

## Przebudowa lewego przedsionka w migotaniu przedsionków – konsekwencje neurohumoralne

prof. dr hab. n. med. Krystyna Łoboz-Grudziń

Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Medyczna, Wrocław



Przebudowa (*remodeling*) lewego przedsionka w migotaniu przedsionków (AF) jest procesem adaptacyjnym mającym na celu zachowanie homeostazy. Stopień przebudowy zależy od czasu ekspozycji na czynniki wyzwalające, tzw. *trigger*, do których należy zaliczyć dysfunkcję rozkurczową lewej komory, niedokrwienie, przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe lewego przedsionka (LA). Przebudowa LA początkowo ma charakter kompensacyjny i obejmuje przerost, martwicę, apoptozę i zmianę macierzy pozakomórkowej, ale po pewnym czasie staje się niekorzystna (*maladaptive*). Opisywane zmiany wywołują kaskadę zjawisk określanych jako remodeling strukturalny, czynnościowy, elektryczny, metaboliczny i ich neurohumoralne konsekwencje. Wykładnikiem strukturalnego remodelingu LA jest dylatacja przedsionka, której często towarzyszy włóknienie i zaburzenia czynnościowe. Takie mechanistyczne spojrzenie pozwala zrozumieć zależność pomiędzy remodelingiem przedsionka a rozwojem i utrzymywaniem się AF [1].

Strukturalny, elektryczny i neurohumoralny remodeling jest u chorych z krótkim czasem trwania AF odwracalny po kardiowersji, natomiast u chorych z długotrwałe utrzymującym się AF proces odwracania przebudowy nie został dobrze zdefiniowany.

Mechanizm uwalniania peptydów natriuretycznych w AF nie jest znany. Stale dyskutowane są czynniki wyzwalające uwalnianie przedsionkowych (ANP) i mózgowych peptydów natriuretycznych (BNP). Badania kliniczne wskazują, że wzrost objętości LA, zaburzenia czynności rozkurczowej, wzrost ciśnienia w LA i rozciągnięcie mięśni przedsionka – *stretch*, są głównymi determinantami uwalniania przedsionkowych peptydów natriuretycznych. Wzrost sekrecji tych peptydów jest procesem adaptacyjnym dla przywrócenia równowagi hemodynamicznej (działania wazodylatacyjne i hamowanie przerostu miocytów) i dla zapobiegania dalszemu remodelingowi. Efekt kompensacyjny jest jednak ograniczony przez włóknienie, które jest wykładnikiem przewlekłego uszkodzenia mięśnia [2, 3].

Dotychczas nie znaleziono klinicznych, echokardiograficznych czy biochemicznych wskaźników, które pozwalają przewidywać utrzymywanie się rytmu zatokowego po

skutecznej kardiowersji w AF. Stąd stałe zainteresowanie biomarkerami biochemicznymi, które budzą wiele kontrowersji. Nie ustalono jednoznacznie, czy wzrost stężenia BNP w AF jest niezależny od dysfunkcji lewej komory. Obiecujące są badania z ANP. Podwyższone stężenie ANP z jednej strony jest predyktorem występowania AF, a z drugiej – u chorych z krótkotrwałym AF rokuje powrót rytmu zatokowego. Wartość predykcyjna stężeń ANP w długotrwałym AF w prognozowaniu utrzymania rytmu zatokowego jest natomiast niska. Wyjaśnienie może stanowić fakt, że długotrwałe AF i rozwój włóknienia są odpowiedzialne za wyczerpanie się mechanizmów kompensacyjnych i w konsekwencji obniżenie stężenia ANP [4].

Nie wiadomo dokładnie, jakie jest znaczenie prognostyczne prohormonu NT-proANP u chorych z AF. Autorzy komentowanej pracy oceniali stężenie propeptydu NT-proANP u chorych z przetrwałym AF po skutecznej kardiowersji i wykazali, że nie można na podstawie wartości NT-proANP prognozować o utrzymaniu rytmu zatokowego, jakkolwiek badanie ma charakter pilotażowy i zostało wykonane na małej grupie chorych [5].

Należy zauważyć, że polska grupa – B. Wożakowska-Kapłon, G. Opolski i wsp. – od kilku lat konsekwentnie bada wartość prognostyczną biomarkerów neurohumoralnych ANP i BNP w AF i wyniki publikowane są w prestiżowych międzynarodowych czasopismach. Komentowana praca stanowi kolejny ciekawy przyczynek do rozważań nad znaczeniem biomarkerów neurohumoralnych w prognozowaniu przywracania i utrzymania rytmu zatokowego. Autorzy komentowanej pracy nie zaobserwowali związku pomiędzy wyjściowym stężeniem pro-ANP a utrzymaniem rytmu zatokowego w obserwacji 30-dniowej. Stężenie pro-ANP nie pozwala zatem przewidywać utrzymania rytmu zatokowego. Nasuwa się więc pytanie, czy pro-ANP jest tylko markerem odzwierciedlającym stan hemodynamiczny i podwyższone ciśnienie w lewym przedsionku, czy też ma znaczenie w stratyfikacji ryzyka nawrotów AF.

Jakie jest znaczenie aktywacji neurohumoralnej w AF? Czy AF *per se* jest determinantem podwyższonego stężenia peptydu natriuretycznego niezależnie od objętości LA i funkcji lewej komory? Zarówno B. Wożakowska-Kapłon i wsp., jak i Rossi i wsp. wykazywali, że stężenie ANP w osoczu jest niezależne od objętości LA i frakcji wyrzutu [2, 6]. Jakkolwiek stężenie ANP odzwierciedla stan hemo-

dynamiczny, to sama obecność AF wpływa na poziom markerów. Migotanie przedsionków zwiększa stężenie ANP przez sam efekt arytmii. Mechanizm jest nieznan, postuluje się wpływ izolowanej tachykardiomiopatii. Za tą koncepcją przemawia obserwowane przez autorów obniżenie stężenia pro-ANP już w pierwszej dobie po skutecznej kardiowersji.

Dalsze badania są zatem niezbędne do ustalenia roli prognostycznej ANP w AF.

Opublikowany ostatnio rejestr RecordAF, zaprezentowany w czasie kongresu AHA w listopadzie 2009 r. w Orlando w USA (udział brały także polskie ośrodki), podobnie jak poprzednie badania kliniczne, nie potwierdził przewagi strategii kontroli rytmu zatokowego nad kontrolą częstotliwości rytmu komór (ang. *rhythm control vs. rate control*). Pomimo kolejnych dowodów na brak przewagi strategii kontroli rytmu, w codziennej praktyce klinicznej racjonalne jest przywracanie rytmu zatokowego, aby zapobiec niekorzystnemu remodelingowi przedsionka i nieodwracalnym zmianom. Ważna jest zatem znajomość biomarkerów, które pozwolą przewidzieć, u których chorych jest szansa utrzymania rytmu zatokowego po skutecznej kardiowersji.

### Piśmiennictwo

1. Casalang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and functional remodeling of left atrium. Clinical and therapeutic implication for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1-11.
2. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, et al. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1256-62.
3. Rienstra M, van Gelder IC, van den Berg MP, et al. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure: determinants and prognostic value of (NT-)ANP and (NT-pro)BNP. *Europace* 2006; 8: 482-7.
4. van den Berg MP, van Veldhuisen DJ. Atrial natriuretic peptide in atrial fibrillation : a protective but time-limited system. *Int J Cardiol* 2002; 83: 207-8.
5. Bartkowiak R, Wożakowska-Kapłon B, Janiszewska G. Plasma NT-proANP evaluation using an immunoenzymatic method in patients with persistent atrial fibrillation who underwent successful cardioversion. *Kardiologia Polska* 2010; 68: 48-54.
6. Wożakowska-Kapłon B, Opolski G. No correlation between atrial natriuretic peptide concentration and echocardiographic measurements of left atrial size and function in persistent atrial fibrillation. *PACE* 2005; 28 (Suppl. 1): S110-14.