

Relacje między migotaniem przedsionków, stanem zapalnym i niewydolnością serca – dylemat: jajko czy kura?

dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

I Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce
Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego, Kielce



Związki migotania przedsionków (AF) i niewydolności serca dostrzeżono i opisano już przed laty zarówno w obserwacjach populacyjnych, jak i w prospektywnych badaniach klinicznych. Powiększenie jamy oraz wzrost ciśnienia w lewym przedsionku (LA), do których dochodzi w przebiegu niewydolności serca, mogą zmieniać właściwości elektrofizjologiczne i wydzielnicze kardiomiocytów przedsionka, co predysponuje do występowania arytmii. W badaniach na modelach zwierzęcych powiększenie i wzrost ciśnienia w LA spowodowane przeciążeniem objętościowym prowadziły do skrócenia okresu refrakcji przedsionkowej i czasu trwania potencjału czynnościowego, co sprzyjało wystąpieniu AF [1]. Zjawisko to znane jest jako zwrotne sprzężenie elektromechaniczne, a przez Allesie, autora przełomowego badania doświadczalnego na sercach gęsi, zostało lapidarnie i obrazowo ujęte jako *atrial fibrillation begets atrial fibrillation* (migotanie przedsionków rodzi migotanie przedsionków). Obniżanie ciśnienia w LA powodowało w eksperymentach na modelach zwierzęcych szybkie ustąpienie zaburzeń rytmu. Kolejnych dowodów na związek AF z rozciąganiem ścian przedsionka na skutek przeciążenia objętościowego lub ciśnieniowego dostarczyły badania, w których gadolin, antagonistą kanałów jonowych aktywowanych rozciąganiem, zmniejszał podatność serca na AF podczas gwałtownego rozciągania jamy przedsionka [2]. Stwierdzenie obecności nieprawidłowego załamka P w uśrednionym EKG (ang. *signal-averaged ECG*, SAEKG), odzwierciedlającej zwolnione przewodzenie wewnątrzprzedsionkowe, również może być pomocne w prognozowaniu wystąpienia AF u chorych z niewydolnością serca. Wydłużenie czasu trwania załamka P w SAEKG koreluje z podwyższonym ciśnieniem zaklinowania w kapilarach płucnych i odzwierciedla wzrost ciśnienia w LA [3, 4]. Zwiększone w niewydolności serca stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ang. *atrial natriuretic peptide*, ANP) uwalnianego głównie w przedsionkach w reakcji na przeciążenie objętościowe może być czynnikiem prognostycznym wystąpienia arytmii [5, 6].

Częstość AF zwiększa się wraz z zaawansowaniem niewydolności serca, co również jest dowodem na bezpośred-

nie hemodynamiczne i neurohormonalne związki pomiędzy tymi stanami klinicznymi. U chorych pozostających w I klasie niewydolności serca wg NYHA częstość AF nie przekracza 10% (SOLVD), w grupach chorych w II–III klasie waha się od 14 do 29% (V-HeFT, CHF-STAT, DIAMOND-CHF, GESICA), a w populacji chorych pozostających w IV klasie niewydolności serca sięga aż 50% (CONSENSUS). Migotanie przedsionków ma najczęściej postępujący charakter, tzn. zazwyczaj zaczyna się od postaci napadowej i przechodzi z upływem czasu w postać przetrwałą bądź utrwaloną. Dane te, podobnie jak zmniejszenie nawrotów arytmii po leczeniu preparatami poprawiającymi warunki hemodynamiczne pracy serca i modulującymi reakcje neurohumoralne ustroju [tj. inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I), antagonistami receptora dla angiotensyny II i aldosteronu, beta-blokerami], dowodzą bezpośredniego związku arytmii z zaburzeniami hemodynamicznymi w przebiegu niewydolności serca. Z drugiej strony wystąpienie arytmii, prowadząc do skrócenia czasu napełniania, niemiarowej szybkiej czynności komór, niesynchronicznej pracy zastawek przedsionkowo-komorowych oraz utraty efektywnego hemodynamicznie skurczu przedsionka, nasilają objawy niewydolności serca, a nawet może prowadzić do kardiomiopatii tachyarytmicznej. Tak więc nierozwiązany pozostaje problem: *the chicken or the egg?*

Jak w tej sytuacji odnieść się do zagadnienia oceny markerów zapalnych i ich związku z postaciami klinicznymi AF w przebiegu przewlekłej zastoinowej niewydolności serca, która jest przedmiotem pracy R. Targońskiego i wsp. [7]? Autorzy podjęli się nietatwego zadania przełamania stereotypów i zmiany naszego postrzegania arytmii współistniejącej z przewlekłą niewydolnością serca. Poruszyli w swojej pracy kilka istotnych wątków zajmujących współcześnie badaczy problematyki AF. Wykazali bowiem, że u chorych z AF i współistniejącą niewydolnością serca stwierdza się podwyższenie parametrów prozapalnych i zaburzenia układu hemostazy. Co prawda w moim odczuciu wnioski byłyby jeszcze bardziej wartościowe, gdyby dotyczyły osób bez towarzyszącej jawnej niewydolności serca (kiedy aktywacja neurohormonalna istotnie wpływa m.in. na hemodynamikę, hemostazę i procesy adaptacyjne), ale i w tym wypadku wyniki badania i wnioski autorów wydają się interesujące. W wyniku przeprowadzonego badania i, co

należy podkreślić, starannie przeprowadzonej analizy statystycznej, autorzy udowodnili, że podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) u chorych z AF kojarzy się z nadciśnieniem tętniczym i powiększeniem LA oraz że wzrost stężenia fibrynogenu u chorych z niewydolnością serca zależy od wzrostu stężenia CRP i obecności utrwalonego AF. I znowu należałoby zadać sobie pytanie, czy wzrost parametrów zapalnych i stężenia fibrynogenu jest przyczyną, czy skutkiem arytmii? Wydaje się, że czynnik zapalny i infekcyjny jest niedoceniany jako przyczyna AF. Wiadomo, że arytmia ma związek z chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem, cukrzycą, nadczynnością tarczycy, wadami serca nabytymi i wrodzonymi. U chorych bez uchwytnej przyczyny rozpoznajemy samoistne AF. To raczej nasza bezradność diagnostyczna niż faktyczny brak czynnika sprawczego powoduje, że wśród tych kilku-, kilkunastu procent chorych z arytmia znajdują się osoby z nierozpoznaną przyczyną tej postaci zaburzeń rytmu. Zapalne zmiany w tkance przedsionków uwidoczono u chorych z AF po operacjach kardiologicznych, ale również u chorych z AF nieoperowanych [8]. W pracy Chunga i wsp. stężenie białka C-reaktywnego (CRP) było dwukrotnie wyższe u chorych z AF w porównaniu z grupą kontrolną [9]. Badaczem, który zasugerował udział czynnika infekcyjnego w postaci *Helicobacter pylori* jako przyczyny AF, był Montenero [10]. Obecność infekcji lub nosicielstwa tej bakterii u znaczącego odsetka populacji sprawia, że teza ta nie jest pozbawiona logicznego uzasadnienia. Również autorzy komentowanej pracy w dyskusji traktują podwyższenie stężenia CRP jako dowód na to, że czynnik zapalny leży u podłoża nadciśnienia tętniczego i powiększenia LA w przebiegu niewydolności serca.

Wydaje się jednak, że problem można by odwrócić i sformułować tezę, że podwyższone stężenie czynników prozapalnych i zaburzenia hemostazy mogą być wtórne do AF. I to właśnie arytmia, oprócz ewidentnych zaburzeń hemodynamicznych, prowadzi do zaburzeń neurohormonalnych, jest przyczyną zaburzeń hemostazy i odpowiada za aktywację czynników prozapalnych. O uszkodzeniu śródbłonna u chorych z AF, również samoistnym, mogą świadczyć zmiany struktury wsierdza LA (a zwłaszcza jego uszka) obserwowane w mikroskopie elektronowym [11]. Dysfunkcja śródbłonna u osób z AF nie jest ograniczona do obszaru turbulentnego przepływu krwi w przedsionkach, ale obejmuje także naczynia. Wykazano zmniejszenie zależnego od śródbłonna rozkurczu tętnic przedramienia i ramienia oraz upośledzenie śródbłonkowej produkcji tlenu azotu u chorych z AF w porównaniu z grupą kontrolną. Zmiany te były odwracalne, czynność śródbłonna normalizowała się po miesiącu od skutecznej kardiowersji (z wyjątkiem chorych na cukrzycę) [12, 13]. Również podwyższone stężenie CRP normalizowało się w 5. tygodniu od skutecznej kardiowersji [14]. Niemniej jednak pozostałe markery stanu zapalnego: białko chemoaktywne monocytów (MCP-1), międzykomórkowa czą-

steczka adhezyjna (ICAM-1) i naczyniowa cząsteczka adhezyjna (VCAM-1) utrzymywały się na podwyższonym poziomie pomimo powrotu rytmu zatokowego [14]. Wydaje się, że w patogenezie AF mogą brać udział procesy zapalne, a tocząca się w ścianie przedsionków reakcja zapalna może prowadzić do przebudowy strukturalnej w przebiegu AF, utrwalając arytmie. Arytmia z kolei może być przyczyną aktywacji zapalnej komórek śródbłonna. Silny związek pobudzenia układu hemostazy z toczącym się procesem zapalnym potwierdzają badania Conwaya i Lipa, a związek pomiędzy poziomem CRP a czasem trwania AF, stopniem powiększenia LA oraz stężeniem fibrynogenu, wykazany również przez autorów pracy, także wydaje się bardziej zrozumiały [15].

Z dużym zaciekawieniem przeczytałam pracę R. Targońskiego i wsp. [7], gratuluję autorom podjęcia tematu, który zapewne w przyszłości zagości nie raz na łamach *Kardiologii Polskiej*, a kryje w sobie jeszcze wiele nieodkrytych tajemnic.

Piśmiennictwo

1. Allesie MA, Wijffels MC, Kirchhof CJ. Experimental models of arrhythmias: toys or truth? *Eur Heart J* 1994; 15 Suppl A: 2-8.
2. Bode F, Katchman A, Woosley RL, et al. Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2200-5.
3. Opolski G, Scisło P, Stanisławska J, et al. Detection of patients at risk for recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion by signal-averaged P-wave ECG. *Int J Cardiol* 1997; 60: 181-5.
4. Faggiano P, D'Aloia A, Zanelli E, et al. Contribution of left atrial pressure and dimension to signal-averaged P-wave duration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 219-22.
5. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 405-13.
6. Podrid PJ. Arrhythmias in heart failure and cardiomyopathy. In: Mann DL (ed.) *Heart Failure. A companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders, Philadelphia 2004; 683-705.
7. Targoński R, Salczyńska D, Sadowski J, et al. Relationship between inflammatory markers and different patterns of atrial fibrillation in congestive heart failure. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 729-36.
8. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542-8.
9. Chung MK, Martin DO, Sprecher D. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-91.
10. Montenero AS, Mollicelli N, Zumbo F, et al. *Helicobacter pylori* and atrial fibrillation: a possible pathogenic link. *Heart* 2005; 91: 960-1.
11. Goldsmith I, Lip GY, Blann AD, et al. Endocardial damage is common in the left atrial appendage of patients with mitral valve disease: implications for left atrial thrombogenesis. *Eur Heart J* 1999; 20 (Suppl.): 192.

12. Takahashi N, Ishibashi Y, Shimada T, et al. Atrial fibrillation impairs endothelial function of forearm vessels in humans. *J Card Fail* 2001; 7: 45-54.
13. Guazzi M, Belletti S, Lenatti L, et al. Effects of cardioversion of atrial fibrillation on endothelial function in hypertension or diabetes. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 26-34.
14. Hammwöhner M, Ittenson A, Dierkes J, et al. Platelet expression of CD40/CD40 ligand and its relation to inflammatory markers and adhesion molecules in patients with atrial fibrillation. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232: 581-9.
15. Conway DS, Buggins P, Hughes E, et al. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2075-82.
16. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke* 2007; 38: 1229-37.
17. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, et al. C-Reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2005; 20: 45-9.