

Znaczenie echokardiografii obciążeniowej dla badań nad hartowaniem miokardium

Andrzej Szyszka i Ewa Straburzyńska-Migaj

I Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Hartowanie serca — badania doświadczalne

W 1986 roku Murry i wsp. opublikowali wyniki doświadczeń, w których wykazano, że można zmniejszyć obszar zawału serca o prawie 70%, jeżeli niedokrwienie wywołujące ten zawał jest poprzedzone krótkotrwałymi okresami niedokrwienia [1]. Zjawisko to nazwano *preconditioning* — w języku polskim nazwie tej najbardziej odpowiada słowo „hartowanie”. Opublikowane po 1993 roku prace grupy badawczej Yellona wskazują, że oprócz tzw. klasycznego hartowania serca występującego wcześniej i trwającego 30–120 min istnieje opóźniona faza hartowania (tzw. drugie okno), która następuje po 12–24 h od zadziałania hartującego bodźca i utrzymuje się do 72 h [2, 3].

Do tej pory opublikowano około 2000 prac dotyczących hartowania serca. W tabeli 1 zestawiono najczęściej stosowane modele doświadczalne hartowania serca.

Tabela 2 przedstawia główne właściwości hartowania serca wykazane doświadczalnie [4]. Warto dodać, że hartowanie opóźnione w mniejszym stopniu niż klasyczne ogranicza strefę zawału serca, ale jest zdecydowanie skuteczniejsze w przeciwdziałaniu występowaniu zjawiska ogłuszenia mięśnia sercowego [5].

Rycina 1 ilustruje, na podstawie wyników badań doświadczalnych, przypuszczalny szlak sygnałów komórkowych związanych z wczesnym (klasycznym) hartowaniem serca [6–12]. Różne błonowe receptory kardiomiocytu poprzez białko G aktywują fosfolipazy, które uwalniają diacyloglicerol, który z kolei aktywuje kinazę białkową C. Wolne rodniki tlenowe

Tabela 1. Modele hartowania serca

Bodziec hartujący

1. Niedokrwienie:
 - miejscowe (zamknięcie tętnicy wieńcowej)
 - ogólne (zakleszczenie aorty)
2. Hipoksja
3. Substancje farmakologiczne

Modele doświadczalne

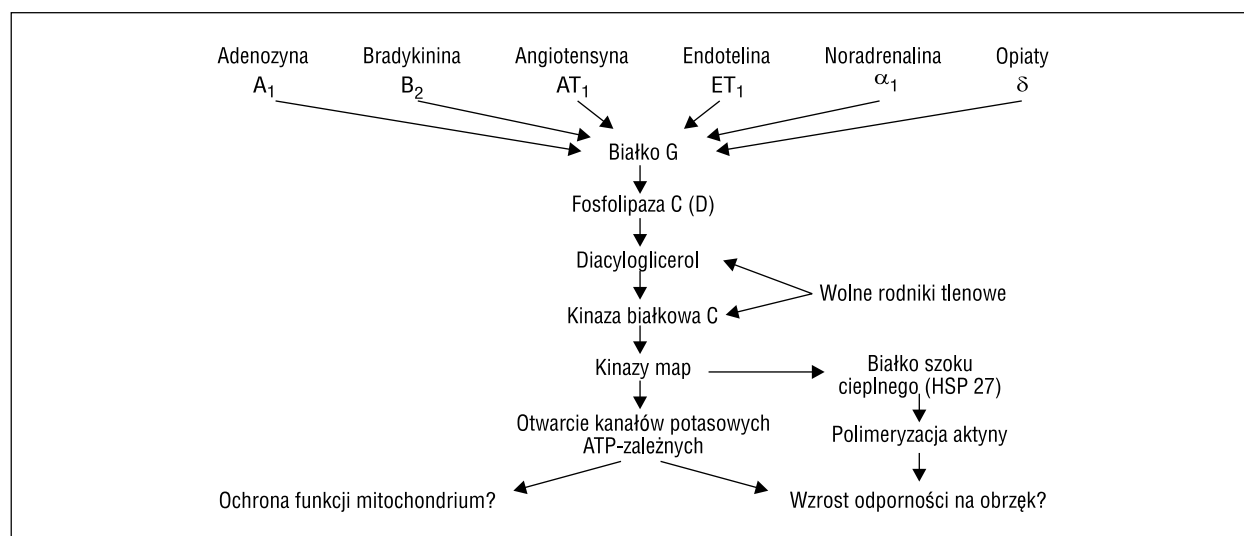
1. Serce *in situ*
2. Serce izolowane
3. Wycinki mięśnia
4. Hodowle kardiomiocytów

Tabela 2. Hartowanie serca — właściwości

1. Ograniczenie wielkości zawału serca:
 - ograniczenie martwicy
 - hamowanie apoptozy
2. Działanie antyarytmiczne:
 - okres niedokrwienia
 - okres po reperfuzji
3. Hamowanie ogłuszenia mięśnia sercowego:
 - poprawa czynności skurczowej
4. Hamowanie zaburzeń metabolicznych:
 - zwolnienie degradacji ATP i fosfokreatyny
 - zmniejszenie akumulacji produktów beztlenowej przemiany materii

mogą bezpośrednio pobudzać tę kinazę. Wydaje się, że kinaza C jest centralnym punktem, do którego docierają sygnały ze wszystkich pobudzonych receptorów. Kinaza białkowa C pobudza następnie kaskadę innych kinaz (m.in. p38MAPK), wywołując fosforylację efektorów (np. kanałów potasowych ATP-ależnych), co prowadzi do ujawnienia się skutków

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Andrzej Szyszka
I Klinika Kardiologii IK w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań



Ryc. 1. Przypuszczalny mechanizm wczesnego hartowania serca.

hartowania serca: ochrony funkcji mitochondriów, wzrostu odporności miocytów na obrzęk, zwolnienia tempa degradacji ATP i fosfokreatyny.

Zdecydowanie mniej wiadomo na temat mechanizmu opóźnionej fazy hartowania serca. Istnieją badania sugerujące udział w tej fazie białek stresu cieplnego, receptorów adenozyne A_1 , enzymów antyoksydacyjnych, wolnych rodników tlenowych, tlenku azotu, kinazy białkowej C i endotoksyn [13–15]. Interesujące są wyniki badań, które wskazują, że w hamowaniu ogłuszenia mięśnia sercowego przez opóźnione hartowanie biorą udział, oprócz białek stresu cieplnego, receptorów A_1 i tlenku azotu, również wolne rodniki tlenowe — uważane przecież za przyczynę ogłuszenia [8].

Hartowanie serca ludzkiego

Zjawisko hartowania serca występuje również u ludzi. Wskazują na to wyniki badań doświadczalnych prowadzonych na wycinkach mięśnia przedsionków i w hodowlach kardiomiocytów ludzkich, w których wykazano, że hartowanie przez naprzemienną hipoksję i reoksygenację poprawia kurczliwość mięśni przedsionków i przeżywalność miocytów w hodowli [7, 16]. W badaniach doświadczalnych potwierdzono udział w hartowaniu serc ludzkich adenozyne, agonistów receptorów α_1 , kinazy białkowej C i kanałów potasowych ATP-zależnych.

Cechy hartowania serca są dostrzegalne w pewnych obserwacjach klinicznych. W zjawisku „rozgrzewania się serca” początkowy ból wieńcowy hartuje serce, umożliwiając wykonywanie dal-

szych wysiłków fizycznych bez objawów niedokrwienia mięśnia sercowego [17]. Bodźcem hartującym serce i zmniejszającym następstwa zawału serca jest również ból wieńcowy występujący w okresie 24 h przed zawałem [18]. Wstępna inflacja balonu w trakcie angioplastyki wieńcowej albo pierwsze zakleszczenie aorty w czasie zakładania pomostów aortalno-wieńcowych wywołują regionalne lub ogólne niedokrwienie mięśnia sercowego i hartują go, co skutkuje zmniejszeniem zaburzeń kurczliwości i aktywności wskaźników martwicy oraz zmian odcinka ST w EKG. W trakcie tych obserwacji stwierdzono, że u ludzi zjawisko hartowania serca występuje już po 90 s od zadziałania bodźca hartującego, a w hartowaniu przez inflację balonu biorą udział: receptory α_1 , adenozyna, kanały potasowe ATP-zależne [19–21].

Hartowanie serca a echokardiograficzne próby obciążeniowe

Zjawisko hartowania serca może istotnie wpływać nie tylko na terapię, ale również na diagnostykę choroby niedokrwiennej serca. Jedną z przyczyn fałszywie ujemnych wyników elektrokardiograficznych i echokardiograficznych prób obciążeniowych może być właśnie hartowanie serca. Bóle wieńcowe występujące przed próbą, wzrost aktywności bradykininy na skutek stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, czy wreszcie, używane do obciążenia, dipirydamol (podnoszący poziom adenozyne) lub katecholaminy, hartując serce mogą istotnie zmniejszyć zmiany odcinka ST lub zaburzenia kurczliwości.

Nie ma z kolei nieinwazyjnych modeli hartowania serca, które można by stosować u ludzi w celu oceny wielu aspektów tego zjawiska. Wydaje się, że jednym z takich modeli mógłby być model oparty na echokardiograficznych próbach obciążeniowych. W związku z tym należałoby się zastanowić nad wyborem odpowiedniego bodźca hartującego oraz protokołu badania.

Uwzględniając zjawisko „rozgrzewania się serca”, bodźcem takim mogłoby być wysiłkowe niedokrwienie mięśnia sercowego [17]. Wielkość wstępnego obciążenia należy tak dobrać, aby wywoływała zaburzenia kurczliwości lewej komory. Aby uzyskać nieprzerwaną ocenę kurczliwości, badanie należałoby wykonywać na cykloergometrze przystosowanym do badań w pozycji leżącej ze stopniowanym obciążeniem.

Istnieje również możliwość zastosowania bodźców hartujących w postaci środków farmakologicznych — adenozyiny lub dipirydamolu. Ze względu na koszt i ryzyko wystąpienia działań ubocznych po stosowaniu adenozyiny, preferowanym środkiem jest prawdopodobnie dipirydamol. Biorąc pod uwagę fakt, że adenozyina bezpośrednio hartuje serce [20], dawka dipirydamolu mogłaby być niższa od stosowanej rutynowo w próbach obciążeniowych [22].

Ocena skuteczności bodźca hartującego serce byłaby możliwa przez porównanie echokardiograficznych prób obciążeniowych wykonywanych bez i z zastosowaniem hartowania. Porównywano by typowe parametry, takie jak czas do pojawienia się zaburzeń kurczliwości i stopień ich nasilenia, frakcję wyrzutową, czynność rozkurczową lewej komory. Protokół badania z hartowaniem serca za pomocą wysiłkowego niedokrwienia wyglądałby następująco: najpierw wykonywano by echokardiograficzną próbę wysiłkową, a następnie, po ustąpieniu wywołanych przez nią zaburzeń kurczliwości lewej komory, przeprowadzano następną próbę, porównując uzyskane wyniki. Oceniając farmakologiczne bodźce hartujące, należałoby wykonywać kontrolną próbę obciążeniową co najmniej 72 h przed zastosowaniem tych bodźców, chcąc uniknąć wpływu na wynik badania opóźnionej fazy hartowania serca.

Spośród wielu pytań, na które można by odpowiedzieć, stosując opisane modele hartowania serca, najciekawsze wydają się te, które dotyczą wpływu hartowania na kurczliwość obszarów żywego miokardium oraz wpływu na hartowanie serca pochodnych sulfonilomocznika [23] i leków „wieńcowych” o działaniu hemodynamicznym lub metabolicznym.

Szczególnie interesująca jest interakcja z tym zjawiskiem leków metabolicznych, których mechanizm działania na poziomie komórkowym nie został dotąd określony. Dotychczasowe badania doświadczalne nad jednym z tych leków — trimetazydyną — wykazały, że ogranicza ona uszkodzenie błon komórkowych i cytolizę, chroni miocyty przed skutkami deficytu tlenowego, stabilizując funkcję mitochondriów i produkcję energii oraz zmniejsza obszar zawału serca [24, 25]. Ochronne działanie trimetazydyny przed skutkami niedokrwienia mięśnia sercowego wykazano również w czasie zabiegów pomostowania tętnic wieńcowych [26], przezskórnej koronaroplastyki [27] i echokardiograficznej próby obciążeniowej z dobutaminą [28]. Warto zwrócić przy tym uwagę, że efekty działania trimetazydyny w znacznym stopniu przypominają skutki hartowania serca.

Piśmiennictwo

1. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124–1136.
2. Marber M.S., Latchman D.S., Walker J.M., Yellon D.M. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264–1272.
3. Yellon D.M., Baxter G.F. A “second window of protection” or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J. Moll. Cell. Cardiol.* 1995; 27: 1023–1034.
4. Millar C.G.M., Baxter G.F., Thiermermann C. Protection of the myocardium by ischemic preconditioning: mechanisms and therapeutic implications. *Pharmacol. Ther.* 1996; 69: 143–151.
5. Sun J.Z., Tang X.L., Knowlton A.A., Park S.W., Qiu Y., Bolli R. Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscious pigs. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 388–403.
6. Cohen M.V., Downey J.M. Myocardial preconditioning promises to be a novel approach to the treatment of ischemic heart disease. *Annu. Rev. Med.* 1996; 47: 21–29.
7. Speechly-Dick M.E., Grover G.J., Yellon D.M. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K channel? Studies of contractile function simulated ischemia in an atrial in vitro model. *Circ. Res.* 1995; 77: 1030–1035.

8. Tritto I., D'Andrea D., Eramo N. Oxygen radicals can induce preconditioning in rabbit hearts. *Circ. Res.* 1997; 80: 743–748.
9. Weinbrenner C., Liu G.S., Cohen M.V., Downey J.M. Phosphorylation of tyrosine 182 of p38 mitogen-activated protein kinase correlates with the protection of preconditioning in the rabbit heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29: 2383–2391.
10. Marban E., O'Rourke B., Liu Y. Role of K-ATP channels in the mechanism of ischemic preconditioning. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29: A36.
11. Armstrong S., Ganote C.E. Preconditioning of isolated rabbit cardiomyocytes: effects of glycolytic blockade, phorbol esters, and ischemia. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28: 1700–1706.
12. Kolocassides K.G., Seymour A.M.L., Galinanes M., Hearse D.J. Paradoxical effect of ischemic preconditioning on ischemic contracture? NMR studies of energy metabolism and intracellular pH in the rat heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996; 28: 1045–1057.
13. Baxter G.F., Gama F.M., Yellon D.M. Characterization of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: time course and dose-dependency studies in rabbit myocardium. *Basic Res. Cardiol.* 1997; 92: 159–167.
14. Qiu Y., Tang X.L., Park S.W., Sun J.Z., Kalya A., Bolli R. The early and late phases of ischemic preconditioning. A comparative analysis of their effects on infarct size, myocardial stunning and arrhythmias in conscious pigs undergoing a 40-minute coronary occlusion. *Circ. Res.* 1997; 80: 730–742.
15. Yao Z., Auchampach J.A., Pieper G.M., Gross G.J. Cardioprotective effects of monophosphoryl lipid A, a novel endotoxin analogue in dogs. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27: 832–838.
16. Ikonomides J.S., Shirai T., Weisel R.D. Preconditioning cultured human pediatric myocytes requires adenosine and protein kinase C. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (3, cz. 2): H1220–H1230.
17. Maybaum S., Ilan M., Mogilevsky J., Tzivoni D. Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing: a possible model for myocardial preconditioning. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 1087–1091.
18. Kloner R.A., Shook T., Antman E.M. i wsp. TIMI 9 Investigators. A prospective analysis on the potential preconditioning effect of preinfarct angina in TIMI 9. *Circulation* 1996; 94 (supl. I): I-611.
19. Deutsch E., Berger M., Kussmaul W.G., Hirshfeld J.W., Herrmann H.C., Laskey W.K. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990; 82: 2044–2051.
20. Leeser M.A., Stoddard M., Ahmed M., Broadbent J., Bolli R. Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 95: 2500–2507.
21. Kolocassides K.G., Gallinanes M., Hearse D.J. Ischemic preconditioning, cardioplegia or both? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1994; 26: 1411–1414.
22. Szyszka A. Echokardiograficzna próba obciążeniowa z dipirydamolem. W: *Echokardiografia obciążeniowa. Stress Echo. Praca zbiorowa. Volumes*, Wrocław 2000; 27–32.
23. Gross G.J., Auchampach J.A. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ. Res.* 1992; 70: 223–233.
24. Fantini E., Demaison L., Sentex E., Grynberg A., Athias P. Some biochemical aspects of protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1994; 26: 949–958.
25. Noble M.I., Belcher P.R., Drake-Holland A.J. Limitation of infarct size by trimetazidine in the rabbit. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 41B–44B.
26. Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit L. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 1992; 33: 486–491.
27. Kober G., Buck T., Sievert H., Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty — effect of trimetazidine.
28. Lu Ch., Dąbrowski P., Fragasso G., Chierchia S. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 898–901.