowych substancji, na przykład leków, takich jak cordarone czy adrenalina. Najpewniej poza efektem „schłodzenia metabolicznego”, na uzyskany efekt antyarytmiczny miała wpływ efektywność nowej drogi podania wyżej wymienionych leków, czyli doosierdziowo. Opracowana metoda bezpośredniego dostępu do przestrzeni osierdziowej, zmodyfikowana przez badaczy na potrzeby tego badania, jak widać sama w sobie wydaje się przyszłościowa i wymaga dodatkowych badań, również dla innych zastosowań w kardiologii inwazyjnej.

1. Kléber AG, Janse MJ, van Capelle FJ, et al. Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings. *Circ Res.* 1978; 42(5): 603–613, doi: 10.1161/01.res.42.5.603, indexed in Pubmed: 639183.
2. Janse M. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischaemia and infarction. *Physiol Rev.* 1989; 69: 1049–1069.
3. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The „leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res.* 1977; 41(1): 9–18, doi: 10.1161/01.res.41.1.9, indexed in Pubmed: 862147.
4. Avezum A, Piegas LS, Goldberg RJ, et al. GRACE Investigators. Magnitude and prognosis associated with ventricular arrhythmias in patients hospitalized with acute coronary syndromes (from the GRACE Registry). *Am J Cardiol.* 2008; 102(12): 1577–1582, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.009, indexed in Pubmed: 19064008.
5. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation.* 1984; 69(2): 250–258, doi: 10.1161/01.cir.69.2.250, indexed in Pubmed: 6690098.
6. Funaro S, La Torre G, Madonna M, et al. AMICI Investigators. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J.* 2009; 30(5): 566–575, doi: 10.1093/eurheartj/ehn529, indexed in Pubmed: 19098019.
7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015; 36: 2793–2867.
8. Antzelevitch Ch. Drug-induced spatial dispersion of repolarization. *Cardiol J.* 2008; 15: 100–121.
9. Arini PD, Baglivo FH, Martínez JP, et al. Evaluation of ventricular repolarization dispersion during acute myocardial ischemia: spatial and temporal ECG indices. *Med Biol Eng Comput.* 2014; 52(4): 375–391, doi: 10.1007/s11517-014-1136-z, indexed in Pubmed: 24474594.
10. Ziqing Y, Zhangwei Ch, Juan W, et al. Electrocardiographic parameters effectively predict ventricular tachycardia/fibrillation in acute phase and abnormal cardiac function in chronic phase of ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018; 29(5): 756–766, doi: 10.1111/jce.13453, indexed in Pubmed: 29399929.
11. Zaidi M, Robert A, Fesler R, et al. Dispersion of ventricular repolarisation: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart.* 1997; 78(4): 371–375, doi: 10.1136/hrt.78.4.371, indexed in Pubmed: 9404253.
12. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, et al. Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation associated with acute myocardial infarction (the MILIS Study). Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size. *Am J Cardiol.* 1987; 60(10): 755–761, doi: 10.1016/0002-9149(87)91018-6, indexed in Pubmed: 3661389.
13. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, et al. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation.* 1998; 98(23): 2567–2573, doi: 10.1161/01.cir.98.23.2567, indexed in Pubmed: 9843464.
14. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. APEX AMI Investigators. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2009; 301(17): 1779–1789, doi: 10.1001/jama.2009.600, indexed in Pubmed: 19417195.
15. Bourke T, Vaseghi M, Michowitz Y, et al. Neuraxial Modulation for Refractory Ventricular Arrhythmias. *Circulation.* 2010; 121(21): 2255–2262, doi: 10.1161/circulationaha.109.929703.
16. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest.* 2008; 133(5): 1267–1274, doi: 10.1378/chest.07-2190, indexed in Pubmed: 18460529.
17. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009; 37(7 Suppl): S186–S202, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241, indexed in Pubmed: 19535947.
18. Steg PG, James SK, Atar D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2012; 33(2569): 2619.
19. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132(18 Suppl 2): S465–S482, doi: 10.1161/CIR.0000000000000262, indexed in Pubmed: 26472996.
20. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002; 346(8): 549–556, doi: 10.1056/NEJMoa012689, indexed in Pubmed: 11856793.
21. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002; 346(8): 557–563, doi: 10.1056/NEJMoa003289, indexed in Pubmed: 11856794.

Adres do korespondencji:

Tomasz Kameczura
 Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Rzeszowski
 ul. Warzywna 1a, 35–310 Rzeszów
 e-mail: tomasz_kameczura@yahoo.com