

Aktywność układu autonomicznego u chorych z zastoinową niewydolnością serca – czy warto ją oceniać?

dr n. med. Krzysztof Szydło

I Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice



Niewydolność krążenia (ang. *heart failure*, HF) jest złożonym zespołem chorobowym, w którego skład wchodzi m.in. zwiększenie aktywności części współczulnej autonomicznego układu nerwowego (ang. *autonomic nervous system*, ANS), będące równocześnie jednym z wielu mechanizmów adaptacyjnych, jakie rozwijają się

u tych chorych. U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca stwierdza się kilkakrotnie podwyższone stężenia norepinefryny. Są to poziomy, przy których wykazuje ona silne działanie toksyczne na kardiomiocyty, wywołując m.in. apoptozę, a w aspekcie mięśnia sercowego jako struktury – jego niekorzystną przebudowę. Te właśnie zjawiska są odpowiedzialne za wytworzenie się anatomicznego podłoża sprzyjającego generowaniu złośliwych arytmii komorowych. Informacji o stopniu dysfunkcji układu adrenergicznego serca dostarczają badania scyntygraficzne serca z użyciem metajodobenzylguanidyny znakowanej izotopem jodu (^{123}I -MIBG), w których stwierdza się istotne zmniejszenie wychwytu presynaptycznego znacznika, korelujące ze stopniem aktywacji adrenergicznej oraz, co ważne, z rokowaniem w tej grupie chorych [1].

Wykorzystanie w terapii HF leków blokujących receptor beta1 (leki beta-adrenolityczne – BB) drugiej i trzeciej generacji przyniosło wymierne korzyści kliniczne polegające na zmniejszeniu śmiertelności ogólnej i nagłych zgonów sercowych, częstości hospitalizacji z powodu nasilenia objawów niewydolności oraz poprawie ogólnego stanu klinicznego chorych (MERIT-HF – metoprolol, COPERNICUS – karwedilol, oraz CIBIS I i CIBIS II – bisoprolol) [2]. W najnowszych wytycznych dotyczących niewydolności serca *American College of Cardiology* oraz *American Heart Association* zaleca się stosowanie u chorych z HF jednego z tych trzech BB [3] jako leków o udowodnionym działaniu klinicznym (klasa zaleceń IA).

Metaanaliza 23 badań klinicznych z randomizacją z zastosowaniem BB w przewlekłej terapii HF przedstawiona w tym roku przez McAlistera i wsp. [4] wskazuje na ścisły związek pomiędzy zmniejszeniem liczby zgonów w badanej populacji i wielkością spadku częstotliwości rytmu serca (HR). Ocenie poddano 19 209 chorych i wykazano, że redukcja śmiertelności ogólnej wynosiła średnio 24%

(RR 0,76, 95% CI 0,68–0,84) i była niezależna od wieku, płci, wyjściowej wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz HR. Zmniejszenie częstotliwości rytmu o 5/min wiązało się z redukcją ryzyka zgonu średnio o 18% (95% CI 6–29%). Co więcej, efekt ten był niezależny od dawki stosowanego BB (metoprolol, karwedilol, bisoprolol). W aspekcie danych opublikowanych w czerwcu tego roku przez LaPointe i wsp. [5] wydaje się również, że niezwykle ważnym elementem leczenia BB jest ciągłość ich stosowania. Wykazali oni, że największą korzyść, określaną poprzez redukcję śmiertelności, odnosili chorzy, u których BB stosowano w sposób ciągły. Przerwanie leczenia związane było z istotnie wyższym ryzykiem zgonu, odpowiednio HR 0,73 (95% CI 0,65–0,82) vs HR 0,81 (95% CI 0,68–0,97). Co ciekawe, zaobserwowali oni zmniejszenie ryzyka zgonu w podobnym stopniu w grupach osób leczonych rekomendowanymi BB, jak i u chorych otrzymujących inne leki z tej grupy, np. atenolol.

Przedstawione dane nie dają jednak odpowiedzi na pytania dotyczące mechanizmów tego działania. Autorzy komentowanej pracy nie odnoszą się w niej do zmian HR u badanych chorych, ale do zachowania się częstotliwości i zmienności rytmu (ang. *heart rate variability*, HRV), uwzględniając również ich profil dobowy. Korzystają z popularnej i, co ważne, ogólnie dostępnej metody, jaką jest analiza HRV, będąca matematycznym odzwierciedleniem cyklicznych zmian czasu trwania odstępów RR. Od dawna jest to uznana metoda określania wpływu dynamicznych zmian równowagi współczulnej i przywspółczulnej części ANS na rytm zatokowy. Mniejsze wartości parametrów zmienności świadczą o większym wpływie współczulnym i/lub istotnym zmniejszeniu aktywności części przywspółczulnej.

Dotychczasowe badania wskazują jednoznacznie na ścisłą zależność pomiędzy obniżeniem HRV i większym ryzykiem zgonu chorych z HF. W badaniach tych dominowali chorzy z dysfunkcją serca o podłożu niedokrwiennym [6]. Wskazuje się również na wyraźną zależność pomiędzy stopniem upośledzenia funkcji lewej komory i klasą wydolności wg NYHA a stopniem zmniejszenia zmienności rytmu. Należy jednak zaznaczyć, że mimo tych interesujących wyników badanie holterowskie, niezbędne dla obiektywnej, długoczasowej analizy HRV, nadal w opinii ekspertów ma klasę zaleceń jedynie IIB, ograniczoną do chorych z pozawatowym uszkodzeniem serca [3].

Targoński i wsp. wykazali różnice zachowania się parametrów HRV u chorych z HF w zależności od godziny podawania bisoprololu. Stwierdzili większą różnicę dziennie-nocną HRV, zarówno wskaźników analizy czasowej, jak i częstotliwościowej, przy podawaniu bisoprololu w godzinach wieczornych w porównaniu z godzinami porannymi. Różnice te dotyczyły szczególnie parametrów zależnych od układu przywspółczulnego (zakres widma wysokich częstotliwości – HF), co może sugerować korzystne dla chorych z HF przesunięcie równowagi autonomicznej w stronę przywspółczulną, zwłaszcza w godzinach nocnych. Autorzy obserwowali również dość wyraźnie większą amplitudę dobową rytmu zatokowego przy wieczornym podawaniu leku.

Praca dotyczy niezwykle ciekawego i mało eksplorowanego problemu, jakim jest chronobiologia. Od dawna wiadomo, że częstość wielu niepożądanych zjawisk, między innymi zgonu sercowego czy nasilenia objawów niewydolności krążenia, jest zmienna w czasie. Zmienność ta może być krótko- i długoterminowa, może dotyczyć pory doby, dnia tygodnia lub pory roku [7]. Największą częstość nagłych zgonów sercowych odnotowywano w pierwszych 3–5 godz. od przebudzenia, natomiast nasilenie objawów niewydolności lewokomorowej częściej występuje w godzinach nocnych. Również częstotliwość rytmu serca oraz HRV charakteryzują się zróżnicowaniem dobowym. Pierwotnym źródłem zmian HR i HRV jest cykliczność faz czuwania i snu, jednakże wpływ czynników endogennych, takich jak aktywność układu współczulnego, również silnie oddziałuje na ich kształtowanie [8].

W literaturze dostępne są jedynie nieliczne doniesienia dotyczące problemu zachowania się zmienności dobowej HR i HRV u chorych z niewydolnością serca. Klingenheben i wsp. [9] wykazali zniesienie dobowej zmienności parametrów zależnych od układu przywspółczulnego u chorych z pozawałowym uszkodzeniem serca, u których w obserwacji odległej odnotowano zgon. Kim i Yum opisali u chorych z HF zniesienie zmienności HR, określanych zarówno w różnych porach doby, jak i w przedziałach godzinowych [10]. Również większa amplituda częstotliwości rytmu serca jest związana z lepszym rokowaniem odległym [6]. Bardzo interesujące wyniki uzyskali Fries i wsp. [11] w grupie chorych z pozawałowym uszkodzeniem lewej komory i wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem. Stwierdzili istotnie niższe wartości parametrów HRV ze zniesieniem lub odwróceniem rytmu dobowego, zwłaszcza wskaźników zależnych od układu przywspółczulnego, u chorych, u których w godzinach porannych występowały szybkie tachyarytmie komorowe wymagające interwencji wszczepionego urządzenia. Obserwacja ta potwierdza, że większa aktywność współczulna związana jest ze zmniejszeniem wartości HRV oraz zniesieniem rytmów dobowych HR i HRV. Beta-blokery mają istotny wpływ na kształtowanie się zmienności dobowej HRV. Dotyczy to zarówno wskaźników czasowych, jak i częstotliwościowych HRV. W przypadku najczęściej uznawanego parametru, jakim jest SDRR, obserwowano zwiększenie jego wartości zarówno podczas dnia, jak i nocy. Opisywane jest również zwiększenie w godzinach nocnych wartości widma wysokiej częstotliwości,

co sugeruje wzrost wpływów przywspółczulnych na modulację rytmu serca.

Ograniczeniem pracy, oprócz wymienionych przez autorów, jest również obecność w badanej populacji głównie chorych z umiarkowanego stopnia upośledzeniem funkcji lewej komory (średnia LVEF 37,5%). Obserwowane u nich wartości HRV są dość wysokie, u większości badanych SDNN > 100 ms. Wydaje się, że włączenie do badania chorych z dużego stopnia dysfunkcją lewej komory (LVEF < 30%) pozwoliłoby na bardziej wnikliwą obserwację zmian w zachowaniu się zarówno wartości dobowych HRV, jak i ich zmienności dziennie-nocnej. Należy jednak podkreślić, że praca, mimo swoich ograniczeń, wnosi nowe informacje na temat aktywności współczulnej u chorych z HF.

Piśmiennictwo

1. Verberne H, Brewseter L, Somsen G, et al. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1147-59.
2. Metra M, Dei Cas L, di Lenarda A, et al. Beta-blockers in heart failure: are pharmacological differences clinically important? *Heart Failure Rev* 2004; 9: 123-30.
3. Jessup M, Abraham W, Casey D, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016.
4. McAlister F, Wiebe N, Ezekovitz J, et al. Meta-analysis: β -blocker dose, heart rate reduction and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-94.
5. LaPointe N, Zhou Y, Stafford J, et al. Association between mortality and persistent use of beta blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with left ventricle systolic dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1518-24.
6. Cygankiewicz I, Zaręba W, Bayes de Luna A. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. *Cardiol J* 2008; 15: 313-23.
7. Smolensky M, Portaluppi F. Chronopharmacology and chronotherapy of cardiovascular medications: relevance to prevention and treatment of coronary heart disease. *Am Heart J* 1999; 137: S14-24.
8. Stein P. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. In: Malik M, Camm J (eds.). *Dynamic Electrocardiography*. Futura Blackwell Publishing, New York 2004; 65-72.
9. Klingenheben T, Rapp U, Hohnloser SH. Circadian variation of heart rate variability in postinfarction patients with and without life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 357-64.
10. Kim S, Yum M. Decreased RR interval complexity and loss of circadian rhythm in patients with congestive heart failure. *Jpn Circ J* 2000; 64: 39-45.
11. Fries R, Hein S, König J. Reversed circadian rhythm of heart rate variability and morning peak occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter defibrillator. *Med Sci Monit* 2002; 8: 751-6.