

Autonominė širdies ritmo reguliacija bei jos pokyčiai sergant miokardo infarktu ir cukriniu diabetu

Rūta Ablonskytė-Dūdonienė, Eglė Ereminienė

Kauno medicinos universiteto Kardiologijos klinika

autonominė širdies inervacija, širdies dažnio reguliacija, miokardo infarktas, cukrinis diabetas, širdies ritmo variabilumas.

Santrauka. Išeminė širdies liga ir cukrinis diabetas yra dvi glaudžiai susijusios ligos. Sunkiausia išeminės širdies ligos forma – miokardo infarktas. Ūminio miokardo infarkto eiga ir prognozė cukriniu diabetu sergantiems ligoniams yra daug blogesnė nei to paties amžiaus ir lyties cukriniu diabetu nesergantiems ligoniams. Jau seniai ieškoma, kaip pagerinti tokių ligonių būklės vertinimą ir rizikos patvirtinimą. Daug žadanti sritis – autonominės širdies ir kraujagyslių sistemos bei jos pokyčių, sergant šiomis ligomis, tyrimai. Parasimpatinė ir simpatinė širdies dažnio moduliacija jau daug metų tiriama įvairiuose lygmenyse, tačiau mechanizmai yra sudėtingi ir iki šiol nepakankamai ištirti. Straipsnyje pateikiama literatūros apžvalga apie autonominės širdies ir kraujagyslių sistemos reguliacijos mechanizmų tyrimus bei jų pokyčius sergant miokardo infarktu ir cukriniu diabetu, taip pat apie šiuolaikinius autonominės širdies reguliacijos tyrimo metodus bei galimus intervencinius ir medikamentinius autonominio tonuso keitimo būdus. Norint geriau suprasti patologinių pokyčių atsiradimą ir eigą sergant miokardo infarktu ir cukriniu diabetu, straipsnyje pateikiama ir trumpa širdies ritmo vedlio funkcijos bei normalios autonominės širdies inervacijos bei širdies dažnio reguliacijos apžvalga.

Įvadas

Autonominė širdies reguliacija pažeidžiama įvairių ligų ar patologinių būklių metu, įskaitant staigią kardialinę mirtį, miokardo išemiją, širdies nepakankamumą, diabetinę neuropatiją. Neretai šios būklės pasitaiko tam pačiam pacientui, o tai sąlygoja dar sunkesnius autonominės inervacijos sutrikimus, sunkesnę ligos eigą, didesnę komplikacijų riziką ir blogesnes baigtis. Klinikinėje praktikoje gana dažnai pasitaiko išeminės širdies ligos ir cukrinio diabeto derinys. Nors autonominės nervų sistemos pažeidimo mechanizmai, vykstantys sergant išemine širdies liga ir cukriniu diabetu, nepakankamai ištirti bei aiškūs, jau daugelį metų įvairiuose lygmenyse nagrinėjami atskiri šių mechanizmų aspektai. Straipsnyje pateikiama pastaraisiais metais publikuotos mokslinės literatūros apžvalga apie autonominės širdies ritmo reguliacijos, jos pokyčių, sergant miokardo infarktu ir cukriniu diabetu, tyrimus. Apžvelgiami ir šiuolaikiniai autonominės širdies inervacijos tyrimo metodai (širdies ritmo dažnio variabilumo ir barorefleksinio jautrumo tyrimai), jų interpretacija ir prognostinė vertė.

Siekiant geriau suprasti šias problemas, straipsnyje trumpai apžvelgiama ir normalaus širdies ritmo vedlio funkcija, ją lemiantys joniniai mechanizmai, taip pat autonominės širdies inervacijos pagrindai.

Širdies ritmo vedlys

Be išorinių dirgiklių širdis spontaniškai gali generuoti elektrinius impulsus – veikimo potencialą. Ši širdies savybė vadinama automatija. Normaliomis fiziologinėmis sąlygomis pagrindinis širdies ritmo vedlys yra sinusinis mazgas.

Studijos su smulkiais gyvūnais gana gerai ištyrė sinusinį mazgą, o apie žmogaus sinusinio mazgo savitumus žinoma santykinai mažai. Sinusinis mazgas yra kompleksinis ir nevienalytis audinys (1). Sinusinio mazgo centre yra P ląstelės (arba tipiškos nodalinės ląstelės): 5–10 μm skersmens, netvarkingai išsidėsčiusios, susipynusios ir, manoma, esančios širdies ritmo vedlėmis. Dėl transmembraninių jonų srovių pokyčių P ląstelėse vyksta spontaninė diastolinė depoliarizacija, nuo kurios priklauso širdies automatija bei susitraukimų dažnis (2, 3) (1 lentelė).

Sinusiniame mazge susidarius veikimo potencialui, širdies laidžiąja sistema sujaudinimo banga plinta visoje širdyje.

Autonominė širdies inervacija

Širdį inervuoja simpatinė ir parasimpatinė nervų sistema. Pusiausvyra tarp šių dviejų autonominės nervų sistemos grandžių turi didelės įtakos širdies susitraukimų dažnio kontrolei. Anksčiau manyta, kad širdies susitraukimų dažnį (SSD) lemia reciprokinė

1 lentelė. Pagrindinės sinusinio mazgo ląstelių transmembraninės joninės srovės

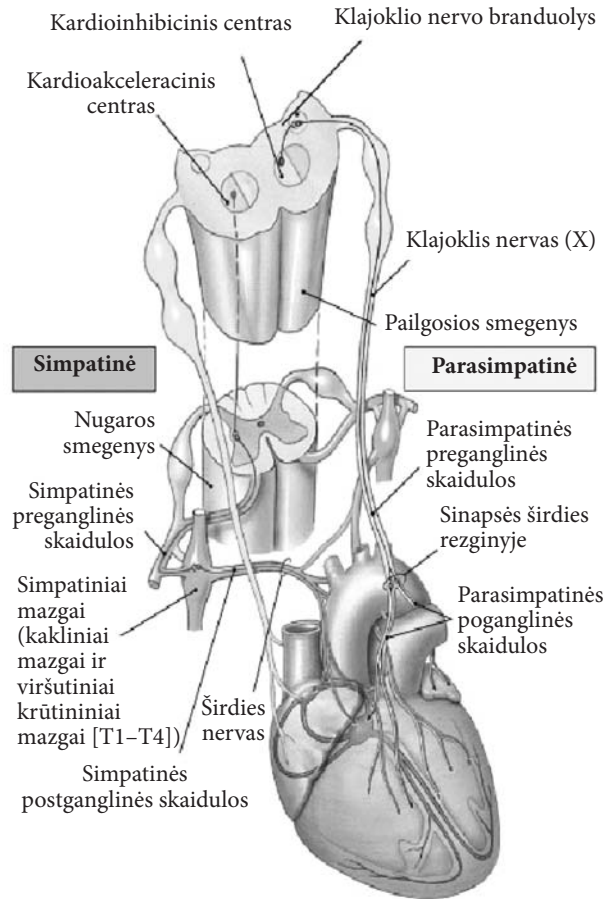
I ląstelės vidų nukreiptos joninės srovės	Reikšmė
I_f – hiperpolarizacijos aktyvuota srovė	Kanalai atsidaro repolarizacijos pabaigoje (kai membranos potencialas -60 mV), per juos teka lėta Na^+ srovė, kuri sąlygoja spontaninę depolarizaciją. Užsidaro veikimo potencialo depolarizacijos metu (4). Ši srovė neabejotinai dalyvauja sinusinio mazgo automatijoje, tačiau kol kas diskutuojama dėl jos reikšmingumo (1)
$I_{Ca, T}$ – T-tipo Ca^{2+} srovė	Kanalai atsidaro spontaninės depolarizacijos fazėje (kai membranos potencialas -50 mV), per juos teka Ca^{2+} srovė pagal elektrocheminį gradientą, kuri sąlygoja spontaninę depolarizaciją. Užsidaro veikimo potencialo depolarizacijos fazės metu.
$I_{Ca, L}$ – L-tipo Ca^{2+} srovė	Kanalai atsidaro spontaninės depolarizacijos fazėje (kai membranos potencialas -40 mV), per juos teka Ca^{2+} srovė pagal elektrocheminį gradientą, kuri sąlygoja spontaninės depolarizacijos pabaigą ir veikimo potencialo depolarizacijos fazę. Užsidaro repolarizacijos fazės pradžioje
I_{NaCa} (I_{NCX}) – Ca^{2+} atsipalaidavimo aktyvuota Na^+ – Ca^{2+} pasikeitimo srovė	Na^+ – Ca^{2+} pasikeitimo srovė svarbi Ca^{2+} pusiausvyrai ląstelėje palaikyti. Iš ląstelės išstumiamas Ca^{2+} , į ląstelę patenka Na^+ santykiu 1:3. Atlieka svarbų vaidmenį depolarizacijoje (5)
$I_{b, Na}$ – bazinė Na^+ srovė	Nuo veikimo potencialo fazių nepriklausoma Na^+ srovė, galbūt, dalyvaujanti depolarizacijos (0) fazėje (6)
I_{st} – nuolatinė intraląstelinė srovė	Nuolatinė srovė, turinti įtakos lėtai diastolinei depolarizacijai. Membranos kanalo struktūra panaši į Ca^{2+} kanalo struktūrą. Kokie jonai keliauja per šiuos kanalus, nėra visiškai aišku. Ją slopina ekstraląsteliniai bivalentiniai kationai (Ca^{2+} , Mg^{2+}). β -adrenerginė stimuliacija aktyvina I_{st} (6)
I ląstelės išorę nukreiptos joninės srovės	Reikšmė
$I_{K, r}$ – greita išlyginanti K^+ srovė	Atsidaro repolarizacijos pradžioje. Teko K^+ srovė iš ląstelės. Tai pagrindinė srovė, lemianti repolarizacijos fazę. Turi didžiausią įtaką maksimaliam diastolinio potencialo dydžiui (7)
$I_{K, s}$ – lėta išlyginanti K^+ srovė	Maksimaliai atidaryta vėlyvoje repolarizacijoje. Ramybės sąlygomis indėlis į veikimo potencialo trukmę mažas. Svarbi veikimo potencialo trukmei (impulsų generacijos dažniui) β -adrenerginės stimuliacijos metu (8)
$I_{K, Ach}$ – Ach-aktyvuota K^+ srovė	Dėl acetilcholino poveikio padidėja į ląstelės išorę nukreipta kalio jonų srovė ir taip ramybės potencialas ir maksimalus diastolinis potencialas tampa labiau neigami, todėl didesnė elektros srovė reikalinga ribiniam potencialui pasiekti – sulėtėja sinusinio mazgo impulsų generavimo dažnis (9)
$I_{K, ATP}$ – ATP-jautri K^+ srovė	Didina maksimalų diastolinį potencialą (sąlygoja hiperpolarizaciją), trumpina veikimo potencialo trukmę, taip sąlygoja lėtesnį širdies susitraukimo dažnį (ŠSD). Didėjant ATP koncentracijai ląstelėje, mažėja atvirų K_{ATP} kanalų. Normaliomis ramybės sąlygomis poveikis veikimo potencialo trukmei yra nedidelis (10)
I_{NaK} (I_p) – Na^+ – K^+ jonų siurblio suminė srovė	Iš ląstelės išstumiamas Na^+ , į ląstelę patenka K^+ santykiu 3:2. Tai nepriklausoma nuo veikimo potencialo fazės bazinė srovė (11)
I_{to} – trumpalaikė ekstraląstelinė srovė (4-AP jautri srovė)	Tai kalio srovė, nepriklausanti nuo Ca^{2+} koncentracijos. Svarbi ankstyvajai repolarizacijos fazei (1)

pusiausvyra tarp parasimpatinės ir simpatinės nervų sistemos poveikio, tačiau dabar akcentuojama, kad abi autonominės nervų sistemos grandys širdyje veikia gana selektyviai, o sąveika tarp jų yra dinamiška, orientuota į organizmo poreikius bei sąlygojama anatomicinio nervų skaidulų išsidėstymo. Sąveika tarp simpatinių ir parasimpatinių nervų gali vykti tiek parasimpatiniuose širdies nerviniuose mazguose, tiek ir aksonų, kurie inervuoja širdies ritmo vedlio regionus ir formuoja inhibicines akso-aksonines jungtis, terminalių lygmenyje (12).

Simpatinę inervaciją širdis gauna iš simpatinių nervų, kurių branduoliai yra nugaros smegenų kakliniuose ir viršutiniuose krūtininiuose (T1–T4) mazguose (1 pav.). Simpatinės skaidulos į širdį

keliauja subepikardiškai palei epikardines kraujagyslines struktūras, penetruoja į giliau esantį miokardą, panašiai kaip vainikinių kraujagyslių šakos, ir pasibaigia pasiekusios endokardą kaip simpatinių nervų galūnės. Širdyje egzistuoja simpatinės inervacijos gradientas einant nuo širdies bazės link viršūnės: gausiausiai inervuoti prieširdžiai ir skilvelių baziniai segmentai (13). Be to, širdyje pastebimas ir transmuralinis autonominės inervacijos gradientas: autonominės inervacijos tankumas didžiausias yra subepikardiniuose sluoksniuose, taip pat laidžiosios širdies sistemos struktūrose (14). Simpatinės širdies inervacijos tankumą lemia pusiausvyra tarp nervinės chemoatrakcijos ir chemorepulsijos (14). Potencialus chemoatraktantas širdyje yra nervų augimo faktorius,

kurį gausiai sintezuoja kardiomiocitai, o jo sintezę skatina padidėjęs endotelino-1 kiekis miokarde. Se-ma3a yra nervinis chemorepelentas, kurio gausiai randama širdies trabekuliniame sluoksnyje ankstyvų-jų embriono vystymosi stadijų metu, o po gimimo



1 pav. Autonominė širdies inervacija

Adaptuota iš:

<http://dtp.pima.edu/~biology/202alpha/lesson2/lesson2o.htm>

jo kiekis žymiai sumažėja – visa tai lemia būdingą transmuralinės simpatinės inervacijos gradiento atsiradimą einant nuo epikardo link endokardo (14).

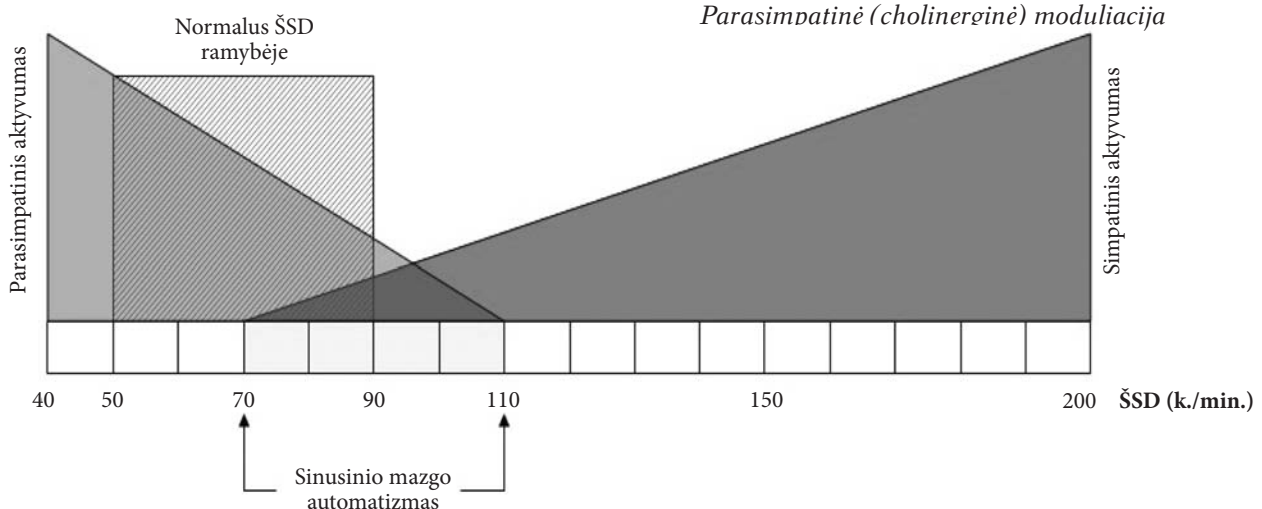
Simpatinės nervų sistemos mediatoriai – norepinefrinas ir epinefrinas veikia per β -adrenoreceptorius širdyje (daugiausia per β_1) ir α -adrenoreceptorius kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse, sąlygoja ŠSD bei miokardo kontraktiškumo didėjimą bei periferinę vazokonstrikciją.

Autonominę parasimpatinę inervaciją širdis gauna iš klajoklių nervų skaidulų, kurių branduoliai yra pailgosiose smegenyse. Klajokliai nervai vėliau dalijasi į viršutinį ir apatinį širdies nervus, o galiausiai susilieja su pogangliniais simpatiniais neurais ir suformuoja nervinį rezginį širdies bazėje. Skirtingai nuo simpatinių neuronų parasimpatinės skaidulos eina skersai skilvelių sienelės į subendokardinį sluoksnį ir ten suformuoja galinius aksonus. Parasimpatiniai neuronai širdyje išsidėstę žymiai heterogeniškiau nei simpatiniai. Parasimpatinė inervacija tankiausia sinusiniame ir atrioventrikuliniame mazguose, tuo tarpu skilveliuose parasimpatinė inervacija yra negausi, o prieširdžiai inervuoti storomis parasimpatinių skaidulų sancaupomis, gausiausiai viršutinėse ir užpakalinėse dalyse.

Parasimpatinės nervų sistemos neuromediatorius acetylcholiną veikia per širdyje esančius M2-cholinoreceptorius ir sąlygoja ŠSD ir miokardo kontraktiškumo mažėjimą. Acetylcholiną gali ir tiesiogiai veikti skilvelių miocitai – jis slopina miocitų kontraktiškumą ir trumpina veikimo potencialo trukmę (15).

Normali autonominė reguliacija

Fiziologinėmis ramybės sąlygomis vyrauja parasimpatinės nervų sistemos įtaka sinusinio mazgo automatizmui, todėl ŠSD sumažėja lyginant su automatinio ŠSD (2 pav.).



2 pav. Autonominės nervų sistemos įtaka širdies susitraukimų dažniui

Padidėjusi parasimpatinė stimuliacija sumažina ŠSD, suretindama impulsų generavimo dažnį sinusiniame mazge ir sumažindama AV laidumo greitį. Acetilcholinai, kaip ligandą surišamoji medžiaga, veikia per G-baltymą, G_i ir aktyvuoja tam tikrą grupę membranų kanalų ($I_{K, ACh}$ kanalus) sinusiniame ir atrioventrikuliniame mazge, taip pat prieširdžiuose, Purkinje skaidulose bei skilveliuose (16). Tikslus mechanizmas, kaip acetilcholinai sumažina ŠSD, nenustatytas. Dėl acetilcholino poveikio padidėja į ląstelės išorę nukreipta kalio jonų srovė ir taip sulėtėja sinusinio mazgo impulsų generavimo dažnis, nes: 1) ramybės potencialas ir maksimalus diastolinis potencialas tampa labiau neigiami, todėl didesnė elektros srovė reikalinga ribiniam potencialui pasiekti; 2) kalio jonų srovė yra priešinga į ląstelę nukreiptoms srovėms, atsakingoms už depoliarizaciją, todėl sulėtėja ketvirtoji veikimo potencialo (depolarizacijos) fazė (1).

Acetilcholinai taip pat sumažina į ląstelę nukreiptą kalcio srovę ($I_{Ca, L}$) per G-baltymo sistemą. Tačiau kai kurie tyrėjai mano, kad kalcio srovės $I_{Ca, L}$ sumažėjimui neužtenka vien acetilcholino koncentracijos padidėjimo, tam reikia ir padidėjusios β -adrenerginės stimuliacijos (17). Kalcio srovės sumažėjimas taip pat gali veikti I_f – tuomet sumažėja ši į ląstelės vidų nukreipta srovė. Tai turi tiesioginės įtakos ŠSD mažėjimui (1).

Įrodyta, kad trumpa vagalinė stimuliacija sukelia kompleksinį ŠSD kitimą: iš pradžių ŠSD sulėtėja, po to reliatyviai ar net absoliučiai pagreitėja ir vėl sulėtėja (18). Tą lemia nevienoda acetilcholinesterazės koncentracija sinusinio mazgo ir aplinkinėse prieširdinėse ląstelėse. Dėl šios priežasties trumpos vagalinės stimuliacijos poveikis sinusinio mazgo centre yra trumpalaikis, o sinusinio mazgo periferijoje bei aplinkiniame prieširdiniame audinyje ilgesnis daugiau kaip 10 kartų (1).

Simpatinė (adrenerginė) moduliacija

Padidėjusi simpatinė stimuliacija kaip ir padidėjęs katecholaminų išsiskyrimas antinksčiuose didina ŠSD ir greitina impulso sklaidimą AV mazge per β -receptorių stimuliaciją. Šio poveikio mechanizmas yra sudėtingas ir nepakankamai ištirtas: vyksta sąveika tarp β -receptorių/adenilat-ciklazės/G-baltymo sistemų. Katecholaminai skatina L-tipo į ląstelę nukreiptą kalcio srovę ($I_{Ca, L}$), didindami cAMP kiekį ir aktyvindami proteinkinazės A sistemą. Intraląstelinės kalcio srovės padidėjimas dažnina ketvirtosios fazės diastolinę depoliarizaciją. Kalcio jonų persiskirstymas taip pat gali padidinti $I_{K, ACh}$ deaktyvacijos greitį, todėl sumažėja priešinga į išorę nukreipta srovė. Katecholaminai taip pat gali skatinti I_f , β -adrenerginė stimuliacija aktyvina I_{st} . Įvairių šių mechanizmų santykinė reikšmė nežinoma (1).

Barorefleksinė širdies ir kraujagyslių

sistemos kontrolė

Arterijų baroreceptorių refleksų sistema atlieka pagrindinį vaidmenį reguliuojant trumpalaikius sisteminio arterinio kraujo spaudimo (AKS) svyravimus. Per arterijų baroreceptorius centrinei nervų sistemai (CNS) nuolat teikiama informacija apie AKS pokyčius, kuria remiantis moduluojamas eferentinis autonominis aktyvumas. Padidėjus sisteminiams AKS, aktyvuojami arterijų baroreceptoriai, dėl to per CNS padidinama *n. vagus* neuronų stimuliacija ir sumažinama simpatinių neuronų stimuliacija (tiek širdžiai, tiek kraujagyslėms). Tai sąlygoja ŠSD, miokardo kontraktiškumo, periferinio kraujagyslių pasipriešinimo ir veninės kraujotakos mažėjimą. Priešingai, baroreceptorių deaktyvacija dėl sumažėjusio AKS sąlygoja simpatinio aktyvumo didėjimą ir *n. vagus* slopinimą.

Arterijų barorefleksai atlieka svarbų vaidmenį moduluojant autonominius impulsus širdžiai. Barorefleksinio jautrumo (BRJ) nustatymas yra pripažintas autonominės širdies ir kraujagyslių sistemos kontrolės (t. y. sąveikos tarp simpatinio ir parasimpatinio aktyvumo širdyje) vertinimo būdas (19). Plačiausiai naudojamas BRJ tyrimas: ŠSD retėjimo, kaip atsako į AKS kilimą (sukeltą mažų fenilefrino dozių į veną) matavimas. BRJ išreiškiamas ms/mmHg, o vyraujančius parasimpatinius refleksus rodo didesnis R–R intervalo pailgėjimas. Neinvazinės barorefleksinio jautrumo nustatymo galimybės – Valsavos manevro arba kaklo spaudimo technikos panaudojimas. Dabar vis plačiau naudojama ir tęstinė spontaninių AKS ir R–R intervalo kitimų analizė.

Įvairios CNS struktūros, taip pat humoraliniai, elgsenos ir aplinkos veiksniai yra įtraukti į širdies ir kraujagyslių sistemos reguliaciją. Kvėpavimas nuolat sąveikauja su barorefleksine ŠSD moduliacija: įkvėpimas sumažina, o iškvėpimas padidina baroreceptinę *n. vagus* motoneuronų stimuliaciją. Normaliomis fiziologinėmis ramybės sąlygomis baroreceptoriai yra aktyvūs ir sąlygoja nuolatinį simpatinio eferentinio aktyvumo slopinimą.

Lyginant parasimpatinę ir simpatinę inervaciją, parasimpatinio signalo intraląstelinės perdavimo sistemos ir mechanizmai yra gerokai paprastesni ir jų mažiau nei simpatinės nervų sistemos. Todėl širdies atsakas į parasimpatinę stimuliaciją yra greitesnis nei į simpatinę, taip pat parasimpatinio impulso poveikis gali baigtis žymiai greičiau nei simpatinio. Iš dalies taip yra dėl to, kad priešingai norepinefrinui, kurio didžioji dalis yra išsaugoma ir po atpalaidavimo iš sinapsių vėl reabsorbuojama neuronų, acetilcholiną greitai hidrolizuoja acetilcholinesterazė (13).

Medijuojant CNS atsaką į barorefleksinį tonusą, pastebėta reikšmingų skirtumų laiko požiūriu medijuojant atsaką parasimpatinėmis ir simpatinėmis aferentėmis. Staiga pakilus AKS, parasimpatinės nervų sistemos aktyvacija įvyksta labai greitai (per

200–600 ms) (20). Tuo tarpu reakcija į kardialinę ir vazomotorinę simpatinę aktyvaciją įvyksta po 2000–3000 ms, o maksimalus simpatinis efektas pasiekiamas dar vėliau (21). Taigi, barorefleksinė ŠSD kontrolė (kiekvieno R–R intervalo trukmės pagrindu) daugiausia atliekama per vagalinio, o ne simpatinio aktyvumo pokyčius (19).

Autonominė širdies ir kraujagyslių sistemos reguliacija sutrinka įvairių, dažnai tarpusavyje persipynusių, ligų ir (ar) būklių metu, pavyzdžiui, esant miokardo išemijai, širdies nepakankamumui, diabetinei neuropatijai. Nors iki šiol nepakankamai ištirta, kokie tikslūs autonominės reguliacijos pokyčiai įvyksta minėtų būklių metu, jau daug metų įvairiuose lygmenyse (tiek neuronų skaidulų, tiek kardiomiocitų) tyrinėjami atskiri autonominės remodeliacijos mechanizmai, kurie prisideda prie aritmogenezės substrato atsiradimo.

Autonominės širdies ritmo reguliacijos pokyčiai ūminio miokardo infarkto metu

Ūminės miokardo išemijos metu be kitų širdies struktūrų pažeidžiami ir širdies nervai, – periferiniuose nervuose vyksta Wallerian tipo degeneracija, po kurios galima neurilemos (Schwann'o) ląstelių proliferacija ir aksonų regeneracija (vadinamasis nervų „ataugimas“). Aksonų regeneracija yra lėtas procesas, kurį skatina iš aplinkinio miokardo išskiriamas nervų augimo faktorius. Dėl to vystosi heterogeniška simpatinė hiperinervacija, padidėja simpatinių nervų tankumas. Susidaro denervuotos ir hiperinervuotos miokardo zonos (elektrinė miokardo remodeliacija), padidėja elektrofiziologinis miokardo heterogeniškumas (22). Simpatinių nervų ataugimas labiausiai išreikštas ir heterogeniškiausias būna periinfarktinėse zonose, praėjus maždaug aštuonioms savaitėms po ūminio miokardo infarkto (ŪMI). Tose vietose padidėja skilvelių transmuralinė repoliarizacijos dispersija, dėl to gali padidėti skilvelinių aritmijų ir staigios mirties rizika (23–25). Naudojant imunocitocheminį dažymą recipientams eksplantuotose natyvinėse širdyse, nustatyta Švano ląstelių, simpatinių nervų ir nervų aksonų kolo-kalizacija, taip pat regioninė širdies hiperinervacija, esant gausiausiam nervų ataugimui zonose tarp pažeisto ir normalaus miokardo bei perivaskulinėse zonose (26).

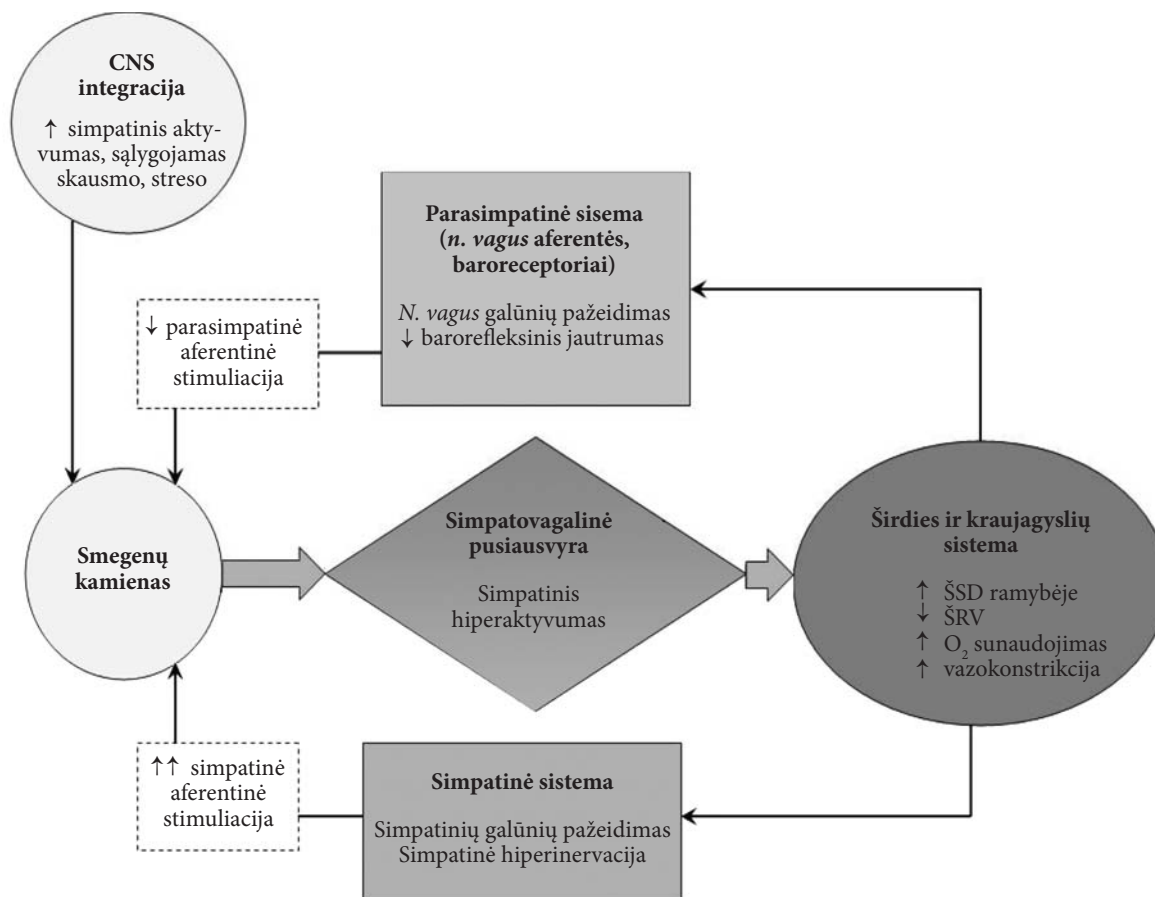
Nustatytas tiesioginis ryšys tarp simpatinės hiperinervacijos, kuri atsiranda po miokardo pažeidimo ir skilvelinių aritmijų. P. S. Chen ir kt., atlikę bandymus su šunimis, nustatė, kad nervų augimo faktoriaus infuzija ir žvaigždinio mazgo stimuliacija po MI didina nervų tankumą ir skilvelinių aritmijų dažnį (26). Nervų augimo faktoriaus infuzija į kairįjį žvaigždinį mazgą pailgina QT intervalą ir pailgina skilvelines aritmijas.

Kaip simpatinė hiperinervacija skatina aritmi-

jų išsivystymą, dar pakankamai nėra ištirta. Galimi mechanizmai: padidėjęs simpatinių nervų galūnių tankumas gali didinti simpatinių neuromediatorių išskyrimą simpatinio sujaudinimo metu (27). Elektrinės remodeliacijos atveju pailgėja veikimo potencialo trukmė hiperinervuotuose regionuose. Be to, staigus simpatinių neuromediatorių išskyrimas gali sustiprinti jaudrumo ir refraktoriškumo heterogeniškumą, o tai gali didinti polinkį į aritmijas (24). Simpatinės nervinės galūnės yra jautresnės išemijai nei kardiomiocitai. Po MI, regioninių katecholaminų reabsorbcijos sutrikimų miokarde dažnai randama didesnėje zonoje, nei užima randas, susidaręs dėl audinių išemijos. Katecholaminų reabsorbcijos sutrikimas simpatinių nervų galūnėse sąlygoja lėtesnį neuromediatoriaus pašalinimą iš sinaptinio plyšio ir taip padidėjusį katecholaminų poveikį miokardui. Tai sąlygoja elektromechaninį miokardo nestabilumą (25).

Elektrinė miokardo remodeliacija ūminės išemijos pažeistuose miokardo segmentuose, periinfarktinėse zonose vyksta ne tik tiesiogiai, bet ir gyvybingo miokardo zonose, esančiose distaliau infarkto zonos. Miokardo segmentuose, esančiuose distaliau infarkto zonos, nustatomas sutrikęs atsakas į simpatinę stimuliaciją. D. B. Zipes ir kolegijos nustatė, kad tiesiogiai išemijos nepažeistuose segmentuose, esančiuose proksimaliau ūminio infarkto zonos, registruojamas efektyvus refrakterinio periodo (ERP – tai ilgiausias intervalas tarp dviejų prieširdžių stimuliacijos stimulų, kuris sukelia AV mazgo bloką) sutrumpėjimas atliekant tiek simpatinę (žvaigždinio mazgo) stimuliaciją, tiek norepinefrino infuziją, tuo tarpu išemijos nepažeistuose miokardo segmentuose, esančiuose distaliau infarkto zonos homogeniško ERP sutrumpėjimo, stimuliuojant simpatinius nervus nebuvo. Daugumoje pastarųjų segmentų ERP sutrumpėjimas užfiksuotas atliekant norepinefrino infuziją, o kai kuriuose – stimuliuojant arba kairįjį, arba dešinįjį (bet ne abu) žvaigždinį mazgą. Beje, šiuose segmentuose atliekant norepinefrino ar izoproterenolio (β -agonistų) infuzijas, ERP sutrumpėjo labiau nei proksimaliau infarkto zonos esančiuose nepažeistuose segmentuose (28). Toks heterogeniškas miokardo atsakas į simpatinę stimuliaciją, perdėtas atsakas į cirkuliuojančių katecholaminų poveikį, dėl vagalinės denervacijos sumažėjęs apsauginis poveikis sąlygoja skilvelinių aritmijų rizikos padidėjimą tiek ūminės, tiek lėtinės miokardo išemijos metu.

ŪMI metu dažnai sutrinka ir barorefleksiniai mechanizmai, dėl to atsiranda simpatinio–vagalinio širdies ir kraujagyslių sistemos tonuso disbalansas ir lėtinė adrenerginė aktyvacija (3 pav.). Sumažėjusi refleksinė ŠSD kontrolė, sergant ŪMI, siejama su padidėjusia aferentine stimuliacija iš skilvelių receptorių, turinčių vagalinių ir simpatinių aferen-



3 pav. Autonominės širdies ir kraujagyslių sistemos reguliacijos pokyčiai miokardo išemijos metu

tinių skaidulų (29). Klinikiniais tyrimais su šunimis nustatyta, kad šie receptoriai „sensitizuojami“ ŪMI metu esant sumažėjusiam BRJ ir jie gali būti ilgalaikės padidėjusios aferentinės impulsacijos šaltiniu (29). Be to, nustatyta, kad šunims, kuriems po MI sumažėjęs BRJ, atlikus kairiojo skilvelio regioninę deaferentaciją (nutraukus aferentinius nervinius impulsus iš kairiojo skilvelio), BRJ pagerėja (30).

Klinikiniai tyrimai, įrodantys, jog ŪMI metu sumažėja barorefleksinis jautrumas, gausiai publikuojami nuo 1980 m. (Billma ir kt., 1982, Schwartz ir kt., 1988). Sumažėjęs BRJ po ŪMI buvo siejamas su didesne skilvelinių aritmijų, staigios mirties rizika, didesniu mirštamumu. 1998 m. buvo publikuota ATRAMI studija (angl. *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*) – pirmas didelės imties (1284 per pastarąsias 28 dienas persirgę miokardo infarktu pacientai) prospektyvusis multicentrinis tyrimas, kurio metu nustatyta, kad sutrikę parasimpatiniai refleksai, kuriuos rodo sumažėjęs BRJ (<3 ms/mmHg), yra reikšmingas bendrojo mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų prediktorius su santykinę rizika 2,8 (95 proc., pasikliautinis intervalas (PI) 1,40–6,16), nepriklausantis nuo kitų visuotinai pripažintų rizikos veiksnių, tokių kaip su-

mažėjusi kairiojo skilvelio funkcija ir ekstrasistolijų skaičius per valandą (31). Kompleksiškai vertinant sumažėjusią kairiojo skilvelio funkciją (išstūmimo frakcija <35 proc.) ir sumažėjusį BRJ, žymiai padidėja kiekvieno parametro predikcinė galia.

G. M. De Ferrari su bendraautoriais 2007 m. publikavo studiją, kurioje įrodė, kad sumažėjęs BRJ yra reikšmingas mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų prognostinis faktorius netgi MI persirgusiems pacientams, kurių kairiojo skilvelio sistolinė funkcija nesutrikusi arba nežymiai sutrikusi (32). BRJ buvo ištirtas 244 prieš keturias savaites MI persirgusiems pacientams, kurių IF >35 proc. Šie pacientai stebėti penkerius metus. Duomenų analizė parodė, kad reliatyvi mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika, esant sumažėjusiam BRJ, buvo 11,4 (95 proc., PI nuo 3,3 iki 39,0).

Autonominės širdies ir kraujagyslių sistemos reguliacijos pokyčiai sergant cukriniu diabetu

Išeminė širdies liga (IŠL) ir cukrinis diabetas (CD) yra dvi patologijos, neretai pasitaikančios tam pačiam pacientui. Būdamos kartu, šios ligos blogina

viena kitos klinikinę eigą, gydymo rezultatus, baigtis, prognozę. Europos kardiologų draugijos ekspertai vaizdžiai apibrėžė šias ligas kaip „dvi tos pačios monetos puses“: viena, cukrinis diabetas vertinamas kaip išeminės širdies ligos ekvivalentas; antra, daugeliui išemine širdies liga sergančių ligonių diagnozuojamas cukrinis diabetas ar prediabetas (33).

CD sergantiems ligoniams būdinga greita ir progresuojanti IŠL eiga, nes jai įtakos turi sinergistinis hiperglikemijos ir įvairių kitų IŠL rizikos veiksnių (dislipidemijos, hipertenzijos, nutukimo, rūkymo) poveikis. 2 tipo CD 2–4 kartus padidina staigios kardialinės mirties riziką (34). Nustatyta, kad kuo sunkesnė CD eiga ir daugiau ligos komplikacijų, tuo didesnė staigios kardialinės mirties tikimybė: lyginant su nesergančiais CD, ji 1,24 karto didesnė tiems, kuriems nustatytas lengvas CD, ir net 2,66 karto didesnė ligoniams, sergantiems CD su mikrokraujagyslinėmis komplikacijomis. CD sergantiems ligoniams kliniškai nustatytos mikrokraujagyslinės komplikacijos staigios kardialinės mirties riziką padidina 1,56 karto, o autonominė neuropatija – 1,51 karto (34).

Infarktu susirgusiems ir CD sergantiems ligoniams būdingas žymiai didesnis mirštamumas, ypač tarp moterų. Mirštamumo rizikos padidėjimas šiuo atveju prilygsta tokiai rizikai, kokia būna po anksčiau persirgto miokardo infarkto (35). Šiame buvo publikuotas didelės imties (837 vyrų ir 416 moterų) tyrimas, kurio pagrindinis uždavinys – patikslinti lyties įtaką miokardo infarkto baigtims 2 tipo CD sergantiems ligoniams. Nors, vertinant mirtį nuo širdies ir kraujagyslių ligos, pakartotinį infarktą ar insultą, moterų prognozės buvo blogesnės nei vyrų (įvykių dažnis atitinkamai – 38,9 ir 32,1 proc.), tačiau šis skirtumas išnyko atlikus korekciją pagal amžių. Tyrime dalyvavusios moterys buvo vyresnės, dažniau nei vyrai sirgo hipertenzija ir širdies nepakankamumu (36).

Be to, CD sergantiems ligoniams neretai būna diabetinė kardiomiopatija, kuriai būdinga ankstyva ir išplitusi tiek parasimpatinių, tiek simpatinių smulkiųjų nervų skaidulų neuronų degeneracija (37). Viena iš diabetinės kardiomiopatijos priežasčių yra širdies nervų augimo faktoriaus sintezės sumažėjimas, sąlygojamas reguliacinių mechanizmų sutrikimo (14). Autonominė neuropatija taip pat susijusi su bloga prognoze ir didesniu ligotumu bei mirštamumu. Kliniškai autonominė diabetinė kardiomiopatija pasireiškia ramybės tachikardija, fizinio krūvio netoleravimu, kardiovaskuliniu nestabilumu peroperaciniu ir operaciniu laikotarpiu, ortostatine hipotenzija, ortostatine tachikardija arba bradikardija, beskausme miokardo išemija, padidėjusia aritmijų ir staigios mirties rizika (38).

Autonominė diabetinė kardiomiopatija yra viena ankstyviausių, plačiai paplitusių ir grėsmingų CD

komplikacijų, tačiau apie jos patofiziologiją žinoma gana mažai. Parasimpatinė nervų sistema, sergant 2 tipo CD, pažeidžiama anksčiau ir stipriau nei simpatinė. Autonominė diabetinė neuropatijai būdinga ankstyva vagalinė disfunkcija (39, 40). Tai sąlygoja ramybės tachikardiją. Vėliau, ligai progresuojant, pažeidžiama ir simpatinė grandis – tachikardija mažėja arba išnyksta (40). Sergantiems CD randama panašių simpatinės širdies inervacijos sutrikimų kaip sergantiems širdies nepakankamumu. Simpatinę širdies denervaciją kiekybiškai galima įvertinti scintigrafiškai, vartojant ^{123}I -metajodobenzilguanidiną (^{123}I -MIBG) ir atliekant fotonų emisijos kompiuterinę tomografiją, arba – ^{11}C -hidroksiefedriną (HED) ir atliekant pozitronų emisijos tomografiją (PET). CD sergantiems pacientams, kuriems nustatyta autonominė diabetinė neuropatija, randamas sumažėjęs miokardo ^{123}I -MIBG sunaudojimas, o tai rodo simpatinę širdies disfunkciją (41).

PET skenavimu su ^{11}C -HED tiriant simpatinę širdies inervaciją CD sergantiems ligoniams, nustatyta, kad CD sąlygoja netolygią kairiojo skilvelio simpatinę denervaciją: proksimaliniams segmentams būdinga hiperinervacija, o distaliniams segmentams – denervacija (41, 42). Kiti autoriai nustatė, kad simpatinė inervacija labiausiai sutrinka užpakaliniuose–apatinuose ir distaliniuose miokardo segmentuose (41, 43). Tai rodo, kad CD metu simpatinei širdies denervacijai būdingas regioninis heterogeniškumas.

Simpatinė denervacija keičia katecholaminų lygius ir adrenerginius receptorius CD sergančių pacientų miokarde. Pradinių CD stadijų metu noradrenalino kiekis ir β -adrenerginių receptorių tankumas miokarde padidėja, o ligai progresuojant – noradrenalino kiekis sumažėja žemiau normos, o tai atspindi didesnę neuronų pažeidimą (44). Hiperglikemijos metu, esant insulino stygiui, organizme padidėja riebiųjų rūgščių. Riebiosios rūgštys stimuliuojamai veikia simpatinę nervų sistemą ir sąlygoja katecholaminų kiekio padidėjimą (44). Padidėjęs katecholaminų kiekis savo ruožtu stimuliuoja simpatinę sistemą, be to, gali toksiškai veikti miokardą – skatina kardiomiocitų apoptozę. CD metu sumažėja ir barorefleksinė ŠSD kontrolė (45).

Šiuo metu moksliniuose tyrimuose ir klinikinėje praktikoje naudojami du pagrindiniai autonominės širdies ir kraujagyslių sistemos inervacijos tyrimo būdai: širdies ritmo dažnio variabilumo (ŠRV) tyrimas ir barorefleksinio jautrumo (BRJ) tyrimas. ŠRV labiau atspindi *n. vagus* tonusinį aktyvumą, o BRJ padeda įvertinti *n. vagus* refleksinį aktyvumą, kaip atsaką į įvairius stresorius (13). Koreliacija tarp ŠRV ir BRJ, išmatuotų miokardo infarktu persirgusiems pacientams, yra tik vidutinė ($R=0,57-0,63$) (46), o

tai patvirtina teiginį, jog ŠRV ir BRJ atspindi skirtingus autonominės širdies ir kraujagyslių sistemos reguliacijos aspektus. Kompleksiškai vertinant ŠRV (SDNN rodiklį) ir BRJ, predikcinė abiejų parametų galia žymiai sustiprėja (31).

Šiame straipsnyje trumpai apžvelgsime tik ŠRV tyrimą ir jo panaudojimo galimybes, nes ūminės miokardo infarkto fazės metu ŠRV lengviau tirti nei BRJ, nereikia taikyti papildomų stresorių ir taip esant organizmui stresinės miokardo išemijos būklės.

ŠRV – tai elektrokardiogramos NN (RR) intervalų trukmės kitimas gretimų širdies ciklų metu (4 pav.). ŠRV paprastai matuojamas tik esant sinusiniam širdies ritmui, todėl tiksliausiai rodo sinusinio mazgo funkcijos autonominę reguliaciją. Jau 1996 m. Europos kardiologų draugijos ir Šiaurės Amerikos stimuliacijos ir elektrofiziologijos draugijos darbo grupė parengė bendrus ŠRV matavimo, fiziologinės interpretacijos ir klinikinio panaudojimo standartus (47). ŠRV tyrimas susideda iš įvairios trukmės (5 min. arba 24 val.) elektrokardiogramos (EKG) signalo registravimo ir jo analizės. 24 val. EKG signalo registravimas yra pranašesnis už trumpalaikius įrašus vertinant ŠRV, nes, naudojant 24 val. EKG įrašus, gaunamas geresnis duomenų atkuriamumas bei galimybė matuoti ilgalaikius ŠSD svyravimus (47). Vertinant ŠRV matavimų patikimumą, nustatyta, kad šis tyrimas atitinka diagnostiniams tyrimams keliamus patikimumo kriterijus (48).

Dažniausiai klinikinėje praktikoje taikomi ŠRV parametrai.

1. Laiko charakteristikų parametrai (statistiniai ir geometriniai matavimai), iš kurių dažniausiai taikomi SDNN (ms) – standartinis nuokrypis nuo visų NN intervalų vidutinės trukmės; SDANN (ms) – 24 val. įrašo 5 min. trukmės segmentų



4 pav. Sveiko žmogaus NN (RR) intervalų kitimas gretimų širdies ciklų metu
NN intervalas – tai laiko intervalas tarp vieno po kito einančių QRS kompleksų, kilusių po sinusinio mazgo depolarizacijos.

NN intervalų vidurkių standartinis nuokrypis; RMSSD (ms) – kvadratinė šaknis iš gretimų NN intervalų skirtumų kvadratų vidurkio; ŠRV trianuliarinis indeksas – bendro visų NN intervalų skaičiaus ir NN intervalų, išmatuotų diskretinėje skalėje, kurios padalos dydis 1/128 sek., histogramos aukščio santykis.

2. Dažnio charakteristikų parametrai: bendra galia (ms^2) – visų NN intervalų dispersija $\leq 0,4$ Hz dažnyje; ULF (ms^2) – galia ultražemo dažnio ribose; VLF (ms^2) – galia labai žemo dažnio ribose; LF (ms^2) – galia žemo dažnio ribose; HF (ms^2) – galia aukšto dažnio ribose.

Dažnio charakteristikų parametų analizė rodo širdies dažnio signalo, išskaidyto į skirtingus dažnius ir amplitudes, periodinius svyravimus bei suteikia informacijos apie jų santykinį intensyvumą sinusiniame širdies ritme. Manoma, kad didelio dažnio komponentės rodo parasimpatinę širdies ir kraujagyslių sistemos reguliaciją, o mažo dažnio komponentės veikiamos tiek simpatinės, tiek parasimpatinės grandžių, taip pat ir barorefleksų. Labai žemo dažnio komponentėms įtakos turi daugelis veiksnių, tarp jų ir renino–angiotenzino sistema bei termoreguliacija (47).

Vis dar ieškoma naujų ŠRV parametų, geriau koreliuojančių su padidėjusia išeminių įvykių rizika. Dabar plačiai nagrinėjami nauji spektriniai ir nelinijiniai ŠRV analizės metodai. Nauji spektriniai ŠRV indeksai: didelio dažnio spektrinė komponentė (V(indeksas)) – apskaičiuojama kaip aukšto dažnio (HF) energijos vidurkis iš labiausiai linijinės HF energijos dalies lyginant su NN intervalo regresijos kreive; vyraujantys žemo dažnio ŠSD svyravimai (angl. *prevalent low-frequency oscillation of heart rate, PLF*) (49). Nelinijiniai parametrai: trumpalaikė fraktalinio skaidymo eksponentė (angl. *short-term fractal scaling exponent*), energijos dėsnio nuolydis (angl. *power law slope*), Poincare diagramos dimensijos (SD12, CV1, CV2) (50–52). Pastarieji metodai grindžiami prielaida, kad ŠRV signalo struktūra priklauso nuo širdies ritmo kontrolės mechanizmų, kurie yra kompleksiniai ir įtakojami daugybės veiksnių (t. y. ŠRV dinamiką kontroliuoja deterministinis, bet ne linijinis koreliacijos mechanizmas) (53).

ŠRV sumažėja kai kurių pataloginių būklių metu, tiek kardiologinių, tiek nekardiologinių (47): miokardo infarkto, miokardo disfunkcijos/širdies nepakankamumo, širdies transplantacijos, diabetinės neuropatijos, tetraplegijos ir kt.

Daugiau kaip 30 metų, nuo kada žinomas ryšys tarp sumažėjusio ŠRV ir padidėjusio mirštamumo po MI, publikuota daug studijų, analizavusių ŠRV kitimą įvairių išeminių būklių metu bei ŠRV prognostinę galią. Nemažai jų atlikta ir Lietuvoje (54–56). Ypač daug ir svarbių šios srities mokslinių darbų atliko prof. D. Žemaitytė, moksliniai darbai pradėti

dar 1962 m. ir tęsiami iki šiol (57).

Europos kardiologų draugija ir Šiaurės Amerikos stimuliacijos ir elektrofiziologijos draugija pasiūlė, kad ŠRV būtų taikomas kaip prognostinis faktorius miokardo infarkto rizikai įvertinti (47). Nustatyta, kad bendrojo mirštamumo po miokardo infarkto prognozavimui ŠRV vertė yra tokia pati kaip kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos, tačiau ŠRV informatyvesnis prognozuojant aritminius įvykius (staigią kardialinę mirtį ir skilvelinę tachikardiją). Sergant ūMI, įvairūs ŠRV parametrai pastebimai sumažėja jau pirmąją parą, o kai kurių parametru vertės negrįžta iki normalios ribos ir praėjus 12 mėnesių po infarkto (56). ŠRV parametrai labai sumažėja tiems ūMI sergantiems ligoniams, kuriems įvyko priekinis miokardo infarktas, Q bangos miokardo infarktas, tiems, kurių miokardo infarkto eiga komplikauta pofinfarktinė krūtinės angina, progresuojančiu širdies nepakankamumu, plaučių edema ir (ar) kardiogeniniu šoku (56).

ŠRV sumažėja ir sergant diabetine neuropatija (58). Analizuojant ŠRV, galima geriau nustatyti tiek subklinikinę, tiek klinikinę autonominę diabetinę neuropatiją, geriau įvertinti tokių ligonių riziką bei atitinkamai taikyti veiksmingesnį gydymą. Nustatytas tiesioginis ryšys tarp diabetinės autonominės neuropatijos ir sumažėjusių laiko charakteristikų parametru: NN50, SDNN bei dažnio charakteristikų parametru: sumažėjusios energijos, ypač išliekant nepakitusiame LF/HF santykiui, nedidėjančio LF atsisojus (47). Atliekant populiacinius tyrimus nustatyta, kad žemesnis ŠRV susijęs su IŠL išsivystymu CD sergantiems pacientams, nepriklausomai nuo kitų IŠL rizikos veiksnių (59). ŠRV ūminio miokardo infarkto metu CD sergantiems ligoniams labiau mažėja nei ligoniams, nesergantiems CD (56, 60). G. Bakšytės daktaro disertacijoje nustatyta, kad 1–3 parą po ūminio miokardo infarkto CD sergančių ligonių tiek laiko parametrai: vidutinis NN, SDNN indeksas, ŠRV triangularinis indeksas ir TINN, tiek dažnio parametrai: LF, normalizuotas LF, HF, normalizuotas HF, LF/HF, buvo statistiškai reikšmingai mažesni nei CD nesergančių ligonių (56). Kitų parametru vidurkių patikimo skirtumo nerasta, tačiau tam įtakos greičiausiai turėjo maža CD sergančių ligonių imtis. Mažesnis ŠRV CD sergančių ligonių grupėje tiesiogiai koreliavo su mažesne KS IF, didesniu kairiojo skilvelio galiniu sistoliniu dydžiu bei sunkesne diastoline disfunkcija (nustatyta echokardiografiškai) (60).

Europos kardiologų draugijos ekspertai rekomenduoja, kad, diagnozavus 2 tipo CD, arba per penkerius metus nuo 1 tipo CD diagnozės nustatymo, būtų ištiriama ir autonominės širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos būklė, o jos įvertinimas dinamiškai vėliau turėtų būti atliekamas kasmet (33).

Pastaraisiais metais ŠRV analizė įtraukta beveik į

visas Holter (24 val. EKG) įrašų analizės kompiuterines programas, tačiau ŠRV klinikinėje praktikoje nėra standartinis širdies ir kraujagyslių sistemos tyrimo būdas. Taip yra iš dalies todėl, kad tebediskutuotina, kurie konkrečiai ŠRV parametrai tiksliausiai rodo autonominės širdies ir kraujagyslių sistemos reguliacijos būklę; galutinai nenustatyta, su kokiais kitais parametrais ŠRV turėtų būti derinamas norint gauti pakankamai prognostiškai vertingos informacijos, nes vien ŠRV predikcinė galia yra ribota. Taip pat nenustatyta, kokioms ligonių grupėms ŠRV tiksliausiai tirti (61). Jei bendrojoje širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis sergančių ligonių populiacijoje dažniausiai pakanka ir kitų tyrimų, tam tikroms ligonių grupėms (pvz., CD ir IŠL sergantys pacientai) būdinga didesnė komplikacijų rizika, todėl būtų naudingi papildomi tyrimai, tarp jų ir ŠRV. Visi šie veiksniai ir tai, kad ŠRV negali būti tiriamas ligoniams, kuriems išsivystė prieširdžių virpėjimas arba kartojasi dažnos aritmijos, riboja ŠRV panaudojimą rizikai įvertinti ūMI sergantiems pacientams (61).

Intervencinis ir medikamentinis autonominio tonuso keitimas

ė

Autonominio tonuso moduliavimas yra potencialus gydymo metodas siekiant sumažinti skilvelinių aritmijų riziką po ūMI. Tokio pobūdžio moksliniai tyrimai atliekami nuo 1980 m. P. J. Schwartz ir kt. 1983 m. įrodė, kad, atliekant kairiąją stelektomiją šunims po miokardo infarkto, skilvelių virpėjimo dažnį galima sumažinti nuo 66 proc. iki nulio (62). Vėliau Z. F. Issa ir kt., atlikę tyrimus su šunimis, nustatė, kad miokardo išemijos metu taikoma nugaros smegenų torakalinės dalies stimuliacija (T1–T2 segmentų lygyje) skilvelinių tachiaritmijų riziką sumažino nuo 59 iki 23 proc. (63). Panašus poveikis nustatytas leidžiant klonidiną (kuris dėl centrinio simpatolitinio poveikio sukelia bradikardiją ir hipotenziją) intratekaliai per kateterį T2–T4 nugaros smegenų segmentų lygyje (64).

2000 m. buvo publikuotas klinikinis tyrimas, kuriame atlikta simpatinė blokada (kairiojo žvaigždinio mazgo blokada arba intraveninė β-adrenoblokatorių – propranololio arba esmololio – infuzija) žmonėms, kuriems ankstyvuojant ūMI laikotarpiu pasireiškė pasikartojantis skilvelių virpėjimas. Rezultatai lyginti su ligonių, gydytų pagal standartinę ACLS (angl. *Advanced Cardiac Life Support* – specializuota kardiologinė reanimacinė pagalba) protokolą, gydymo rezultatais. Mirštamumas per vieną savaitę ir vienerius metus buvo žymiai didesnis pagal ACLS protokolą gydytų ligonių grupėje (atitinkamai – 82 proc. lyginant su 22 proc. per vieną savaitę ir 95 proc. lyginant su 33 proc. per vienerius metus) (65). A. Mahajan ir kt. aprašė torakalinės epidurinės anestezijos poveikį gydant pasikartojančią skilvelinę ta-

chikardiją, atsparią medikamentiniam gydymui, išemine kardiomiopatija sergančiam ligoniui, skiriant bupivakaino 0,25 proc. tirpalą T1–T2 segmentų lygyje. Implantuoto kardioverterio-defibriliatoriaus šokų skaičius, taikant tokį gydymą, buvo sumažintas nuo 86 per 48 val. iki 0 (66).

ė

Tyrimais įrodyta, kad β -adrenoblokatorių, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių, angiotenzino receptorių blokatorių, aldosterono antagonistų ir statinų grupių vaistai daugiau ar mažiau moduliuoja autonominį tonusą ir sumažina staigios mirties riziką išemine kardiomiopatija sergantiems ligoniams (13).

β -adrenoblokatoriai selektyviai jungiasi prie β -adrenoreceptorių ir konkurenciniu principu juos blokuoja, taip sumažindami simpatinės nervų sistemos poveikį ir simpatinį tonusą. β -adrenoblokatoriai taip pat slopina renino išskyrimą ir angiotenzino-II bei aldosterono gamybą, blokuodami β 1-receptorius inkstų jukstaglomerulinėse ląstelėse. Tiesioginis elektrofiziologinis β -blokatorių poveikis širdžiai (SSD sumažinimas, ektopinio automatizmo židinių spontaninio aktyvumo slopinimas, sulėtėjęs laidumas ir padidėjęs AV mazgo refrakterinis laikotarpis) mažina simpatinį hipertonusą bei miokardo išemiją, gerina barorefleksų funkciją (67).

Angiotenzinas-II sukelia kraujagyslių, tarp jų ir vainikinių širdies kraujagyslių, vazokonstrikciją, stimuliuoja noradrenalino ir kitų vazoktyviųjų medžiagų atsipalaidavimą iš kraujagyslių sienelių, aldosterono ir katecholaminų išskyrimą antinksčiuose, didina simpatinės nervų sistemos tonusą,

sustiprina periferinę noradreninerginę neurotransmisiją. Angiotenzinas-II smegenų kamieno juntamajame branduolyje (*nucleus solitarius*) mažina baroreceptorių refleksą sukeltą vagalinę bradikardiją. AKF inhibitoriai (slopinantys angiotenziną konvertuojantį fermentą ir taip blokuojantys neaktyvaus angiotenzino-I vartimą angiotenzinu-II) ir angiotenzino receptorių blokatoriai (blokuojantys angiotenzino-II AT1 receptorius), mažindami angiotenzino-II gamybą ir veikimą, slopina šiuos procesus ir taip netiesiogiai gali padidinti parasimpatinę širdies stimuliaciją ir sumažinti skilvelinių tachiaritmijų riziką (13).

Aldosterono antagonistai ir statinai taip pat netiesiogiai slopina simpatinį hiperaktyvumą. Atliekant tyrimus su širdies nepakankamumu sergančiais triušiais ir pelėmis, nustatyta, kad gydymas statiniais mažina simpatinį hipertonusą, padeda normalizuoti refleksinę širdies ir kraujagyslių sistemos autonominę reguliaciją ir pasižymi nuo dozės priklausomu teigiamu poveikiu baroreceptorių jautrumui (13).

Apibendrinimas

Tikslesnis autonominės širdies ir kraujagyslių sistemos reguliacijos supratimas, įvertinimas bei pusiausvyros tarp simpatinės ir parasimpatinės širdies ir kraujagyslių sistemos stimuliacijos pagerinimas neabejotinai turėtų pagerinti širdies ir kraujagyslių ligų prevenciją ir padėti parinkti teisingiausią ir šiuolaikišką gydymo taktiką.

Padėka

Nuoširdžiai dėkojame Lietuvos valstybiniam mokslui ir studijų fondui už suteiktą finansinę paramą.

Autonomic heart rhythm regulation and its alteration in myocardial infarction and diabetes mellitus

Rūta Ablonskytė-Dūdonienė, Eglė Ereminienė

Department of Cardiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: cardiac autonomic nervous system; heart rate regulation; myocardial infarction; diabetes mellitus; heart rate variability.

Summary. Coronary heart disease and diabetes mellitus are closely linked together. Myocardial infarction is the most severe stage of coronary heart disease. Natural course and prognosis of acute myocardial infarction is much worse in patients with diabetes mellitus as compared to age- and gender-matched non-diabetic controls. Many studies have been made to improve evaluation and risk stratification of such patients. A promising area is investigation of autonomic cardiovascular nervous system and its alteration during the myocardial infarction and diabetes mellitus. Parasympathetic and sympathetic effects on heart rate have been studied at various levels for many years, but their mechanisms are complex and not fully elucidated. This article overlooks the recent studies on the mechanisms of autonomic cardiovascular regulation and its alteration in myocardial infarction and diabetes mellitus. Modern methods to investigate autonomic regulation of the heart as well as possible interventional and medical therapies that modulate cardiac autonomic tone are also reviewed. In order to better understand the origin and evolution of pathological changes in

autonomic regulation during the above-mentioned diseases, we have also presented a brief view on some functional aspects of natural cardiac pacemaker, the neuroanatomy of cardiac autonomic innervation, and mechanisms of normal heart rhythm regulation.

Literatūra

1. Boyett MR, Honjo H, Kodama I. The sinoatrial node, a heterogenous pacemaker structure. *Cardiovasc Res* 2000; 47:658-87.
2. Couette B, Marger L, Nargeot J, Mangoni ME. Physiological and pharmacological insights into the role of ionic channels in cardiac pacemaker activity. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006;3:169-90.
3. Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev* 2008;88(3):919-82.
4. Verkerk AO, Wilders R, van Borren MM, Peters RJG, Broekhuijsen E, Lam K, et al. Pacemaker current (If) in the human sinoatrial node. *Eur Heart J* 2007;28(20):2472-8.
5. Sanders L, Rakovic S, Lowe M, Mattick PA, Terrar DA. Fundamental importance of Na^+ - Ca^{2+} exchange for the pacemaking mechanism in guinea-pig sino-atrial node. *J Physiol* 2006;571(Pt 3):639-49.
6. Shinagawa Y, Satoh H, Noma A. The sustained inward current and inward rectifier K^+ current in pacemaker cells dissociated from rat sinoatrial node. *J Physiol* 2000;523:593-605.
7. Ono K, Ito H. Role of rapidly activating delayed rectifier K^+ current in sinoatrial node pacemaker activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995;269:H453-62.
8. Lei M, Cooper PJ, Camelliti P, Kohl P. Role of the 293b-sensitive, slowly activating delayed rectifier potassium current, $\text{i}(\text{K}_s)$, in pacemaker activity of rabbit isolated sinoatrial node cells. *Cardiovasc Res* 2002;53(1):68-79.
9. Ito H, Ono K, Noma A. Background conductance attributable to spontaneous opening of muscarinic K^+ channels in rabbit sino-atrial node cells. *J Physiol* 1994;476(1):55-68.
10. Han X, Light PE, Giles WR, French RJ. Identification and properties of an ATP-sensitive K^+ current in rabbit sinoatrial node pacemaker cells. *J Physiol* 1996;490:337-50.
11. Sakai R, Hagiwara N, Matsuda N, Kassanuki H, Hosoda S. Sodium-potassium pump current in rabbit sino-atrial node cells. *J Physiol* 1996;490:51-62.
12. Hasan W, Smith PG. Modulation of rat parasympathetic cardiac ganglion phenotype and NGF synthesis by adrenergic nerves. *Auton Neurosci* 2008. Available from: URL: <http://www.sciencedirect.com/>
13. Vasegi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:404-19.
14. Ieda M, Kimura K, Kanazawa H, Fukuda K. Regulation of cardiac nerves: a new paradigm in the management of sudden cardiac death? *Curr Med Chem* 2008;15(17):1731-6.
15. Zang WJ, Sun L, Yu XJ, Lv J, Chen LN, Liu BH. Vagal control of cardiac functions and vagal protection of ischemic myocardium. *Sheng Li Xue Bao* 2008;60(4):443-52.
16. Cifelli C, Rose RA, Zhang H, Voigtlaender-Bolz J, Bolz SS, Backx PH, et al. RGS4 regulates parasympathetic signaling and heart rate control in the sinoatrial node. *Circ Res* 2008;103(5):527-35.
17. Honjo H, Kodama I, Zang WJ, Boyett MR. Desensitization to acetylcholine in single sinoatrial node cells isolated from the rabbit heart. *Am J Physiol* 1992;263:H1779-89.
18. Pappano AJ. Vagal stimulation of the heartbeat: muscarinic receptor hypothesis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991;2:262-73.
19. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13(2):191-207.
20. Pickering TG, Davies G. Estimation of the conduction time of the baroreceptor-cardiac reflex in man. *Cardiovasc Res* 1973;7:213-9.
21. Eckberg DL, Sleight P. Human baroreflexes in health and disease. Oxford, UK: Clarendon Press; 1992.
22. Chen LS, Zhou S, Fishbein MC, Chen PS. New perspectives on the role of autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(1):123-7.
23. Jiang H, Lu Z, Yu Y, Zhao D, Yang B, Huang C. Relationship between sympathetic nerve sprouting and repolarization dispersion at peri-infarct zone after myocardial infarction. *Auton Neurosci* 2007;134(1-2):18-25.
24. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2005;115:2305-15.
25. Sasano T, Abraham MR, Chang KC, Ashikaga H, Mills KJ, Holt DP, et al. Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(23):2266-75.
26. Chen PS, Chen LS, Cao JM, Sharifi B, Karagueuzian HS, Fishbein MC. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 2001;50:409-16.
27. Parrish DC, Gritman K, Van Winkle DM, Woodward WR, Bader M, Habecker BA. Postinfarct sympathetic hyperactivity differentially stimulates expression of tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(1):H99-106.
28. Zipes DB, Barber MJ, Takahashi N, Gilmour RF Jr. Influence of the autonomic nervous system on the genesis of cardiac arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:1210-20.
29. Jones CM, Quinn MS, Minisi AJ. Reflex control of sympathetic outflow and depressed baroreflex sensitivity following myocardial infarction. *Auton Neurosci* 2008;141(1-2):46-53.
30. Minisi AJ, Nashed TB, Quinn MS. Regional left ventricular deafferentation increases baroreflex sensitivity following myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2003;58:136-41.
31. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.
32. De Ferrari GM, Sanzo A, Bertolotti A, Specchia G, Vanoli E, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity predicts long-term cardiovascular mortality after myocardial infarction even in patients with preserved left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2285-90.
33. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
34. Siscovick DS, Sotoodehnia N, Rea TD, Raghunathan TE, Jouven X, Lemaitre RN. Type 2 diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac arrest in the community. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(1):53-9.
35. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001;24(8):1422-7.
36. Venskutonytė L, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Effect of gender on prognosis in patients with myocardial infarction and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2010. Available from: URL: <http://www3.interscience.wiley.com/>
37. Fang ZY, Najos-Valencia O, Leano R, Marwick TH. Patients with early diabetic heart disease demonstrate a normal

- myocardial response to dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:446-53.
38. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115(3):387-97.
 39. Kaye JM, Corral RJ, Lightman SL. A new test for autonomic cardiovascular and neuroendocrine responses in diabetes mellitus: evidence for early vagal dysfunction. *Diabetologia* 2005;48:180-6.
 40. Schonauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Shonauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5(4):336-44.
 41. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25(4):543-67.
 42. Fricke E, Eckert S, Dongas A, Fricke H, Preuss R, Lindner O, et al. Myocardial sympathetic innervation in patients with symptomatic coronary artery disease: follow-up after 1 year with neurostimulation. *J Nucl Med* 2008;49(9):1458-64.
 43. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Schwaiger M, Wieland DM. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism* 1999;48:92-101.
 44. Debono M, Cachia E. The impact of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: is it associated with left ventricular dysfunction? *Auton Neurosci* 2007;132(1-2):1-7.
 45. Gu H, Epstein PN, Li L, Wurster RD, Cheng ZJ. Functional changes in baroreceptor afferent, central and efferent components of the baroreflex circuitry in type 1 diabetic mice (OVE26). *Neuroscience* 2008;152(3):741-52.
 46. Bigger JT Jr, La Rovere MT, Steinman RC, Fleiss JL, Rottman JN, Rolnitzky LM, et al. Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1511-8.
 47. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
 48. Maestri R, Raczak G, Danilowicz-Symanowicz L, Torunski A, Sukiennik A, Kubica J, et al. Reliability of heart rate variability measurements in patients with a history of myocardial infarction. *Clin Sci* 2009;118(3):195-201.
 49. Kiviniemi AM, Tulppo MP, Wichterle D, Hautala AJ, Tiininen S, Seppänen T, et al. Novel spectral indexes of heart rate variability as predictors of sudden and non-sudden cardiac death after an acute myocardial infarction. *Ann Med* 2007;39(1):54-62.
 50. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE; Cast Investigators. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(1):13-20.
 51. Signorini MG. Nonlinear analysis of heart rate variability signal: physiological knowledge and diagnostic indications. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004;7:5407-10.
 52. Magrans R, Gomis P, Caminal P, Wagner G. Multifractal and nonlinear assessment of autonomous nervous system response during transient myocardial ischaemia. *Physiol Meas* 2010;31(4):565-80.
 53. Chen SW. A new algorithm developed based on a mixture of spectral and nonlinear techniques for the analysis of heart rate variability. *J Med Eng Technol* 2007;31(3):210-9.
 54. Žemaitytė D. Širdies ritmo autonominis reguliavimas: mechanizmai, vertinimas, klinikinė reikšmė. (Autonomic regulation of heart rhythm: mechanisms, evaluation, clinical significance.) Palanga; 1997.
 55. Urbonavičienė G. Miokardo infarktu persirgusių ligonių rizikos stratifikavimas, įvertinant elektrokardiografinių tyrimų duomenis. (Risk assessment for myocardial infarction patients according to the data of electrocardiographical studies.) [summary of doctoral dissertation]. Kaunas: Kauno medicinos universitetas, Kardiologijos institutas; 2002.
 56. Bakšytė G. Širdies ritmo sutrikimų, variabilumo ir kairiojo skilvelio disfunkcijos prognozinės vertės ūminiu miokardo infarkto periodu nustatymas. (Prognostic value of cardiac arrhythmias, heart rate variability and left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction.) [summary of doctoral dissertation]. Kaunas: Kauno medicinos universitetas; 2005.
 57. Žemaitytė D. Short history of part studies of autonomic heart rate control in Lithuania. 2001. Available from: URL: http://www.pri.kmu.lt/Publication_HRV/Short%20history.pdf
 58. Balcioglu S, Arslan U, Turkoglu S, Ozdemir M, Cengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 2007;100(5):890-3.
 59. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes. *Diabetes* 2002;51:3524-31.
 60. Stoickov V, Ilic S, Ilic MD, Nikolic A, Mitic V. Impact of diabetes on heart rate variability and left ventricular function in patients after myocardial infarction. *Facta Universitatis – series: Medicine and Biology* 2005;12(3):130-4.
 61. Liew R, Chiam PT. Risk stratification for sudden cardiac death after acute myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39(3):237-46.
 62. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischaemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:790-800.
 63. Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, Rosenberger J, Bhakta D, Groh WJ, et al. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. *Circulation* 2005;111:3217-20.
 64. Issa ZF, Ujhelyi MR, Hildebrand KR, Zhou X, Rosenberger J, Groh WJ, et al. Intrathecal clonidine reduces the incidence of ischemia-provoked ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model. *Heart Rhythm* 2005;2:1122-7.
 65. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation* 2000;102:742-7.
 66. Mahajan A, Moore J, Cesario DA, Shivkumar K. Use of thoracic epidural anesthesia for management of electrical storm: a case report. *Heart Rhythm* 2005;2:1359-62.
 67. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-62.

Straipsnis gautas 2008 10 16, priimtas 2010 03 05
Received 16 October 2008, accepted 5 March 2010